Ռ. Հ. Հակոբյան

Ընդհանուր դեղագիտական քիմիա

Անօրգանական դեղապատրաստուկներ

Դասագիրք

Երևան 1995

УДК 616-091

Ռուդոլֆ Համազասպի Հակոբյան

Ընդհանուր դեղագիտական քիմիա
Անօրգանական դեղապատրաստուկներ

Սույն հրատարակությունը դեղագիտական քիմիային նվիրված առաջին մայրենի լեզվով դասագիրքն է: Այն նախատեսված է դեղագետների (պրովիզոր), դեղագործների (ֆարմացևվտ) և դեղագիտական ֆակուլտետի ուսանողների համար: Գիրքը օգտակար է նաև այն անձանց համար, ովքեր զբաղվում են դեղերի արտադրման, ներկրման, բախշման, պահման, վաճառման, արտահանման, տեղափոխման հարցերով:

Տպագրվում է Երևանի Մխիթար Հերացու անվան Պետական բժշկական համալսարանի Խմբագրական հրատարակչության խորհրդի որոշմամբ (1992 թ.):

Սույն դասագրքի հրատարակմանը բարոյապես և ֆինանսապես աջակցելու համար շնորհակալություն եմ հայտնում Երևանի Մխիթար Հերացու անվան Պետական բժշկական համալսարանի ռեկտոր՝ ակադ. Վ.Պ.Հակոբյանին

Հեղինակ

Գրախոսներ՝

Երևանի ՊԲՀ-ի Դեղերի տեխնոլոգիայի ամբիոնի վարիչ՝

պրոֆ. **Տ. Լ. Վիրաբ յան**

Երևանի Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտի բաժնի վարիչ,

պրոֆ. **Ա. Ս. Նորավյան**

ISBN 5-85503-110-1

© СОТИС, оформление, 1996

Նախաբան

Ներկայումս հրապարակի վրա առկա դեղագիտական քիմիայի ծրագրային բովանդակությունը լուսաբանող դասագրքերից մեկը ժամանակի առումով հնացած է (Г.А. Мелентьева, "Фармацевтическая химия, 1976") և, բնականաբար, չի կարող բավարարել արդի պահանջները, մյուսում (В.Г. Беликов, 1985), որը թեպետ համեմատաբար վերջերս է հրատարակվել, գլխավոր ուշադրությունը դարձվել է հատկապես վերլուծմանը, ստվերի տակ թողնելով առարկայի մյուս, հեռանկարային բաժինը, որն ընդգրկում է դեղապատրաստուկների համադրության հիմնարար տեսությունը և դրա իրականացման եղանակները: Այս առումով դոցենտ Ռ. Հ. Հակոբյանի դասագիրքը շահավետորեն տարբերվում է վերոհիշյալներից և աչքի է ընկնում առարկայի երկու հիմնական բաժինների կուռ միասնությամբ և քիմիական հիմնավոր տրամաբանությամբ: Այս մոտեցումը, ըստ երևույթին, հեղինակի բազմաթիվ տարիների պահեստավորված նյութի (դասախոսությունների) և մանկավարժական մեթոդների հարուստ փորձի վկայությունն է, որը կօգնի ուսանողներին յուրացնելու առարկայի ինչպես ընդհանուր, այնպես էլ կոնկրետ հարցերի բովանդակությունը, որ կապված է այս դասագրքի ամենագլխավոր բաժնի՝ նյութի կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի էությունը բացահայտելու և հասկանալու հետ: Դեղերի նպատակադրված համադրությունը ներկայացված է որպես մեկ միասնական համակարգ, որի առաջին փուլում հղացվում են դեղանյութերի կառուցվածքները, քննարկվում դրանց դեղ դառնալու հավանականության մեծացման ուղիները, կատարվում տեսական հաշվարկներ այդ համակարգի արդյունավետության բարձրացման հնարավորությունների վերաբերյալ:

Գիտականորեն հիմնավորված և հարստացված են մոլեկուլների կառույցի ու ակտիվության միջև եղած կապին, դեղերի ստանդարտավորմանը, դեղերի որակի վրա լույսի ու ջերմության ազդեցությանը, ֆունկցիոնալ վերլուծությանը, մետաբոլիզմին նվիրված գլուխները:

Նախորդ դասագրքերում դեղերի մետաբոլիզմը նկարագրվում էր որպես երևույթ և նախատեսված է միջակ որակավորում ունեցող մասնագետի համար: Ներկա դասագրքում պատճառաբանված է մետաբոլիզմը, դրա փուլերը: Դեղերի մետաբոլիտների օրինակով ցույց է տրված այն հեռանկարային քիմիական կառուցվածքները, որոնք հիմք են հանդիսացել նոր դեղերի հորինման և համադրման համար: Պարզաբանելով մետաբոլիզմի ուսումնասիրման գործնական նշանակությունը, նախադրյալներ է ստեղծվում ապագա դեղագործին մեխանիկական կատարողից վերածելու մտածող, տրամաբանող, կողմնորոշվող մասնագետի:

Ժամանակակից բարձր մասնագիտական մակարդակով է գրված դեղապատրաստուկների ստերեոիզոմերիայի նշանակությունը թերապիայում՝ գլուխը, որտեղ ապագա դեղագետը ծանոթանում է ռացեմիկ դեղերի նկատմամբ հեռանկարային պահանջներին:

Դեղագիտության նվաճումներն են արտացոլված ֆարմակակինետիկական հետազոտություններին, կենսաբանական մատչելիությանը (բացարձակ ու հարաբերական) և կենսաբանական համարժեքությանը նվիրված գլուխը:

Նորություն են նաև Հայաստանում դեղագործության զարգացմանը և ՀՀ ԱՆ առընթեր Դեղտեսչությանը վերաբերող գլուխները:

Անօրգանական դեղապատրաստուկները նկարագրելիս հեղինակը օգտվել է Մելենտևայի և Բելիկովի դասագրքերից, առաջինից վերցնելով համակարգումը, երկրորդից՝ թեմայի անհրաժեշտ ծավալը, բայց դրանք հասցրել է կատարելագործման: Հոդվածները ստացվել են սեղմ, անհրաժեշտ տեղեկություններով: Դասագիրքը թեթևացված է ավելորդ դեղապատրաստուկներից, որոնք բժշկության մեջ այլևս մեծ կիրառում չունեն: Այս հանգամանքները դասագիրքը դարձնում են ավելի կուռ և նպատակային:

Դասագիրքը գրված է ընդհանուր քիմիայի կուրսի ծրագիրը յուրացրած, որոշակի գիտելիքների պոտենցիալ ունեցողների համար:

Հեղինակը համարձակություն է ունեցել ներկայացնելու նաև բժշկագիտության տերմինների հայերեն հասկացություններ:

Ռ. Հ. Հակոբյանի «Դեղագիտական քիմիա» դասագիրքը գրված է առարկայի հիմնական ծրագրային բովանդակության շարադրման թարմությամբ, նորարարական մոտեցմամբ և առանձին բաժինների նպատակային շեշտվածությամբ աչքի է ընկնում որոշակի առավելություններով և հաշվի առնելով, որ Հայաստանի դեղագործության բազմադարյա պատմության մեջ մայրենի լեզվով առաջին դասագիրքն է, ուստի դրա հրատարակումը խիստ հիմնավոր է, նպատակային և լավ նվեր է ՀՀ բժշկական Համալսարանի ուսանողությանը:

Պրոֆ. Տ. Լ. Վիրաբյան

Երևանի Մխիթար Հերացու անվ. Պետական բժշկական Համալսարան

Պրոֆ. Ա. Ս. Նորավյան

Ակադ. Ա. Լ. Մնջոյանի անվ. Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ

ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԴԵՂԱԳԻՏԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱ*
ԴԵՂԱԳԻՏԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ՏԵՍԱԿԱՆ ՀԻՄՈՒՆՔՆԵՐԸ

ԳԼՈՒԽ 1. ԴԵՂԱԳԻՏԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՊԱՏՄՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ

1.1. Դեղագիտական քիմիայի առարկան ու բովանդակությունը

Դեղագիտական քիմիան գիտություն է, որ ուսումնասիրում է դեղանյութերի կառուցվածքը, ֆիզիկական և քիմիական հատկությունները, ստացման եղանակները, կապը դրանց քիմիական կառույցի և օրգանիզմի վրա թողած ազդեցության միջև, պահելու ընթացքում դեղերի որակի փոփոխությունը և դրա վերահսկման եղանակները:

Դեղագիտական քիմիայում դեղանյութերի հետազոտման հիմնական եղանակներից են վերլուծությունը (անալիզ) և համադրությունը (սինթեզ), որոնք դիալեկտիկորեն սերտ կապված և միմյանց փոխադարձ լրացնող պրոցեսներ են: Վերլուծությունն ու համադրությունը բնության մեջ տեղի ունեցող երևույթների էության ճանաչման հզոր միջոցներ են:

Դեղագիտական քիմիայի առջև ծառացած խնդիրները լուծվում են ֆիզիկական, քիմիական ու ֆիզիկաքիմիական դասական եղանակներով, որոնք օգտագործվում են դեղանյութերի ինչպես համադրության, այնպես էլ վերլուծման համար:

Դեղագիտական քիմիան հասկանալու համար ապագա բարձրորակ դեղագետը (պրովիզորը) պետք է խորը գիտելիքներ ունենա ընդհանուր տեսական քիմիական ու բժշկաքիմիական գիտությունների, ֆիզիկայի, մաթեմատիկայի բնագավառում: Անհրաժեշտ են նաև կայուն գիտելիքներ փիլիսոփայության ասպարեզում, քանի որ դեղագիտական քիմիան, ինչպես և մյուս քիմիական գիտությունները, ուսումնասիրում են մատերիայի շարժման քիմիական ձևերը:

* ԱՆ տերմինաբանական հանձնաժողովի և Նախարարների խորհրդի լեզվի տեսչության համատեղ նիստում (դեկտեմբեր, 1994թ.) «դեղագործական քիմիա» տերմինը փոխարինված է «դեղագիտական քիմիայով»:

1.2. Դեղագիտական քիմիայի կապը մյուս գիտությունների հետ

Դեղագիտական քիմիայի ձևավորումը դիտարկվում է որպես միասնական դիալեկտիկական պրոցես՝ բոլոր դեղագործական, ինչպես նաև քիմիական, բժշ-

կա-կենսաբանական և այլ գիտությունների հետ փոխադարձ կապով ու պայմանավորվածությամբ: Դեղագիտական քիմիան կենտրոնական տեղ է գրավում և յուրօրինակ կապող օղակ է մյուս դեղագործական գիտությունների՝ բուսագիտության (ֆարմակոգնոզիա), դեղերի տեխնոլոգիայի, դեղաբանության (ֆարմակոլոգիա), դեղագործության էկոնոմիկայի ու կազմակերպման, թունաբանական քիմիայի միջև: Օրինակ բուսագիտությունը դեղաբույսերի հումքը ուսումնասիրող գիտություն է և հիմք է ստեղծում նոր դեղապատրաստուկների հորինման համար: Դեղագիտական քիմիան սերտորեն կապված է դեղերի տեխնոլոգիայի հետ, որն ուսումնասիրում է դեղերի պատրաստման եղանակները: Այդ դեղերը դեղագործական վերլուծման եղանակների մշակման, կատարելագործման առարկա են: Թունաբանական քիմիան հիմնվում է մի ամբողջ շարք հետազոտման եղանակների կիրառման վրա: Դեղորայքի բացթողման ու պահման, ինչպես նաև հսկիչ-վերլուծական ծառայության կազմակերպման հարցերն ուսումնասիրելիս դեղագիտական քիմիայի հետ սերտ կապի մեջ է դեղագործության կազմակերպումն ու էկոնոմիկան: Դեղապատրաստուկների մոլեկուլների կառույցի և օրգանիզմի վրա դրանց ազդեցության միջև փոխադարձ կապի հետազոտման բնագավառում դեղագիտական քիմիան շատ է մոտենում դեղաբանությանը: Միևնույն ժամանակ դեղագիտական քիմիան միջանկյալ դիրք է գրավում բժշկակենսաբանական ու քիմիական գիտությունների ամբողջությունում: Դեղերի կիրառման առարկան հիվանդ մարդու օրգանիզմն է, որտեղ տեղի ունեցող պրոցեսների հետազոտմամբ ու հիվանդության բուժմամբ զբաղվում են կլինիկական բժշկության (թերապիա, վիրաբուժություն, մանկաբարձություն ու գինեկոլոգիա), ինչպես նաև տեսական բժշկական գիտությունների՝ անատոմիայի, ֆիզիոլոգիայի և այլ բնագավառներում աշխատող մասնագետները: Բժշկության մեջ կիրառվող դեղերի բազմազանությունը պահանջում է բժշկի ու դեղագետի համասեղ աշխատանք:

Հանդիսանալով կիրառական գիտություն, դեղագիտական քիմիան հիմնվում է քիմիական գիտությունների (անօրգանական, օրգանական, վերլուծական, ֆիզիկական, կոլոիդ քիմիա) տեսությունների ու օրենքների վրա: Սերտորեն շաղկապված լինելով օրգանական ու անօրգանական քիմիայի հետ, դեղագիտական քիմիան ուսումնասիրում է դեղանյութերի համադրման եղանակները: Դեղագիտական քիմիան օգտագործում է ֆիզիկական քիմիայի օրենքները, քանի որ դեղերի ազդեցությունը օրգանիզմի վրա կախված է ոչ միայն դրանց քիմիական կառույցից, այլև ֆիզիկաքիմիական հատկություններից:

Դեղագիտական քիմիայում դեղապատրաստուկների ու դեղաձևերի որակի վերահսկման եղանակների մշակման համար կիրառում են վերլուծական քիմիայի եղանակները: Սակայն դեղագործական վերլուծությունն ունի իր յուրահատկությունները և ընդգրկում է երեք անհրաժեշտ փուլեր՝ պատրաստուկի իսկության հաստատումը (ճանաչումը), դրա որակի ստուգումը (խառնուրդների թույլատրելի սահմանների որոշումը) և դեղանյութի քանակական վերլուծությունը:

Դեղագիտական քիմիայի զարգացումն անհնար է առանց ֆիզիկա ու մաթեմատիկա ճշգրիտ գիտությունների օրենքների լայն կիրառման, քանի որ առանց դրա չի կարելի հասկանալ դեղանյութերի ուսումնասիրման ֆիզիկական ու դեղավերլուծությունում կիրառվող հաշվարկային եղանակները:

1.3. Դեղերի քիմիայի զարգացման համառոտ պատմական ակնարկ

Դեղագիտական քիմիայի սկիզբն ու զարգացումը սերտորեն կապված են դեղագործության պատմության հետ: Դեղագործությունը ծնունդ է առել հին անցյալում և վիթխարի ազդեցություն է թողել բժշկության, քիմիայի և այլ գիտությունների ձևավորման վրա:

Դեղագործության պատմությունը առանձին ուսումնասիրման առարկա է: Որպեսզի հասկանանք, թե դեղագործության ընդերքում ինչպես և ինչու ծնվեց դեղագիտական քիմիան, ինչպես այն ոտքի կանգնեց որպես առանձին գիտություն, համառոտ դիտարկենք դեղագործության զարգացման առանձին փուլերը, սկսած ալքիմիայի ժամանակաշրջանից:

Ալքիմիայի շրջան (9-16 դար): Մարդկության պատմության մեջ այս շրջանը ազդել է դեղագործության ու քիմիայի զարգացման վրա: Ավելի քան 1000 տարի ալքիմիկոսները ձգտում էին գտնել «փիլիսոփայական քարը», որի օգնությամբ կարելի կլիներ ոչ ազնիվ մետաղները վերածել ոսկու և արծաթի, ինչպես նաև բուժել հիվանդությունները, վերադարձնել երիտասարդությունը: Չնայած այս գաղափարի ողջ անհեթեթությանը, ալքիմիկոսների կողմից կուտակվել են վիթխարի ծավալով փորձնական տվյալներ: Ալքիմիայի շրջանում դեռևս համակարգված գիտություն չկար: Այդ շրջանում չի ստեղծվել ոչ մի տեսություն: Ահա թե ինչու ալքիմիան կոչել են «գիտության մանկության շրջան»: Սակայն ալքիմիկոսների կողմից ստացված արժեք ներկայացնող տվյալները հիմք հանդիսացան քիմիայի, այդ թվում և դեղերի քիմիայի հետագա զարգացման համար: Նրանց կողմից մշակված են նյութերի մաքրման եղանակներ (թորում, գոլորշիացում, նստեցում, ֆիլտրում, բյուրեղացում), ստացված են նոր քիմիական նյութեր (ծծմբական, ազոտական թթուներ, աղաթթու, աղեր):

Ալքիմիայի շրջանում Միջին Ասիայում քիմիայի և դեղագործության զարգացման մակարդակը զգալիորեն բարձր էր Արևմուտքի համեմատ: Այդ բանում մեծ ծառայություններ ունի ականավոր տաջիկ գիտնական-հանրագետ, բժիշկ ու փիլիսոփա, աստղագետ և բուսաբան, մաթեմատիկոս և պոետ Իբն-Սինան: Եվրոպայում նա հայտնի էր Ավիցեննա անունով (980-1037): Նրա կողմից մշակված է տարբեր նյութերի դասակարգումը, առաջին անգամ առաջարկված է թորած ջրի ստացման եղանակ: Ավիցեննան իրավմամբ համարվում է դեղագործության հիմնադիրներից մեկը: Գիտնականին չխամրող համաշխարհային հռչակ բերեց «Բժշկագիտության կանոնների»՝ նրա գլխավոր բժշկական աշխատության ստեղծումը, որի հինգ հատորներում նա ընդհանրացրեց հունական, հնդկական, իրանաարաբական բժշկության նվաճումները: Երկրորդ հատորը մի ձեռնարկ է, որտեղ բազմակողմանի նկարագրված են անօրգանական, բուսական ու կենդանական ծագում ունեցող 811 դեղամիջոցներ: Դրանցից շատերը ներկայումս էլ կիրառվում են բժշկության մեջ: Հինգերորդ հատորը լրիվ նվիրված է բազմաթիվ բարդ դեղերի պատրաստման եղանակների նկարագրությանը:

Ավիցեննայի աշխատությունները և մասնավորապես «Բժշկագիտության կանոնները» դարերի ընթացքում բժշկության և դեղագործության եզակի հանրագիտարաններ էին: Ժամանակակից գիտության նվաճումներն էլ ավելի վառ ձևով հաստատում են այդ նշանավոր գիտնականի սխրանքը:

Յատրոքիմիայի շրջան (16-17 դդ): Վերածննդի ժամանակաշրջանում ալքիմիային փոխարինելու եկավ յատրոքիմիան (բուժական քիմիա): Դրա հիմնադիր Պարացելսը գտնում էր, որ «քիմիան պետք է ծառայի ոչ թե ոսկի հայթհայթելուն, այլ առողջության պահպանմանը»: Ըստ Պարացելսի տեսության մարդու օրգանիզմը իրենից ներկայացնում է քիմիական նյութերի համախումբ և դրանցից որևէ մեկի բացակայությունը կարող է հանգեցնել հիվանդության: Այդ պատճառով բուժման նպատակով Պարացելսը կիրառում էր տարբեր մետաղների (սնդիկ, կապար, պղինձ, երկաթ, ծարիր, զառիկ և այլն) քիմիական միացություններ, ինչպես նաև բուսական դեղամիջոցներ:

Պարացելսը ուսումնասիրում էր անօրգանական և բուսական ծագում ունեցող շատ նյութերի աղդեցությունը օրգանիզմի վրա: Նա կատարելագործեց վերլուծման մի շարք գործիքներ ու սարքեր: Ահա թե ինչու Պարացելսը իրավմամբ համարվում է դեղավերլուծության հիմնադիրներից մեկը, իսկ յատրոքիմիան՝ դեղագիտական քիմիայի սկիզբը:

16-17 դդ. դեղատները քիմիական նյութերի ուսումնասիրման յուրատեսակ կենտրոններ էին, որտեղ ստացվում և ուսումնասիրվում էին անօրգանական, բու-

սական և կենդանական ծագում ունեցող նյութեր, հայտնաբերվում մի շարք նոր միացություններ, ուսումնասիրվում տարբեր մետաղների հատկություններն ու փոխարկումները: Դա թույլ տվեց կուտակել արժեքավոր քիմիական գիտելիքներ, կատարելագործել քիմիական փորձերը: Յատրոքիմիայի զարգացման 100 տարվա ընթացքում գիտությունը հարստացավ ավելի մեծ քանակությամբ փաստերով, քան ալքիմիայի 1000 տարում:

Առաջին քիմիական տեսությունների ծագման շրջան (17-19 դդ): Այս շրջանում արդյունաբերական արտադրության զարգացման համար անհրաժեշտ էր ընդլայնել քիմիական հետազոտությունների շրջանակը, դուրս գալ յատրոքիմիայի սահմաններից: Դա հանգեցրեց առաջին քիմիական արտադրության ստեղծմանը և քիմիական գիտության ձևավորմանը:

17-րդ դարի երկրորդ կեսը առաջին քիմիական տեսության՝ ֆլոգիստոնի տեսության ծննդի շրջանն է: Այդ տեսության օգնությամբ ձգտում էին ապացուցել, որ այրման պրոցեսները և օքսիդացումը ուղեկցվում են հատուկ նյութի՝ ֆլոգիստոնի անջատումով: Ֆլոգիստոնի տեսությունը ստեղծել են Ի.Բեխերը (1635-1682) և Բ.Շտալը (1660-1734): Չնայած որոշ սխալ դրույթների, այն անշուշտ առաջավոր էր և նպաստեց քիմիական գիտության զարգացմանը:

Ֆլոգիստոնի տեսության կողմնակիցների դեմ մղվող պայքարում ծնվեց նոր՝ թթվածնային տեսությունը, որը քիմիական մտքի զարգացման հզոր խթան հանդիսացավ: Լոմոնոսովը (1711-1765) աշխարհում առաջին գիտնականներից էր, որ ապացուցեց ֆլոգիստոնի տեսության սնանկությունը: Չնայած դեռ թթվածինը հայտնի չէր, Լոմոնոսովը փորձնական ճանապարհով ցույց տվեց (1756), որ այրման և օքսիդացման ընթացքում տեղի է ունենում ոչ թե քայքայում, այլ նյութի կողմից օդից «մասնիկների» միացում: 18 տարի անց նույնանման արդյունքի հասավ ֆրանսիացի գիտնական Լավուազյեն (1774):

Առաջին անգամ թթվածին ստացավ շվեդացի գիտնական-դեղագործ Կ. Շեելեն (1742-1786), որի ծառայություններից է նաև քլորի, գլիցերինի, մի շարք օրգանական թթուների և այլ նյութերի հայտնաբերումը:

18-րդ դարի երկրորդ կեսը քիմիայի բուռն զարգացման շրջանն էր: Քիմիական գիտության առաջընթացին մեծ նպաստ ունեն դեղագործները, որոնց կողմից կատարվեցին դեղագործության և քիմիայի համար կարևոր նշանակություն ունեցող հոյակապ հայտնագործություններ: Այսպես, ֆրանսիացի դեղագործ Լ.Վոկլեն (1763-1829) հայտնաբերեց նոր տարրեր՝ քրոմ, բերիլիում: Դեղագործ Բ.Կուրտուան (1777-1836) ծովային ջրիմուռներում հայտնաբերեց յոդ: 1807թ. ֆրանսիացի դեղագործ Սեգեն ափիոնից անջատեց մորֆին, իսկ նրա հայրենա-

կիցներ Պելտյեն ու Կավենտուն բուսական հումքից, բրուցին և այլ ալկալոիդներ:

Դեղավերլուծության զարգացման գործում իր նպաստն ունի դեղագործ Մորը (1806-1879): Նա առաջին անգամ կիրառեց բյուրետներ, կաթոցիչներ (պիպետ), դեղատնային կշեռքներ, որոնք կրում են նրա անունը:

Այսպիսով, դեղագիտական քիմիան ծնվելով 16-րդ դարում յատրոքիմիայի ծաղկման շրջանում, իր հետագա զարգացումն ապրեց 17-18-րդ դարերում:

1.4. Դեղագործության զարգացումը Հայաստանում

Համաձայն դասական հեղինակների տվյալների Հայաստանը հնում համարվել է բազմաթիվ բուժախոտերի հայրենիք: Քսենոփոնը իր «Անաբասիս»-ում հայտնում է հայկական գինիների, գարեջրի, նշի և քնջութի յուղերի, բևեկնայուղի մասին, որոնցով փառաբանվում էր Հայաստանը: Տակիտոսը իր «Աննալներ»-ում վկայակոչում է ժողովրդական բժշկության միջոցները, որոնք օգտագործում էին Հայաստանի բուժակները վերքերի բուժման համար: Դեռևս I դարում մ.թ.ա. Արտաշես II-ը Արտամետի դեղաբուսական այգիներում աճեցնում էր վայրի բույսեր: Ըստ ավանդության Պոնտոսի թագավոր Միհրդատը, հին աշխարհի այդ մեծ թունաբանը, իր հայտնի թերիակը պատրաստում էր հայկական բուսական աշխարհի բուժախոտերից:

Մեծ համբավ ունեին նաև անօրգանական ծագում ունեցող դեղամիջոցները՝ հայկական կավը, քարը, բորակը, սնդիկի,երկաթի, կապարի ու ցինկի միացությունները, որոնցով հարուստ է Հայաստանի ընդերքը:

Ռշտունյաց սարերում, Վանա լճի ափերին գտնվում էին եկեղեցի և կապարի հարուստ հանքեր (Փավստոս Բուզանդ, 5-րդ դար), որոնցից ստացված պատրաստուկները բուժում էին մաշկի և աչքի հիվանդությունները, վերքերը, ուռուցքները: Համաձայն Ավիցեննայի, «Հայկական կամ Անիի կավը զարմանալիորեն ազդում է վերքերի վրա («Բժշկագիտության կանոններ») և հատկապես օգնում է թոքախտային և ժանտախտային տենդի ժամանակ»:

Հայկական ժողովրդական բժշկության մեջ լայնորեն կիրառվում էին կենդանական ծագում ունեցող դեղամիջոցները (սեռական գեղձերի հանուկը, լարդը, փայծաղը, որոշ որոճող կենդանիների ստամոքսի գանձակի խմորված շիճուկը), որպես կենսագործունեությունն ակտիվացնող, խթանիչ, հակասկլերոզային միջոցներ, ինչպես նաև հակաթույներ: Մեծ Մաշտոցի կողմից 5-րդ դարում հայկական այբուբենի ստեղծումից հետո Պլատոնի, Արիստոտելի, Հիպոկրատի, Դեմոկրատեսի, Գալենի... աշխատանքները թարգմանելուց բացի հայտնվեցին հայ

գիտնականների ինքնատիպ աշխատությունները՝ նվիրված բնագիտությանն ու բժշկությանը: Այդ հարցերը հետաքրքրում էին նաև հայ մեծ փիլիսոփա Դավիթ Անհաղթին (V-VI դ.), որը կրթությունը ստացել էր Ալեքսանդրիայում և իր բազմաթիվ աշխատանքներում դիտարկում էր անատոմիայի, բնախոսության, ախտաբանության, դեղաբուժության և բժշկական բարոյագիտության հարցեր: Շնորհիվ Դավիթ Անհաղթի Միջնադարյան Հայաստանի բժշկանոցներում իրագործում էին դիահերձումներ և կենդանահերձումներ:

Բնագիտության և բժշկության հարցերի նկատմամբ մեծ հետաքրքրություն էր ցուցաբերում նաև ականավոր գիտնական Անանիա Շիրակացին (VII դ.):

IX-XI-րդ դարերում հայկական պետականության վերականգնումը և Բագրատունիների անկախ թագավորության հաստատումը նոր հնարավորություններ ստեղծեցին Հայաստանում մշակույթային կյանքի զարգացման ասպարեզում: Մայրաքաղաք Անին դարձավ համաշխարհային կենտրոններից մեկը, որտեղ ծաղկում էին գիտությունը, արվեստը, արհեստները: Անիի, Սանահինի, Հաղպատի բարձրագույն դպրոցներում՝ միջնադարյան ակադեմիաներում փիլիսոփայության և բնական գիտությունների հետ զուգընթաց դասավանդվում էր բժշկություն:

Անիի դպրոցի խոշորագույն ներկայացուցիչն էր Ավիցեննայի ժամանակակից Գրիգոր Մագիստրոսը, որը սերտորեն կապված էր Բյուզանդիայի գիտնականների հետ: Գրիգոր Մագիստրոսը զբաղվում էր նաև գործնական բժշկությամբ: Նա նկարագրել է ծաղիկ հիվանդության կլինիկական պատկերը, զբաղվել է դիֆերենցիալ ախտորոշության հարցերով: Նրան հետաքրքրել են տենդի պատճառներն ու բուժման ձևերը, հատկապես բուսաբուժությունը: Տենդի բուժման համար առաջարկում է կաթնուկի սերմերը շաֆրանի հետ:

Անիի դպրոցի կողմից ստեղծվեցին հայ հեղինակների յուրօրինակ բժշկական աշխատություններ՝ բժշկարաններ, որտեղ դիտարկվում էին նաև համակենսաբանական բնույթի հարցեր: Առանձնահատուկ հռչակ էր վայելում «Գագիկի բժշկարանը» (Գագիկ I Բագրատունի՝ 990-1020թթ), որի հեղինակը, ըստ երևույթին, Գրիգոր Մագիստրոսն էր: Այն պարունակում է արժեքավոր տեղեկություններ դեղաբուժության և խելամիտ սնվելու (դիետետիկա) մասին: Աշխատության որոշ գլուխներում քննարկվում են նաև ախտորոշման, կանխատեսության, սաղմնաբանության հարցերը:

Բագրատունիների թագավորության անկումից հետո (1045թ) Հայաստանի մշակույթային կենտրոնը Անիից տեղափոխվեց Կիլիկիա, Ռուբինյանների Սիս մայրաքաղաքը, որտեղ հավաքվեց հայ մտավորականության ընտրանին՝ Ներ-

սես Շնորհալի, Թորոս Ռոսլի, Վարդան Այգեկցի, Վահրամ Ռաբունի, Մխիթար Հերացի և ուրիշներ:

Հայ միջնադարյան բժշկության կարկառուն ներկայացուցիչ Մխիթար Հերացու ստեղծագործական գործունեությունը կապված է կիլիկյան ուղղության հետ: XII-րդ դարի 60-ական թվականներին նա լայն ճանաչում գտավ որպես փորձված բժիշկ, բնագետ և փիլիսոփա: Մխիթար Հերացին ստացավ «բժշկապետի» գիտական աստիճան:

Մխիթար Հերացին հայ դասական բժշկության հիմնադիրն է: XII դարի 80-ական թվականներին Մխիթար Հերացին սկսեց իր կյանքի գլխավոր աշխատությունը՝ «Ջերմանց մխիթարություն»-ը, որը նվիրված է տենդային հիվանդություններին և գրված է ժամանակի խոսակցական լեզվով, որով և Մեծ Մխիթարը ընտրեց գիտության դեմոկրատացման ուղղությունը: Հերացին չհերքելով հումորալ տեսության ընդհանուր դրույթները, «միօրյա», «բորբոսային» և «հալևմաշ» (հեկտիկ) ջերմերի ծագումը բացատրում է արյան, մաղձի և լորձի մեջ «բորբոսային» գործոնի ներթափանցմամբ: Ըստ Է. Ջեյդելի և Լ. Հովհաննիսյանի, մինչմանրէաբանական շրջանի բոլոր պատկերացումներից վարակական պրոցեսի արդի ընկալմանն ամենամոտ կանգնածը «բորբոսի» գաղափարն է: Հետագա դարերի հայ բժիշկները «բորբոսի» գաղափարը տարածեցին նաև այլ հիվանդությունների վրա: «Ջերմանց մխիթարություն»-ը հիմնականում տեղեկություններ է տալիս «բորբոսային» ջերմերի, այսինքն վարակիչ հիվանդությունների մասին՝ մալարիա, տիֆ, ծաղիկ, կարմիր քամի, պալարախտ, սեպտիկ հիվանդություններ: Բուժման ընթացքում Հերացին հաշվի է առել հիվանդի առանձնահատկությունները, մշակել համակցված բուժման ուրույն համակարգ, զուգակցելով դեղորայքային, սննդային և ֆիզիկական (լոգանք, սառը շփում, մերսում, ինհալացիա) միջոցները: Դեղորայքային բուժումը նախ հիմնվում է բույսերի, ապա կենդանական և անօրգանական նյութերի բուժիչ հատկությունների վրա: Վարակիչ-ալերգիկ հիվանդությունների համար նա առաջարկել է վարդ, մանուշակ, շուշան, նունուֆար, մրգերից՝նուռ, փշատ, սալոր, խնձոր, բանջարեղենից՝ բամիա, ավելուկ, կոտեմ, ռեհան, ծնեբեկ, վայրի բույսերից՝ կապար, ուրց, մատուտակ, որոնց մի մասը կիրառվում է նաև սննդբուժությունում: Բժշկության մեջ մեծ տեղ է հատկացվում ծծմբին, հայքարին, հայկավին, ցինկին, թանկարժեք քարերին և այլ անօրգանական նյութերին: «Ջերմանց մխիթարություն»-ը առաջին անգամ հրատարակվել է 1832 թ. Վիեննայում, 1955-ին՝ Երևանում (ռուսերեն):

Ամիրդովլաթ Ամասիացին ապրել և ստեղծագործել է XY դարում: Հռչակվել է որպես վիրաբուժապետ: Նա հայկական բժշկական գրականությունը հարստաց-

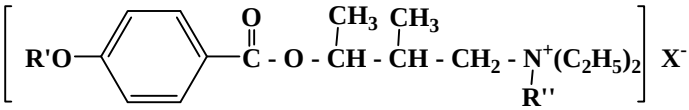
րել է արժեքավոր երկերով, որոնք ընդգրկում են միջնադարյան բժշկագիտության և դեղագիտության գրեթե բոլոր ճյուղերը: Նրա «Ախրապատին» (1459թ.) աշխատությունը բաղկացած է 2 մասից՝ դեղագործություն և դեղագիտություն: Առաջին մասում զետեղված են դեղագրեր (դեղատոմսեր), մանրամասն նկարագրված են դեղանյութերի բաղադրությունը, քանակը, պահպանման ձևերը: Երկրորդում տրված են դեղերի անունները, դրանց ազդեցությունը օրգանիզմի վրա, ցուցումներ դրանց օգտագործման մասին: Աշխատության 23-րդ գլուխը մի քանի լեզուներով բառարան է, որտեղ նկարագրված են դեղերի ֆիզիկա-քիմիական հատկությունները, դրանց ազդեցությունը օրգանիզմի վրա, հեղինակավոր բժիշկների կարծիքները դեղերի զորության մասին: Ամասիացու «Բառք այբուբենականի վերայ ցավոցն» (1468թ.) դեղանունների համառոտ բառարանը ևս նվիրված է դեղագիտությանը, որը նա մշակել է ամենից խոր և բազմակողմանի: Դեղագիտական աշխատություններից առավել արժեքավոր է «Անգիտաց անպետը» (1482թ.): Ամասիացուն հայտնի են եղել բուսական, կենդանական և հանքային ծագում ունեցող դեղերը և դրանց բաղադրամասերը: Նա մեծ նշանակություն է տվել երկաթի, պղնձի արջասպներին, աղերին, սնդիկին, ծծմբին, կապարին, ոսկուն, արծաթին, զառիկին և դրանց միացություններին: Կարևոր տեղ է հատկացրել կերակրի աղին: Ստամոքսաաղիքային հիվանդությունների և սակավարյունության դեպքում առաջարկել է երկաթի միացություններ: Ծծումբը քսուքի ձևով առաջարկել է մաշկային հիվանդությունների բուժման համար: Որպես ցավազրկող և քնաբեր միջոցներ նկարագրել է զաֆրանը, մանրագորը, հաշիշը: Ամասիացու դեղատոմսերը գրված են պարզ լեզվով, առանց ծածկագրերի, բաղադրամասերի ընդգծված կշռային հարաբերություններով: Ըստ երևույթին հիմա ժամանակն է, որ մեր բժիշկները ևս անցնեն պարզ, հայերեն գրված դեղատոմսերի:

Բժշկագիտությունը Հայաստանում վերսկսել է զարգանալ 1828 թ-ից, երբ Արևելյան Հայաստանը միացվեց Ռուսաստանին: XIX դ 2-րդ կեսին աչքի ընկած հայ բժիշկներ Դ. Ռոստոմյանի, Լ. Տիգրանյանի, Ա. Բաբայանի, Ա. Բուդաղյանի, Վ. Արծրունու, Մ. Առուստամյանի... ուշադրության արժանի աշխատությունները գրվել են առաջադեմ բժշկագիտության ոճով [1;2;3]:

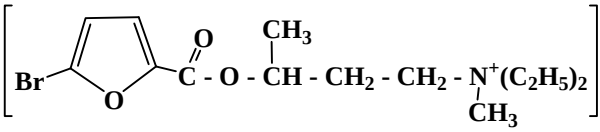
1955թ. Հայաստանում կազմակերպվեց Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտը, որը զբաղվում է նուրբ օրգանական համադրությամբ՝ նոր ազդեցիկ դեղապատրաստուկների ստեղծումով: Հիմնադիրը հայ ականավոր գիտնական ակադեմիկոս Ա. Լ. Մնջոյանն էր: Ինստիտուտի հետազոտությունները հենվում են կենսաօրգանական քիմիայի հիմնավոր սկզբունքների, և առաջին հերթին օրգա-

նական միացությունների կառուցվածքի և դրանց կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի ուսումնասիրման վրա: Կառույց-ակտիվություն հիմնահարցի պլանաչափ մշակումը թույլ է տվել բացահայտելու մի շարք արժեքավոր օրինաչափություններ և կանխատեսելու նոր կենսաբանական ակտիվ նյութերի նպատակադրված համադրության ուղիները, որն էլ իր հերթին հնարավորություն է տվել ստեղծելու և բժշկության մեջ լայնորեն ներդնելու մեծ քանակությամբ յուրօրինակ դեղապատրաստուկներ: Ինստիտուտի հետազոտությունների գլխավոր ուղղությունը սրտանոթային հիվանդությունների, նյարդահոգեկան խանգարումների, չարորակ գոյացումների ու լեյկոզների, տարբեր վարակների բուժման, ինչպես նաև վիրաբուժության մեջ կիրառվող միջոցների ստեղծումն է:

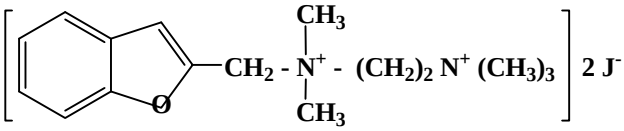
ՆՕՔԻ-ի կողմից ստեղծված դեղապատրաստուկներից են գանգլերոնը (երբ R'= իզո-C_4H_9; R'' = H; X = Cl), կվատերոնը (երբ R' = C_4H_9; R'' = C_2H_5; X = J): Առաջինն օգտագործվում է կրծքահեղձուկի բուժման, երկրորդը՝ կորոնար անոթների սպազմի և արյան ճնշման բարձրացման ժամանակ:



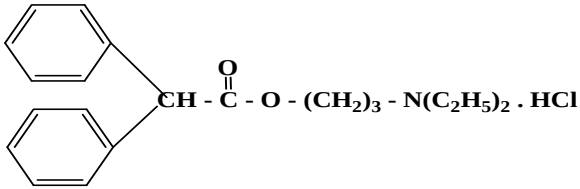
Ֆուբրոմեգանը (1) օգտագործվում է կորոնար անոթների սպազմի և ստամոքսի ու 12-մատնյա աղիքի խոցի ժամանակ: Դիկումարոնը (II), արփենալը (III) նույնպես օգտագործվում են ստամոքսի ու 12-մատնյա աղիքի խոցի դեպքում: Պուֆեմիդը (IV)՝ էպիլեպսիայի դեպքում: Սուբեխոլինը (V, երբ X=6) շնչառական անալեպտիկ է, դիտիլինը (V, երբ X=2)՝ մկանային ռելաքսանտ և այլն:



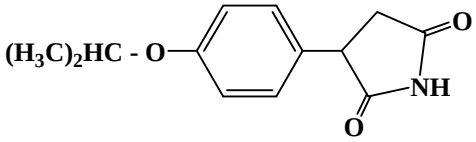
(I)



(II)



(III)



(IV)

$$\left[(CH_3)_3N^+\ CH_2CH_2 - O - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - (CH_2)x - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - OCH_2CH_2N^+\ (CH_3)_3\right] 2\ J^- \quad (V)$$

Նոր դեղանյութերի համադրությանը զուգընթաց ինստիտուտում մշակվում են նաև Հայաստանի բուսականությունից կենսաբանական ակտիվ նյութերի անջատման նոր եղանակներ: Անջատված են և սահմանված նախկինում չնկարագրված 42 բնական միացությունների կառուցվածքը:

Ինստիտուտն ունի քիմիա-տեխնոլոգիական արտադրամաս, որտեղ իրագործվում է ստեղծված դեղանյութերի արտադրությունը:

Ինստիտուտը պարբերաբար հրատարակում է «Հետերոցիկլիկ միացությունների սինթեզը» ժողովածուն, որը թարգմանվում և հրատարակվում է մի շարք երկրներում, այդ թվում և ԱՄՆ-ում: ՆՕՔԻ-ն ունի համաշխարհային հռչակ և դասվում է աշխարհի առաջնակարգ ինստիտուտների շարքը[4]:

Երևանում 1941թ. բացվեցին դեղագործական, 1966թ.՝ վիտամինային պատրաստուկների, իսկ Արմավիրում 1968թ.՝ եթերային յուղերի գործարանները: 1972թ. Երևանի բժշկական ինստիտուտում բացվեց դեղագիտական ֆակուլտետը:

1. С.А. Вартанян "Амирдовлат Амасиаци" М., Наука, 1987 г.
2. Հայկական սովետական հանրագիտարան:
3. История медицины в Армении. Д-р Л.А. Оганесов, Эривань, 1927 г.
4. Աշխատանքային Կարմիր դրոշի շքանշանակիր Ա. Լ. Մնջոյանի անվ. ՆՕՔԻ: ՀՍՍՀ ԳԱ, Երևան, 1988:

1.5. Դեղագիտական քիմիայի ժամանակակից խնդիրները և զարգացման հեռանկարները

Դեղագիտական քիմիայի հիմնական խնդիրներն են՝ ա) ստեղծել և ուսումնասիրել նոր դեղամիջոցներ, բ) մշակել դեղագիտական ու կենսադեղագիտական վերլուծման կատարելագործված եղանակներ:

1.5.1 Նոր բուժամիջոցների ստեղծում ու հետազոտում: Չնայած եղած դեղանյութերի վիթխարի զինանոցին, նոր բարձրարդյունավետ դեղանյութերի ստեղծման խնդիրը մնում է արդիական: Դա պայմանավորված է որոշ հիվան-

դությունների բուժման համար անհրաժեշտ դեղերի բացակայությամբ կամ դրանց ոչ բավարար արդյունավետությամբ, որոշ դեղապատրաստուկների կողմնակի ազդեցության առկայությամբ, դրանց դեղաձևերի սահմանափակ պիտանելիության ժամկետով և այլն: Անհրաժեշտություն է առաջանում պարբերաբար թարմացնել ֆարմակաթերապևտիկ որոշ խմբերի պատկանող քիմիաթերապևտիկ միջոցները, հատկապես հակաբիոտիկները և այլ հակամանրէային միջոցները, քանի որ ախտածին մանրէները քիմիաթերապևտիկ պատրաստուկների նկատմամբ աստիճանաբար ձեռք են բերում կայունություն (ռեզիստենտություն): Ահա թե ինչու պատրաստուկների արդյունավետությունը աստիճանաբար նվազում է:

Հեռանկարային է դեղապատրաստուկների ստեղծումը ինչպես քիմիական կամ միկրոկենսաբանական համադրության, այնպես էլ բուսական կամ կենդանական հումքից կենսաբանական ակտիվ նյութերի անջատման ճանապարհով:

Նոր համադրական դեղանյութերի ստացումը գործնականորեն անսահմանափակ է: Վիթխարի են բուսական հումքից ստացվող դեղերի պաշարները: Պարզված է, որ նախկին ԽՍՀՄ-ի տարածքում աճեցվող 20000 բուսատեսակներից 12000-ը դեղաբույսեր են: Սակայն դրանցից միայն 200-ն է օգտագործվում բժշկության մեջ: Գործնականորեն դեռ չի ուսումնասիրված օվկիանոսներում, ծովերում և գետերում բնակվող մանրէների բազմատեսակ աշխարհը: Կենդանի օրգանիզմի կողմից արտադրվող տարբեր կենսաբանական ակտիվ նյութերի ուսումնասիրումը նույնպես խիստ հեռանկարային է: Այդ են հաստատում վերջին տարիներին ստացված պատրաստուկները, որոնք իրենցից ներկայացնում են սպիտակուցներ, ֆերմենտներ, պրոստագլանդիններ և այլն:

Նոր ազդեցիկ դեղատեսակների որոնումը իրագործվում է տարբեր ուղիներով: Դրանցից մեկը ակտիվ բնական միացությունների քիմիական կառույցի հետազոտումը և դրա հիման վրա դեղաբանական ակտիվությամբ նույնական դեղապատրաստուկների ստացումն է: Մեծ նշանակություն է տրվում նաև մետաբոլիզմի արգասիքների ուսումնասիրման հիման վրա նոր դեղապատրաստուկների համադրությանը: Մետաբոլիզմը նյութափոխանակության ընթացքում տարբեր ֆերմենտների ազդեցության և քիմիական փոխազդեցության հետևանքով օրգանիզմ ներմուծվող նյութերի փոխարկումն է:

1.5.2. Դեղագործական ու կենսադեղագործական վերլուծման եղանակների մշակումը: Այս կարևոր խնդրի լուծումը հնարավոր է միայն ժամանակակից քիմիական ու ֆիզիկաքիմիական եղանակների լայն կիրառմամբ դեղապատրաստուկների ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների հիմնավոր տե-

սական հետազոտությունների հիման վրա: Անհրաժեշտ է նաև դեղապատրաստուկների ու դեղածևերի համար մշակել նոր և կատարելագործված չափորոշող-վերլուծական փաստաթղթեր (ՉՎՓ), որոնք արտացոլեն դրանց որակի նկատմամբ առաջադրված պահանջները:

Ստացված դեղապատրաստուկների որակը կախված է ելանյութերի մաքրությունից, տեխնոլոգիական կարգի (ռեժիմ) պահպանումից և այլն: Այդ պատճառով դեղագործական վերլուծման բնագավառում հետազոտման առանձին ուղղություն է ելանյութերի որակի և ստացման ընթացքում առաջացած միջանկյալ արգասիքների վերահսկման եղանակների մշակումը (արտադրության փուլային հսկողություն):

Փորձարկման կենսաբանական եղանակների աշխատատարությունը և փոքր ճշտությունը անհրաժեշտություն են դարձնում դրանց փոխարինումը ավելի զգայուն ու արագ ֆիզիկաքիմիական եղանակներով: Հորմոններ, գլիկոզիդներ, հակաբիոտիկներ պարունակող դեղերի կենսաբանական և ֆիզիկաքիմիական վերլուծման եղանակների նույնացման (ստանդարտացման) ձգտումը դեղագործական վերլուծության կատարելագործման անհրաժեշտ ուղղությունն է: Դեղապատրաստուկներ հանդիսացող ֆերմենտների, սպիտակուցների, ամինաթթուների, ինչպես նաև աէրոզոլերի, աչքի թաղանթի, բազմաշերտ հաբերի և այլ դեղածևերի վերլուծման եղանակները կարիք ունեն մշակման:

Բժշկության մեջ լայն կիրառում ստացած բարդ դեղածևերի որակական ու քանակական վերլուծման համար նույնպես պահանջվում են հուսալի եղանակներ:

Հեռանկարային է ֆիզիկաքիմիական եղանակների կիրառման հիման վրա նույնանման քիմիական կառուցվածքով դեղապատրաստուկների խմբի վերլուծման ընդհանրացված, միասնական եղանակների մշակումը, որը մեծ հնարավորություններ կընձեռի քիմիական-վերլուծական աշխատանքի արտադրողականության բարձրացման գործում:

Խիստ կարևոր ուղղություն է դեղագործական վերլուծման տարբեր եղանակների կիրառումը դեղերի պահման ընթացքում տեղի ունեցող քիմիական երևույթների հետազոտման նպատակով: Այդ երևույթների ճանաչումը հնարավորություն է տալիս լուծելու այնպիսի արդիական խնդիրներ, ինչպիսիք են դեղային պատրաստուկների ու դեղածևերի կայունացումը, դեղերի պահելու գիտականորեն հիմնավորված պայմանների մշակումը: Այդպիսի հետազոտությունների գործնական նպատակահարմարությունը հաստատվում է դրանց տնտեսական նշանակությամբ:

Կենսադեղագործական վերլուծման խնդիրներից է ոչ միայն պատրաստուկների, այլև կենսաբանական հեղուկներում ու օրգանիզմի հյուսվածքներում դրանց մետաբոլիտների բացահայտման եղանակների մշակումը: Կենսադեղագործության և ֆարմակակինետիկայի (տես 4.1) խնդիրների լուծման համար անհրաժեշտ են կենսաբանական հեղուկներում և հյուսվածքներում դեղապատրաստուկների վերլուծման ճշգրիտ ու զգայուն ֆիզիկաքիմիական եղանակներ: Դեղագործական ու թունաբանական վերլուծության բնագավառում աշխատող մասնագետների ուսումնասիրման ոլորտին է պատկանում այդպիսի եղանակների մշակումը, որոնց ճշգրտության աստիճանը սերտորեն կապված է դեղագործական վերլուծության արդյունքների պլանավորման ու մշակման մաթեմատիկական եղանակների կիրառման հետ:

Այդ եղանակները մեծ հնարավորություններ են ստեղծում նաև վերլուծման նոր, լավագույն եղանակների մշակման և արդյունավետության բարձրացման գործում:

Ժամանակակից քիմիական ու ֆիզիկաքիմիական եղանակները մեծ հեռանկարներ են բացում ներդեղատնային վերահսկման և մասնավորապես շտապ վերլուծության (էքսպրես-անալիզ) կատարելագործման համար: Բեկումաչափության, վերադրաչափության (ինտերֆերաչափություն), բևեռաչափության, -լյումինաչափության, լուսագունաչափության և այլ վերլուծման պարզ ու բավականին ճշգրիտ եղանակների ներդրումը թույլ է տալիս բարելավել ու արագացնել դեղատներում պատրաստվող դեղաձևերի որակի գնահատումը:

Դեղագործական վերլուծության ապագան կախված է դրա ավտոմատացումից: Ֆիզիկաքիմիական եղանակների ներդրումը ստեղծում է դեղագործական վերլուծման ավտոմատացման և ԷՀՄ-ով (ՆԹԾ) արդյունքների հետագա մշակման անհրաժեշտ պայմաններ: Այժմ արդեն մշակված են ԷՀՄ-ի կիրառումով օրգանական միացությունների ճանաչման ուրվագծեր: Լիովին իրական է համարվում դեղանյութերի վերլուծման արդյունքների մշակման ավտոմատացված համակարգի ստեղծման հնարավորությունները, ընդհուպ մինչև վերջնական փաստաթղթերի ստացումը և ԷՀՄ-ի հիշողությանը պահ տալը:

1.6. Դեղերի դասակարգման սկզբունքները

Դեղապատրաստուկների խելամիտ դասակարգումը շատ մեծ նշանակություն ունի դեղամիջոցների հսկայական զինանոցի հետազոտման ու օգտագործման համար: Գոյություն ունի դեղանյութերի երկու դասակարգում՝ ըստ քիմիա-

կան կառուցվածքի և ըստ օրգանիզմի վրա թողած դեղաբանական ազդեցության:

Դեղաբանական դասակարգումը արտացոլում է այս կամ այն բնախոսական համակարգի վրա (սրտանոթային, կենտրոնական ներվային...) պատրաստուկի առավելագույն ազդեցության սկզբունքները: Յուրաքանչյուր այդպիսի խմբում պատրաստուկները դասակարգվում են ըստ քիմիական կառուցվածքի:

Գոյություն ունի նաև դեղաբուժական դասակարգում, որի համաձայն դեղապատրաստուկները խմբավորվում են ըստ որոշակի հիվանդությունների նկատմամբ դրանց արդյունավետության:

Այսպիսով, դեղաբանական և դեղաբուժական դասակարգումները զուգակցված են: Այս դասակարգման թերությունն այն է, որ միևնույն խմբի մեջ միավորվում են տարբեր քիմիական կառուցվածք ունեցող նյութեր:

Քիմիական դասակարգումը թույլ է տալիս բոլոր դեղապատրաստուկները խիստ որոշակիորեն դասավորել համաձայն դրանց քիմիական կառույցի: Սակայն այս դասակարգման դեպքում միևնույն խմբում կարող են հայտնվել տարբեր դեղաբանական ազդեցության դեղանյութեր:

Դեղագիտական քիմիայում դեղապատրաստուկները դիտարկվում են համաձայն քիմիական դասակարգման, որը կարևոր նշանակություն ունի պատրաստուկների ստացման եղանակների ուսումնասիրման ու հետազոտման, քիմիական կառույցի ու դեղաբանական ազդեցության միջև եղած կապի բացահայտման, ինչպես նաև դեղերի ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների հիման վրա դեղագործական վերլուծման եղանակների մշակման համար:

Համաձայն քիմիական դասակարգման դեղապատրաստուկները բաժանվում են երկու մեծ խմբի՝ անօրգանական և օրգանական: Առաջինները դասակարգվում են համաձայն պարբերական համակարգում տարրերի դիրքի և հիմնական դասերի՝ հիմքերի, թթուների, օքսիդների, աղերի, կոմպլեքսային միացությունների: Օրգանական դեղապատրաստուկները դասակարգվում են ըստ ալիֆատիկ, ալիցիկլիկ (հիդրոարոմատիկ), արոմատիկ և հետերոցիկլիկ շարքերի, որոնք հետագայում բաժանվում են հիմնական դասերի՝ ածխաջրեր, հալոգենածանցյալներ, սպիրտներ, ալդեհիդներ, կետոններ, կարբոնաթթուներ, եթերներ և այլն, իսկ հետերոցիկլերը՝ ըստ հետերոցիկլի բնույթի:

Դեղագիտական քիմիայում քիմիական դասակարգման սկզբունքներից կարելի է նահանջել, եթե դիտարկվում են որպես դեղանյութ կիրառվող ակտիվ բնական նյութերը՝ տերպենները, ալկալոիդները, գլիկոզիդները, հորմոնները, վիտամինները, հակաբիոտիկները: Բայց քանի որ այդ խմբերից յուրաքանչյուրը

դասակարգվում է ըստ քիմիական կառույցի, ապա վերջին հաշվով որոշիչը նյութերի դասակարգման քիմիական սկզբունքն է:

ԳԼՈՒԽ 2. ԴԵՂԱՆՅՈՒԹԵՐԻ ՍՏԵՂԾՄԱՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ՈՒՂՂՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՆ ՈՒ ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ

2.1. Նյութի մոլեկուլի կառուցվածքի և օրգանիզմի վրա դրա թողած ազդեցության պայմանավորվածությունը

Շրջապատող աշխարհի բազմազան երևույթների մեջ մարդը տեսնում է բնության որոշ օրենքների դրսևորումը: Բացառություն չի կազմում և գիտության այն բնագավառը, որը տարբեր ժամանակներում ու տարբեր երկրներում կոչվել է դեղաբանություն, բժշկական քիմիա, դեղաբանական քիմիա, դեղերի ստեղծում, դեղագիտական քիմիա:

XIX դարում մոլեկուլի քիմիական կառույցի մասին պատկերացումները ձևավորվելուց հետո, հետազոտողներն անցան քիմիական միացությունների կենսաբանական ակտիվության և դրանց կառուցվածքի միջև եղած օրինաչափությունների ուսումնասիրմանը: Այդ գործում մեծ ներդրում ունեն Բլեյկը, Ռիչարդսոնը, Բրաունը, Ֆրեզերը, որոնք հավատում էին համընդհանուր այն օրենքի գոյության հնարավորությանը, որը թույլ կտար կառուցվածքից ելնելով դատել միացության ակտիվության մասին: Հետագայում պարզվեց, չնայած բազմաթիվ սերունդների գիտնականների ավելի քան մեկդարյա աշխատանքին, համընդհանուր օրենքի փոխարեն հաջողվել է բացահայտել միայն որոշ օրինաչափություններ:

Նյութի քիմիական կառուցվածքի ու օրգանիզմի վրա դրա ազդման կախվածության սահմանումը ոչ միայն կենսաբանական մեծ նշանակություն ունի, այլև հետաքրքրություն է ներկայացնում փիլիսոփայական տեսակետից: Այդ գերխնդրի լուծումը թույլ կտա իրագործել որոշակի դեղաբանական ակտիվությամբ օժտված նոր դեղանյութերի նպատակադրված համադրությունը:

Քիմիական կառուցվածք հասկացողությունը խիստ տարողունակ է: Այն ընդգրկում է տեղեկություններ որոշակի ֆունկցիոնալ խմբերի առկայության մասին, որոնք նպաստում են այս կամ այն հատկությունների դրսևորմանը, մոլեկուլի տարբեր ատոմների տոպոլոգիական կախվածության, մոլեկուլի տարածական ու էլեկտրոնային կառուցվածքի, նյութերի ֆիզիկաքիմիական հատկությունների վերաբերյալ: Կառուցվածքի նկարագրման համար կարելի է օգտագործել - նյութի ինչպես մեկուսացված բնութագիրը (որոշակի ֆունկցիոնալ խմբերի առ-

կայությունը), այնպես էլ դրա ամբողջական հատկությունները (բախշման գործակից, դիպոլ մոմենտ, իոնացման պոտենցիալ...):

Գոյություն ունի օբյեկտիվ կապ նյութի կառույցի և դրա կենսաբանական ակտիվության միջև, այլ կերպ ասած գոյություն ունի որոշ F (S, A) ֆունկցիա, որը A ակտիվությունը կապում է S կառուցվածքի հետ: F (S, A) ֆունկցիան, որը դուրս է բերված ուսումնասիրված մոլեկուլների հատկությունների ու կառուցվածքի հիման վրա, կարելի է տարածել նաև նոր միացությունների վրա:

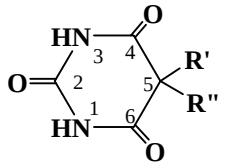
Դեղ-օրգանիզմ համակարգը շատ բարդ է, ուր տեղի են ունենում բազմազան և հաճախ չնախատեսված ու չվերահսկվող պրոցեսներ: Այդ պրոցեսների որոշ գումարային արդյունքն էլ դիտվում է որպես տվյալ միացության ցուցաբերած ակտիվություն: Այսինքն միացությունների կենսաբանական հատկությունների և դրանց քիմիական կառույցի միջև կապերի սահմանման համար առաջարկված բազմաթիվ մաթեմատիկական մոդելներից մեկի համաձայն, կենսաբանական ազդեցությունը տարբեր գործոնների ավանդների գումարն է՝

$$\mathbf{LgC = \sum a_i X_i}$$

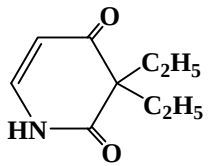
որտեղ C-ն նյութի կենսաբանական էֆեկտ առաջացնող խտությունն է, x_i-ն - այդ նյութի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները, a_i-ն ռեգրեսային վերլուծման եղանակներով սահմանված գործակիցներ (ռեգրեսիա - մի որոշակի մեծության միջին արժեքի կախվածությունը մեկ այլ մեծությունից): Հետևաբար կապը մոլեկուլի ակտիվության ու կառույցի միջև ունի ստատիկ բնույթ: Կառուցվածքային պարամետրերի ոչ մեծ փոփոխությունները կարող են հանգեցնել ակտիվության չնչին կամ թռիչքաձև փոփոխությունների, չնայած երբեմն այդ պարամետրերի փոփոխումը լայն սահմաններում ակտիվության նկատելի փոփոխություն չի առաջացնում:

Կառույց-ակտիվություն կապի բացահայտման համար գոյություն ունեն բազմաթիվ եղանակներ, որոնցից մեկը ***ինտուիտիվ*** եղանակն է, երբ հիմնվելով փորձի արդյունքների վրա հետազոտողները հանգում են տրամաբանական հետևությունների: Այսպիսի օրինակներ կարելի է հանդիպել համարյա բոլոր գիտական հոդվածներում, որտեղ քննարկվում են քիմիա-կենսաբանական օրինաչափություններ: Այսպես, 1863թ. Բայերը ստացավ բարբիտուրաթթուն, որը ոչ մի կենսաբանական ակտիվություն չի ցուցաբերում: 1904թ. Ֆիշերը մոլեկուլի 5-րդ դիրք ներմուծեց էթիլ խմբեր և ստացավ հանգստացնող հատկություններով բարբիտալը (վերոնալ): Այս փաստը բավական էր, որ քիմիկոսները համադրեին բարբիտուրաթթվի բազմաթիվ ածանցյալներ, ավելի ազդեցիկ ու անվտանգ մոլեկուլներ ստանալու նպատակով: Ելնելով մի քանի տասնյակ մոլեկուլների կենսաբա-

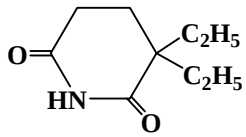
նական ակտիվության ստուգման արդյունքներից, բարբիտուրատների շարքում բացահայտված են կառույց-ակտիվության որոշ օրինաչափություններ՝

	- Կողմնային շղթայում ալիֆատիկ ռադիկալների (R_1, R_2) շղթայի երկարացումը մինչև 5-6 ածխածնի ատոմ մեծացնում է մոլեկուլի կենսաբանական ակտիվությունը, հետագա երկարացումից ստացվում է հակառակ արդյունք:

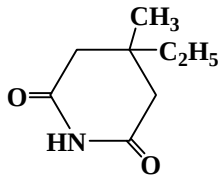
- Այդ ռադիկալներից մեկը արոմատիկով փոխարինելիս մոլեկուլը ձեռք է բերում քնաբեր, ինչպես նաև հակացնցումային ակտիվություն: Երկրորդ արոմատիկ օղակը գցում է մոլեկուլի ակտիվությունը:
- Կողմնային շղթայի ճյուղավորումը մեծացնում է մոլեկուլի կենսաբանական ակտիվությունը, սակայն փոքրացնում է ազդման տևողությունը:
- Կողմնային շղթայում կրկնակի կապերի, հիդրոքսիլ խմբերի, հալոգենների (հատկապես բրոմի) առկայությունը մեծացնում է կենսաբանական ակտիվությունը:
- Իմիդային ջրածինը ալկիլ ռադիկալով փոխարինելիս կրճատվում է ազդման տևողությունը: Երկրորդ ջրածինը տեղակալելիս մոլեկուլը ձեռք է բերում ցնցումներ առաջացնելու հատկություն:
- Իմիդային ջրածինը արոմատիկ թթվի մնացորդով փոխարինելիս (բենզոնալ) մոլեկուլը ձեռք է բերում հակաէպիլեպտիկ ազդեցություն:
- Երկրորդ դիրքում թթվածնի ատոմը ծծումբով փոխարինելիս մեծանում է մոլեկուլի ակտիվությունը և փոքրանում ազդման տևողությունը:
- Երկրորդ դիրքում կարբոնիլ խումբը վերականգնելիս (հեքսամիդին) խիստ մեծանում է մոլեկուլի հակացնցումային ակտիվությունը և ազդման տևողությունը, որը բացատրվում է նրանով, որ օրգանիզմում այն մետաբոլվում է ֆենոբարբիտալի:
- Տետրիդինի (հանված է կիրառումից) թունավորությունը փոքր է, պահպանվում է նվազ քնաբերությունը:



տետրիդին



նոքսիրոն



բեմեգրիդ

Նոքսիրոնը պահպանում է քնաբեր և հանգստացնող ազդեցությունը, սակայն ակտիվությամբ զիջում է բարբիտուրատներին, իսկ բեմեգրիդը ընդհակառակը՝ խթանում է կենտրոնական ներվային (ԿՆՀ) և սիրտ-անոթային համակարգերի գործունեությունը, համարվում է բարբիտուրատների անտագոնիստը և կիրառվում է դրանցով կամ այլ քնաբերներով թունավորվելու ժամանակ:

Գոյություն ունեն մոլեկուլի կառույց-ակտիվություն կապի բացահայտման - այլ եղանակներ ևս, որոնցից են ***ռեգրեսային*** վերլուծությունը, որի հաճախակի կիրառվող տարբերակը՝ ***Խանշի կիսաէմպիրիկ*** եղանակն է: Մյուս տարբերակը ***բազմապարամետրային ռեգրեսիան է***, որը հնարավորություն է տալիս սահմանելու տեղակալիչների կամ դրանց դիրքի փոփոխումների ազդեցությունը կենսաբանական ակտիվության վրա:

Այս ձևով ուսումնասիրելով կառույց-ակտիվություն կապը տարբեր դասերին պատկանող օրգանական միացություններում, կարելի է բացահայտել ընդհանուր օրինաչափություններ:

Ներքոհիշյալ տեղեկությունները կուտակված են մի ամբողջ շարք ալիֆատիկ ու արոմատիկ միացությունների քիմիական կառույցի ու դեղաբանական ակտիվության միջև եղած կապի ուսումնասիրման ընթացքում: Այդ տվյալները տալիս են միայն կողմնորոշող պատկերացումներ, թե ինչպես կփոփոխվի նյութի ազդեցությունը օրգանիզմի վրա, դրա մոլեկուլում այս կամ այն ֆունկցիոնալ խումբը ներմուծելիս:

Բաղմաթիվ օրինակներով ցույց է տրված, որ չհագեցած միացություններն ավելի ակտիվ են հագեցածներից: Դա բացատրվում է չհագեցած միացությունների բավականին բարձր ռեակցիոնունակությամբ:

Հալոգենի ներմուծումը ուժեղացնում է ալիֆատիկ և արոմատիկ միացությունների դեղաբանական ակտիվությունը: Ընդ որում, ինչպես ակտիվությունը, - այնպես էլ թունավորությունը կախված են հալոգենի ատոմների քանակից: Արոմատիկ օղակ ներմուծված հալոգենները մեծացնում են մոլեկուլի թունավորությունը: Քլոր և բրոմ ածանցյալները օժտված են թմրեցնող հատկությամբ և իջեցնում են արյան ճնշումը: Յոդածանցյալները ակտիվությամբ զիջում են նախորդներին, սակայն օժտված են արտահայտված հականեխիչ ազդեցությամբ:

Թթվածնի ազդեցիկությունը կախված է այն ֆունկցիոնալ խմբից, որի բաղադրության մեջ ինքը մտնում է: Սպիրտային հիդրոքսիլ խմբի ներկայությունը ուժեղացնում է մոլեկուլի դեղաբանական ազդեցությունը, ընդ որում ակտիվությունը աճում է առաջնայինից երրորդային սպիրտներին անցնելիս, իսկ հիդրոք-

սիլ խմբերի կուտակումը փոքրացնում է ալիֆատիկ սպիրտների թմրեցնող ազդեցությունը:

Արոմատիկ միացությունների մոլեկուլում հիդրոքսիլ խմբերի մուտքը ուժեղացնում է ինչպես ակտիվությունը, այնպես էլ թունավորությունը: Ըստ գոյություն ունեցող տեսակետի, այդ խումբը իրագործում է կենսաբանական սուբստրատի հետ մոլեկուլի միացման ֆունկցիան: Ըստ երևույթին այդ է պատճառը, որ ֆենոլները ցուցաբերում են հականեխիչ ազդեցություն, որը աճում է՝ կախված հիդրոքսիլ խմբերի քանակից:

Ալդեհիդային կամ կետոնային խմբավորման առկայությունը մեծացնում է մոլեկուլի դեղաբանական ազդեցությունը, որը սերտորեն կապված է ալդեհիդների բարձր ռեակցիոնունակության հետ: Կարբոքսիլ խումբը, ընդհակառակը, թուլացնում է ազդեցությունը և լավացնում լուծելիությունը: Դա վերաբերում է ինչպես ալիֆատիկ, այնպես էլ արոմատիկ միացություններին: Օրգանական միացությունների ակտիվության և թունավորության վրա մեծ ազդեցություն է թողնում ացիլացումը: Այն կարող է հանգեցնել ելանյութ սպիրտների, ֆենոլների, ամինների դեղաբանական ակտիվության և թունավորության կտրուկ փոփոխման:

Ազոտ պարունակող ֆունկցիոնալ խմբերը ուժեղացնում են նյութի ազդեցությունը ներվային համակարգի վրա:

Նիտրոխմբի մուտքը ուժեղացնում է մոլեկուլի ազդեցությունը երկարավուն ուղեղի վրա: Ազոտական թթվի ալիֆատիկ էսթերները և նիտրոածանցյալները ցուցաբերում են անոթալայնիչ հատկություններ:

Մոլեկուլում ամին խմբի առկայությունը կտրուկ մեծացնում է դրա թունավորությունը: Ամոնիականման միացությունները գրգռում են ներվային կենտրոնները և հարթ մկանունքը, առաջացնում են կծկումներ և ցնցումներ: Առաջնային ամինները իրենց ազդեցությամբ նման են ամոնիակին: Երկրորդային ամինները, որպես կանոն, ավելի ակտիվ են երրորդայիններից և ավելի պասիվ առաջնայիններին համեմատ: Այդ երկու խմբերի առկայությունը ինչպես ալիֆատիկ, այնպես էլ արոմատիկ միացություններում մեծացնում է մոլեկուլի թունավորությունը:

Երրորդային ամիններից չորրորդային ամոնիումային աղերին անցնելիս փոխվում է մոլեկուլների դեղաբանական ազդեցությունը՝ ջղածգային թույնից վերածվում են գանգլիաբլոկատորի:

Ալիֆատիկ տեղակալիչների մուտքը մոլեկուլ և դրանց շղթաների ճյուղավորումը հանգեցնում է օրգանիզմի վրա դրանց ազդեցության փոփոխման:

Սահմանված են օրգանական միացությունների դեղաբանական ակտիվության և թունավորության վրա տեղակալիչ ալկիլ խմբերի ազդեցության որոշակի օրինաչափություններ: Ալկիլ խմբերը, որպես կանոն, փոքրացնում են մոլեկուլի (օրինակ ցիանիդների և զառիկի միացությունների) թունավորությունը:

Մեթիլ խմբերի միացումը ազոտի ատոմին հանգեցնում է տարբեր ազդեցության: Ամոնիակի մոլեկուլի, ինչպես նաև ամին, հիդրոքսիլ, կարբոքսիլ խմբերի ջրածինները դրանցով ալկիլացնելիս համարյա միշտ նկատվում է բնախոսական ակտիվության անկում կամ նկատելի փոփոխություն, քանի որ մոլեկուլում ստեղծվում է նոր ֆունկցիոնալ խումբ: Հետևաբար մոլեկուլը կարող է ձեռք բերել կենսաբանական սուբստրատի հետ փոխազդելու ընդունակություն:

Մոլեկուլ ներմուծված էթիլ և մեթիլ խմբերի ազդեցության միջև կա զգալի տարբերություն: Էթիլ խումբը (ռադիկալը), ըստ երևույթին, իր ազդեցությամբ մեծ նմանություն ունի ԿՆՀ-ի վրա ազդող նյութերի հետ: Բնորոշ է, որ դիէթիլամինախումբ պարունակող ներկերը սևեռակվում են (ամրակայվում, ֆիքսվում) նյարդային թելերի կողմից, իսկ դիմեթիլամինախումբ պարունակողները՝ ոչ: Մոլեկուլ ներմուծվող ալիֆատիկ տեղակալիչի շղթայի երկարությունը նյութի ակտիվության և թունավորության վրա ազդող կարևոր գործոններից է: Սովորաբար ալիֆատիկ շղթան մինչև 6 ածխածնի ատոմ երկարացնելիս նկատվում է ազդեցիկության աճ: Շղթայի հետագա երկարացումը փոխում է մոլեկուլի հատկությունները (լուծելիությունը), հետևաբար և ներծծման ունակությունը:

Ֆենիլ խմբի մուտքը մոլեկուլ առաջացնում է նյութի ակտիվության տեղաշարժ, սակայն օրինաչափություններ դեռևս սահմանված չեն:

Բավականին ռեակցիոնունակ են թիոլային խմբերը (-SH): Դրանց բնորոշ է հեշտ օքսիդանալու, ծանր մետաղների կատիոնների ու կրկնակի կապ պարունակող միացությունների հետ փոխազդելու հատկությունը: Թիոլների այս հատկություններն օգտագործվում են անտիդոտների և հակառուցքային միջոցների ստեղծման նպատակով:

Առանձին տեղակալիչների ազդեցությունը կարելի է պարզել դիտարկելով բենզոլի ածանցյալների դեղաբանական ակտիվության ու թունավորության փոփոխությունները: Բենզոլը նույնիսկ գոլորշի վիճակում թափանցելով օրգանիզմ խիստ գրգռում է շարժիչ կենտրոնները և մահացու թունավորում: Մեկ ալկիլ տեղակալիչի մուտքը բենզոլի մոլեկուլ ուժեղացնում է դրա թունավոր ազդեցությունը օրգանիզմի վրա: Ընդ որում, ալկիլ տեղակալիչի շղթայի երկարացումով թունավորությունն աճում է: Երկու ալկիլ խմբերի առկայությունը գցում է մոլեկուլի

թունավորությունը, հատկապես երբ այդ խմբերը դասավորված են միմյանց նկատմամբ օրթո կամ պարա դիրքերում:

Նիտրոխմբի մուտքը չի նվազեցնում բենզոլի թունավորությունը: Նիտրոբենզոլը խախտում է ԿՆՀ-ի գործունեությունը:

Բենզոլի թունավորությունը մեծանում է մոլեկուլում հալոգենի ներկայությունից: Բենզոլի հալոգենածանցյալները, որպես կանոն, ցուցաբերում են հականեխիչ հատկություններ:

Հիդրոքսիլ խմբի մուտքը բենզոլի մոլեկուլին հաղորդում է հականեխիչ հատկություններ, որոնք կախված են ֆենոլային հիդրոքսիլների քանակից:

Կարբոնիլ խմբերը ուժեղացնում են բենզոլի կենսաբանական ակտիվությունը:

Արոմատիկ ալդեհիդներն ու կետոնները բենզոլից թունավոր են:

Կարբոքսիլ խմբի ներմուծումը փոքրացնում է բենզոլի թունավորությունը:

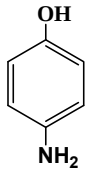
Բենզոյական թթվի պատրաստուկները, մասնավորապես դրա նատրիումական աղը, կիրառվում են որպես օրգանիզմ ներմուծվող դեղամիջոցներ:

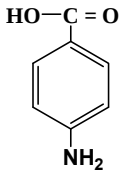
Անիլինը թունավոր ազդեցություն է թողնում կենտրոնական ներվային ու անոթային համակարգերի վրա, միևնույն ժամանակ ցուցաբերելով ջերմիջեցնող և ցավազրկող հատկություններ:

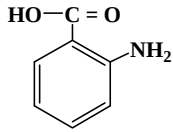
Բավականին քիչ է ուսումնասիրված այն նյութերի ազդման ուղղությունն ու ուժգնությունը, որոնք պարունակում են երկու կամ ավելի ֆունկցիոնալ խմբեր: - Այս բնագավառում որոշ տվյալներ ստացված են արոմատիկ միացությունների համար:

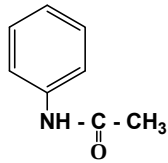
Մոնոտեղակալված բենզոլի կենսաբանական ազդեցությունը կարող է կտրուկ փոխվել մոլեկուլի մեջ այլ ֆունկցիոնալ խմբեր ներմուծելիս: Դա դրսևորվում է բենզոլի ալկիլ, դի- և եռքլորտեղակալված ածանցյալների, երկատոմանի ֆենոլների օրինակով:

Անիլինի թունավորությունը նկատելիորեն նվազում է մոլեկուլում ֆենոլային հիդրոքսիլի առկայությամբ: Պարա-ամինաֆենոլը և հատկապես դրա ածանցյալները թունավորությամբ զիջում են անիլինին: Վերջինիս թունավորությունը զգալի չափով փոքրանում է կարբոքսիլ խմբի առկայությամբ: Օրթո- և պարա-ամինաբենզոական թթուները թունավորությունից զերծ են: Անիլինի թունավորությունը նվազում է նաև ացիլացման հետևանքով: Ացետանիլիդը (անտիֆեբրին) երկար ժամանակ կիրառվել է որպես ջերմիջեցնող միջոց:





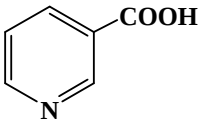


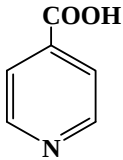


պ-ամինաֆենոլ **պ-ամինաբենզոյական թթու** **օ-ամինաբենզոյական թթու** **ացետանիլիդ**

Մեծ նշանակություն ունի օրգանական միացությունների մոլեկուլի ստերեոքիմիայի (տարածական կառուցվածքի) և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի ուսումնասիրումը: Մի շարք հետերոցիկլիկ միացությունների օրինակով պարզված է, որ դեղաբանական ազդեցությունը կախված է ինչպես հետերոցիկլիկ համակարգից, այնպես էլ տարբեր տեղակալիչների հարաբերական դիրքից: Արոմատիկ կամ հետերոցիկլիկ համակարգում ածխածնի ատոմը հետերոատոմով փոխարինումը, ցիկլի ընդլայնումը, ալիֆատիկ շղթայի երկարացումը կամ ճյուղավորումը հանգեցնում է մոլեկուլի տարածական կառուցվածքի փոփոխությունների, որը կարող է նպաստել երկրաչափական, օպտիկական և այլ իզոմերների ի հայտ գալուն, որոնք էլ իրենց հերթին փոխում են մոլեկուլի դեղաբանական ազդեցությունը:

Հաճախ ֆունկցիոնալ խմբի տեղափոխումը մի դիրքից մյուսը բերում է դեղաբանական ազդեցության կտրուկ նվազման, ընդհուպ մինչև լրիվ անհետացում: Այդպիսի երևույթ նկատվում է նիկոտինաթթվի և իզոնիկոտինաթթվի օրինակով, որոնցից առաջինը ցուցաբերում է PP վիտամինային ակտիվություն, երկրորդը այդ հատկությունից բոլորովին զուրկ է:





նիկոտինաթթու (3-պիրիդինկարբոնաթթու) **իզոնիկոտինաթթու (4-պիրիդինկարբոնաթթու)**

Իզոնիկոտինաթթվի հիդրազիդը և դրա ածանցյալները օժտված են հակապալարախտային (հակատուբերկուլյոզային) մեծ ակտիվությամբ, մինչդեռ նիկոտինաթթվի ածանցյալները այդպիսի հատկություններից զերծ են:

2.2. Դեղանյութերի ստերեոիզոմերիայի նշանակությունը թերապիայում

Վերջին տարիների ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ գոյություն ունի փոխադարձ կապ մի կողմից նյութերի տարածական կառուցվածքի, ջրում ու լիպիդներում դրանց լուծելիության, օպտիկական ակտիվության, մյուս կողմից՝ կենսաբանական ակտիվության միջև: Երկատոմանի ֆենոլների նման պարզ կառուցվածքի նյութերը տարբերվում են իրենց թունավորությամբ: Ամենաթունավորը մետա-իզոմերն է՝ ռեզորցինը: Կենսաբանական ակտիվությունը կախված է ցիս-տրանս, տրեռ-էրիտրո և օպտիկական իզոմերիայից:

Կենսաբանական ակտիվ նյութերի մեծ մասի ազդման մեխանիզմը բացատրվում է դրանց և յուրահատուկ ընկալիչների (receptor) փոխազդեցությամբ: Այդ ընկալիչները օժտված են որոշակի տարածական կառուցվածքով, և զարմանալի չէ մեծ կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված ու ռեցեպտորային մեխանիզմով ազդող միացությունների ընտրողականությունը:

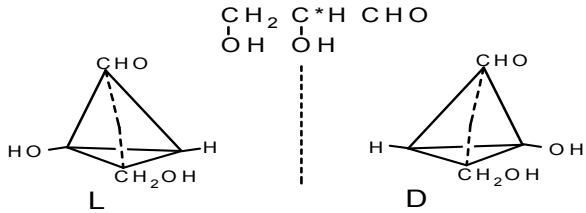
Նեյրոմեդիատորների, հորմոնների և որոշ այլ դեղապատրաստուկների ակտիվությունը հավասարապես կախված է ինչպես մոլեկուլների քիմիական, այնպես էլ դրանց տարածական կառուցվածքից: Այդ պատճառով էլ այդպիսի դեղերի մեծ մասի մեջ գոյություն ունի սերտ կապ դրանց դեղաբանական ազդեցության ու տարածական կառուցվածքի միջև:

Տարածական իզոմերիայի տարբեր ձևերից՝ էնանտիոմերներ (enantios-հակառակ և meros-մաս,հուն.), ցիս-տրանս իզոմերներ, էպիմերներ... կարևոր են առաջինները՝ օպտիկական իզոմորները: Դրանց մոլեկուլում գոյություն ունի օպտիկական ասիմետրիայի կենտրոն, այսինքն ածխածնի կամ այլ քառավալենտ տարրի ատոմը իր չորս քիմիական կապերով միացված է տարբեր ատոմների կամ ատոմական խմբավորումների հետ, որը մոլեկուլին հնարավորություն է տալիս հանդես գալու հայելային պատկերներով: Որոշ դեպքերում օպտիկական իզոմերիան բնախոսական ակտիվության վրա գործնականորեն չի ազդում (կամֆորա), այլ դեպքերում ակտիվ են միայն աջ պտտող իզոմերները (պախիկարպին, պենիցիլիններ): Ավելի հաճախ առավել բարձր կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված են հատկապես ձախ պտտող իզոմերները: Այսպես, ձախ պտտող հիոսցիամինը, ադրենալինը, թիրոքսինը ակտիվությամբ գերազանցում են իրենց աջ պտտող իզոմերներին համապատասխանաբար 40, 17 և 4 անգամ: Հաճախ դեղաբանական ազդեցությունը միաժամանակ պայմանավորված է տարբեր իզոմորներով: Այսպես, պիլոկարպինի մի քանի իզոմերներից ամենա-

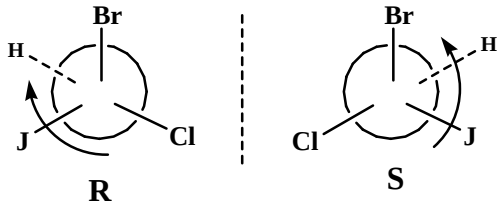
մեծ ազդեցությամբ օժտված է աջ պտտող իզոմերը, լևոմիցետինի դեպքում ակտիվ է միայն ձախ պտտող D-տրեո-իզոմերը:

Կենսաբանական առավել ակտիվությամբ օժտված իզոմերը կոչվում է ***էվտոմեր***, իսկ պակաս ակտիվը կամ ինակտիվը՝ ***դիստոմեր***: Էվտոմերի ու դիստոմերի ակտիվությունների հարաբերությունը կոչվում է ***էվդիսմիկական*** և հանդիսանում է տվյալ միացության ստերեոընտրողականության չափանիշը: Որքան մեծ է էվդիսմիկական հարաբերությունը, այնքան բարձր է միայն մեկ իզոմերի կենսաբանական ակտիվությունը և այնքան աննպատակահարմար ռացեմատի կիրառումը: Դա հատկապես որոշակի է երևում երբ օպտիկական ասիմետրիայի կենտրոնը գտնվում է մոլեկուլի այն մասում, որը պատասխանատու է ռեցեպտորի հետ մոլեկուլի փոխազդեցությանը (interaction): Քանի որ կենսաքիմիական պրոցեսների մեծ մասը ընտրողական է, ապա կենդանական ու բուսական օրգանիզմներում նյութերի բնական կենսաքիմիական փոխարկումները, որպես կանոն, ստերեոընտրողական են, այսինքն այդպիսի փոխարկումների ենթարկվում է միայն մի օպտիկական ձևը (ձախ կամ աջ պտտողը), մինչդեռ օպտիկական ասիմետրիայի կենտրոն ունեցող մոլեկուլների քիմիական համադրությունը միշտ հանգեցնում է ռացեմիկ խառնուրդի՝ 1:1 հարաբերությամբ, ինչը օպտիկապես չեզոք է: Դա բնական է, քանի որ օպտիկական իզոմերները ֆիզիկական ու քիմիական հատկություններով միմյանցից չեն տարբերվում: Դրանց միակ տարբերությունը բևեռացված լույսի տատանման հարթության շեղումն է աջ կամ ձախ: Չնայած դրան, դրանք հաճախ տարբերվում են կենսաբանական ակտիվությամբ:

Ձախ (-) և (աջ) պտտող օպտիկական անտիպոդների արտահայտումը համապատասխան տառերով՝ l- և d-, հաճախ հանգեցնում է հակասության: Այսպես, (+) գլիցերին ալդեհիդը զգուշությամբ օքսիդացնելիս առաջանում է ձախ պտտող (-) գլիցերինաթթու, որը կարող է վերածվել աջ պտտող ամիդի կամ էսթերի: Միևնույն նյութի պտտման նշանը կարող է փոփոխվել կախված ջերմաստիճանից, խտությունից և լուծիչի բնույթից: Այսպիսով, պտտման միևնույն նշանը չի կարող հիմք հանդիսանալ էնանտիոմերների տարածական կառուցվածքի նմանությունը հաստատելու համար:



Այդ պատճառով ներկայումս մեծատառերով՝ D- և L- արտահայտում են միացության կոնֆիգուրացիան, կապված գենետիկական փոխարկումների հետ և օժտված միանման տարածական կառուցվածքով: Ներկայումս D, L – համակարգը փոխարինված է R, S-ով, որում հաշվի են առնում խիրալային կենտրոնի տեղակալիչների (ատոմներ, ատոմական խմբեր) ավագության կանոնը: Այսինքն օպտիկապես ակտիվ իզոմերի լրիվ անվանումը պետք է արտացոլի նաև մոլեկուլի տարածական պատկերը և պտտման ուղղությունը: Տարածության մեջ մոլեկուլը տեղադրում են այնպես, որ ամենափոքր տեղակալիչը, սովորաբար ջրածնի ատոմը, գտնվի դիտորդից հեռու և դիտարկում են մյուս 3 խմբերի դասավորվածությունը: Եթե տեղակալիչների ավագությունը նվազում է ժամացույցի սլաքի շարժման ուղղությամբ, ապա այդ ուրվանկարն արտահայտվում է R (rectus-աջ, լատ.), իսկ հակառակ դեպքում՝ S (sinister-ձախ) նշաններով:



Երկար ժամանակ դեղերի ստերեոընտրողականությանը բավարար ուշադրություն չէր դարձվում, համարելով, որ եթե մի իզոմերը ակտիվ է, ապա մյուսի ներկայությունը չի ազդում առաջինի ֆարմակադինամիկայի ու ֆարմակակինետիկայի վրա: Եթե նույնիսկ այդպես լիներ, ապա ստացվում է, որ դեղի 50%-ը բալաստային նյութ է: Վերջինս ծանրաբեռնում է օրգանիզմը, մասնակցում մետաբոլիզմի պրոցեսներին, առաջացնում ավելորդ ֆերմենտներ, որոնք կարող են փոխել հիմնական իզոմերի քայքայման արագությունը: Ներկայումս եվրոպական շուկաներում գտնվող օպտիկական ասիմետրիայի կենտրոն ունեցող 266 համադրված դեղապատրաստուկներից միայն 41-ն են վաճառվում առանձին ակտիվ իզոմերի տեսքով, մնացած 225-ը ռացեմիկ խառնուրդներ են, որոնց մասին ոչ մի տեղեկություն չի տրվում տվյալ պատրաստուկների տեղեկատվական թերթիկներում կամ գրանցման փաստաթղթերում: Միայն Ճապոնիայում է, որ դեղերի գրանցման ժամանակ պահանջում են ռացեմատի ու էնանտիոմերների բնութագրերը, յուրաքանչյուր իզոմերի դեղաբանական, թունաբանական և կլինիկական մանրակրկիտ հետազոտությունների արդյունքները:

Դեղերի մետաբոլիզմի ընթացքում կարող են առաջանալ ասիմետրիայի կենտրոն ունեցող մետաբոլիտներ:

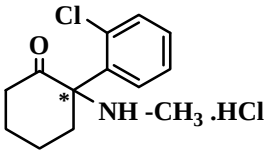
Էնանտիոմերների ստերեոընտրողական մետաբոլիզմի կլինիկական նշանակությունը զգալիորեն կախված է ազդման ու թունավորության միջև եղած էական տարբերությունից: Եթե պատրաստուկի երկու էնանտիոմերն էլ ռացեմիկ ձևում օժտված են միևնույն ակտիվությամբ, ապա այդ դեպքում նշանակություն չունի, թե դրանցից որն է արագ մետաբոլվում: Եթե երկու էնանտիոմերները զգալիորեն տարբերվում են ինչպես ազդման ուժով, այնպես էլ երկրորդական անցանկալի երևույթների առաջացմամբ, ապա կարևոր նշանակություն է ձեռք բերում այն հանգամանքը, թե դրանցից որն է արագ մետաբոլվում լյարդում: Դիտարկենք Ca-ի ներիակորդ վերապամիլի ստերեոընտրողական առաջնային մետաբոլիզմը լյարդում: l-իզոմերն իր դեղաբանական ակտիվությամբ 8-10 անգամ գերազանցում է d-իզոմերը և արագ մետաբոլվում է լյարդում:

Այդ երկու էնանտիոմերների մետաբոլիզմի և օրգանիզմից արտաքսման զգալի տարբերությունը հանգեցնում է շիճուկում դրանց խտությունների տարբերության: Այսպես, ներերակային (ն/ե) ներարկումից հետո շիճուկում d- և l-իզոմերների խտությունների հարաբերությունը կազմում է 2:1, իսկ պերօրալ ընդունումից հետո՝ 5:1, այսինքն կախված օրգանիզմ ներմուծելու ձևից՝ դեղի ազդման ուժը փոխվում է:

Հայտնի է, որ կախված էթնիկական ծագումից մարդիկ օժտված են նմուշային նյութերը ինչպես արագ և էֆեկտիվ, այնպես էլ դանդաղ ու ոչ էֆեկտիվ մետաբոլելու հատկությամբ:

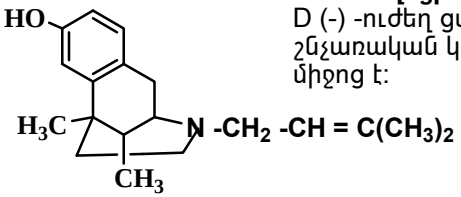
Առաջին խմբի մարդկանց մեջ հակաառիթմիկ պրոպաֆենոնի (ռացեմատ) d-էնանտիոմերը արագ արտաքսվում է օրգանիզմից, իսկ երկրորդ խմբի մարդկանց մեջ այդ իզոմերի խտությունն աճում է շիճուկում, որը հանգեցնում է ԿՆՀ-ի վրա անցանկալի ազդեցության:

Շատ դեղերի դեղաբանական ակտիվությունը սովորաբար պայմանավորված է միայն մեկ էնանտիոմերի ակտիվությամբ: Երկրորդ իզոմերը կամ օժտված է այլ դեղաբանական ազդեցությամբ, կամ բոլորովին զուրկ է որևէ ակտիվությունից՝

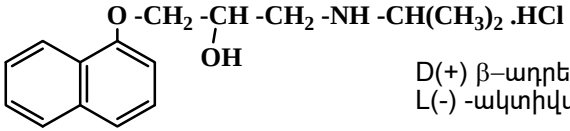


Կետամին

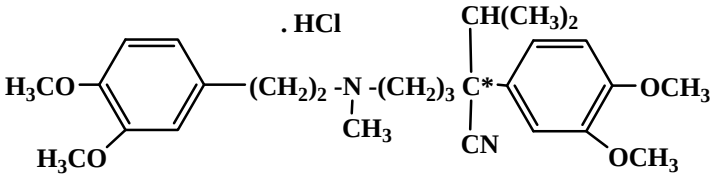
D(-) էնանտիոմերները գրգռում են ԿՆՀ-ը:
L(+) իզոմերը օժտված է ընդհանուր թմրեցնող ազդեցությամբ



Պենտազոցին
D (-) -ուժեղ ցավազերծիչ է, արգելակում է շնչառական կենտրոնը: L(+) -փսիխոմիմետիկ միջոց է:

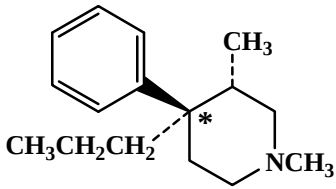


Պրոպրանոլոլ
D(+) β–ադրեներգիկ ընկալիչների պաշարիչ:
L(-) -ակտիվազուրկ է:



Վերապամիլ: L(+) -հիմնական ակտիվությունը՝ Ca-ի ներհակորդ:
D(-) -երկրորդային դրոմատրոպային ազդեցություն:

Երբեմն ռացեմատի բաղադրության մեջ մտնող իզոմերները օժտված են հակառակ դեղաբանական ազդեցությամբ: Որոշ դեպքերում մեկ իզոմերը մյուսի մրցակցային ներհակորդն է՝ խանգարելով ընկալիչի հետ դրա փոխազդեցությանը: Այսպիսի երևույթ նկատվում է ցավազերծիչ պիցենադոլի օրինակում:

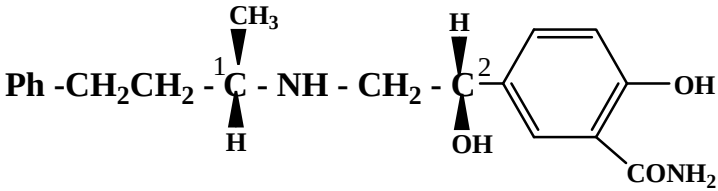


Պիցենադոլ

Այս բանը նկատի ունենալով կարելի է բուժիչ նպատակներով օգտագործել ռացեմիկ խառնուրդում գտնվող իզոմերների տարբեր դեղաբանական հատկությունները: Այդ նպատակով նախ անհրաժեշտ է մտցնել ***հիբրիդային*** դեղապատրաստուկներ հասկացողությունը:

Այդ պատրաստուկներն օժտված են ազդման տարբեր, անկախ մեխանիզմներով: Դրա պարզագույն օրինակը ադրենալինն է, որը ազդում է ինչպես α-, այնպես էլ β– ադրեներգիկ ընկալիչների վրա: Այդպիսի կեղծ (pseudo) հիբրիդային պատրաստուկներ են ռացեմիկ խառնուրդները:

Օպտիկական ասիմետրիայի երկրորդ կենտրոնի առկայության դեպքում ռացեմատում իզոմերների թիվը հասնում է $2^2 = 4$ -ի և հարցն ավելի է բարդանում՝



Լաբետալոլը հակաադրեներգիկ (α- և β- պաշարիչ) և հակահիպոթենզիվ միջոց է:

1 D, 2 D ձևը - շատ հզոր β- պաշարիչ է (Dilevalol):

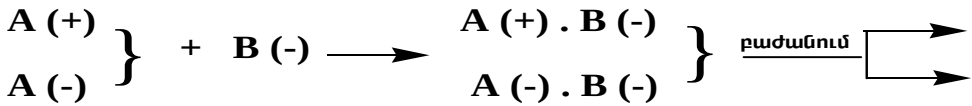
1 L, 2 L ձևը - թույլ α- պաշարիչ:

1 D, 2 L -ը ակտիվությունից զուրկ է:

1 L, 2 D -ը - հզոր α-պաշարիչ (Labetalol):

Այս տիպի պատրաստուկները փաստորեն հաստատուն բաղադրությամբ բարդ դեղամիջոցներ են, մի բան, որ անհնար է դարձնում բաղադրամասերի ճկուն դոզավորումը: Ահա այն պատճառները, որոնք ստիպում են մշակել ռացեմատները բաժանելու եղանակներ: Դրա առաջին փորձն արել է Պաստերը՝ բյուրեղների տեսակավորման եղանակով: Սակայն պարտադիր է, որ լուծույթից բյուրեղանան ոչ թե խառը բյուրեղներ, այլ առանձին բյուրեղական էնանտիոմերները: Այդպիսի բյուրեղացումը հազվադեպ է տեղի ունենում, իսկ բաժանումը խիստ աշխատատար է:

Էնանտիոմերների բաժանման դասական եղանակը դրանց դիաստերեոիզոմերների վերածելն է, որոնց հետագա բաժանումը կատարվում է ֆիզիկական եղանակներով, հիմնականում լուծելիությամբ կամ բյուրեղացմամբ: Այս եղանակի հեղինակը ևս Պաստերն է: A (+, -) ռացեմատը փոխազդում են օպտիկապես ակտիվ B (-) նյութի հետ [կամ B (+)] և ստանում են երկու դիաստերեոիզոմերներ (մոլեկուլների մի մասը հայելային պատկերներ են, մյուս մասը՝ ոչ), որոնք տարբերվում են ֆիզիկական հատկություններով և հետևաբար բաժանելի են: Առանձնացված դիաստերեոիզոմերները քայքայվում են որևէ Z ազդակի օգնությամբ և ստանում մաքուր օպտիկական ակտիվ նյութեր՝ անտիպոդներ:



$$\longrightarrow \quad A(+) \,.\, B(-) \xrightarrow{Z} A(+) + B(-) \,.\, Z$$

$$\longrightarrow \quad A(-) \,.\, B(-) \xrightarrow{Z} A(-) + B(-) \,.\, Z$$

էնանտիոմերների հաջող բաժանման համար անհրաժեշտ է, որ B (-) նյութը օժտված լինի օպտիկական բարձր մաքրությամբ, փոխազդեցությունը լինի քանակական, էնանտիոմերների վերականգնումը (regeneration) ընթանա առանց կողմնակի արգասիքների առաջացման և նշված փուլերից ոչ մեկում տեղի չունենա ռացեմացում: Այդ նպատակի համար մաքուր էնանտիոմեր [B (-) -ը և քայքայող ազդակ Z-ը] կարող են ծառայել բնական միացությունները, որոնցից են գինեթթուն, ստրիխնինը և (-) էֆեդրինը:

Այս սկզբունքի վրա է հիմնված բարձր հաճախականության հեղուկ քրոմատագրությունը (HPCL): Դեղապատրաստուկների d- և l- էնանտիոմերները օպտիկապես չեզոք միջավայրում օժտված են միևնույն ֆիզիկաքիմիական հատկություններով, որը դժվարացնում է դրանց բաժանումը պինդ ֆազի օգնությամբ: Բաժանիչ միջավայրի համապատասխան ձևափոխումը օգնում է իրագործել իզոմերների բաժանումը քրոմատագրական եղանակով: Այդ նպատակով պինդ ֆազը պատում են օպտիկապես ակտիվ շերտով, և շարժական ֆազը (փորձարկվող նյութը) ենթարկվում է քիմիական ձևափոխման՝ վերածվելով դիաստեր եոիզոմերների: Դրանք տարբերվում են ֆիզիկական հատկություններով (օրինակ ադսորբցիոն) և դրանց բաժանման համար կարելի է կիրառել դասական եղանակներ: Այս և այլ նոր ժամանակակից եղանակների կատարելագործումը հնարավորություն է ընձեռում ստանալու բարձր ակտիվությամբ դեղապատրաստուկ-ստերեոիզոմերներ, որոնց ֆարմակակինետիկական ու ֆարմակադինամիկական հատկությունների ուսումնասիրումը ներկայումս դեղաբանության ու դեղագիտության բուռն զարգացման ուղղություններից մեկն է:

2.3. Դեղաբանական ազդեցության կախվածությունը դեղանյութերի ֆիզիկական ու քիմիական հատկություններից

Մոլեկուլի քիմիական կառուցվածքը դեղանյութի դեղաբանական ակտիվության վրա ազդող միակ գործոնը չէ: Եթե նույնիսկ ընտրված է լավագույն քիմիական կառուցվածք, կարևոր է, որ դեղանյութը օրգանիզմում տեղափոխվի գործողության վայրը և դրվի այնպիսի պայմաններում, որոնք անհրաժեշտ են կենսաբանական սուբստրատի հետ փոխազդելու համար: Այդ նպատակով հար-

կավոր է դեղանյութը օժտել ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների այնպիսի զուգակցությամբ, որն ապահովի նյութի բաշխումը օրգանիզմում:

Տվյալ միացության կենսաբանական ակտիվությունը կամ, ավելի ճիշտ, այդ միացության նկատմամբ օրգանիզմի կենսաբանական պատասխանը կախված է շատ մեծ թվով գործոնների հանրագումարից, որոնց թվում են լիպիդային շերտից նյութի թափանցման, տեղափոխման, ինչպես նաև մետաբոլիզմի, ադսորբման, իոնացման, կոմպլեքսագոյացման և այլ հատկությունները:

Նյութի ֆիզիկական կամ ֆիզիկաքիմիական հատկությունները կախված են դրա քիմիական կառուցվածքից: Միևնույն ժամանակ առաջնային դեղաբանական հակազդման մեխանիզմը բջջի ու դեղանյութի մոլեկուլի միջև ֆիզիկական կամ ֆիզիկաքիմիական փոխազդեցության հետևանք է:

Բարդ է այն մեխանիզմը, որի միջոցով դեղանյութերը ազդում են օրգանիզմի այս կամ այն օրգանի կամ համակարգի վրա: Սակայն այս հարցի ուսումնասիրությունը դեղաբանության խնդիրն է:

Դեղանյութի նկատմամբ օրգանիզմի կենսաբանական պատասխանը առաջին հերթին կախված է այնպիսի ֆիզիկական հատկությունից, ինչպիսին է ***լուծելիությունը:*** Լուծելիությունն է պայմանավորում նյութի բաշխումն օրգանիզմում և շատ բանով որոշում դեղի ֆարմակակինետիկական հատկությունները: Այդ պարամետրը կարելի է օգտագործել նյութի կենսաբանական ազդեցությունը կանխատեսելու համար: Լուծելիությունն էապես ազդում է դեղանյութի թափանցմանը աղիքներից արյան մեջ, այսինքն այնպիսի պրոցեսների վրա, ինչպիսիք են ներծծումը, ֆիլտրումը, դիֆուզիան, օսմոսը և այլն:

Սահմանված են նյութերի ջրալուծ կամ ջրախույս (լիպոֆիլ) հատկությունների վրա այս կամ այն ատոմական խմբերի ազդեցության ընդհանուր օրինաչափությունները, որոնք կարող են կողմնորոշել կենսաբանական ակտիվ նյութերի համադրությունը: Պարզված է, որ հետևյալ ատոմական խմբերը մոլեկուլ ներմուծելիս՝ կարբօքսիլ, հիդրօքսիլ, ալդեհիդային, կետոնային, ամինա-, իմինա-, ամիդա-, իմիդային (ջրալուծ) և մեթիլ, էթիլ, մերիլենային, պրոպիլ, ալկիլ, ֆենիլ (ջրախույս), նույն հերթականությամբ փոքրանում է այդ նյութերի հակումը ջրի նկատմամբ:

Ոչ պակաս կարևոր է նաև դեղանյութի լուծելիությունը լիպիդներում: Լուծելիության հետ զուգընթաց էական դեր է խաղում ջրի և լիպիդների միջև դեղանյութի ***բաշխման գործակիցը***: Այս գործոնով է պայմանավորված թաղանթների միջով դեղանյութի թափանցումը հյուսվածքների բջիջների մեջ:

Լուծելիության ու բաշխման գործակցի ազդեցությամբ է պայմանավորված բջիջների մեջ դեղանյութի մոլեկուլի թափանցման երկու հնարավոր ուղղությունները: Դրանցից մեկը ջրալուծ նյութերի մոլեկուլների և իոնների անցումն է պրոտոպլազմայի ջրով լեցուն սուբմիկրոսկոպիկ (0,7 - 1,0 նմ տրամագծով) ծակոտիների միջով: Մյուս ուղղությունը պրոտոպլազմայի և հատկապես դրա մակերեսային շերտի բաղադրության մեջ մտնող լիպիդներում դեղանյութերի լուծումն է: Այս ճանապարհով իրագործվում է ջրում չլուծվող, բայց լիպիդներում լուծելի դեղանյութերի տեղափոխությունը:

Դեղապատրաստուկի ներծծման պրոցեսը կախված է միջավայրի pH-ից: Ջրածնի ու հիդրոքսիլի իոնները գործնականորեն չեն կարող թափանցել բջիջների մեջ: Այդ բանին խոչընդոտում են դրանց բարձր ռեակցիոնունակությունը, փոխազդումը բջիջների մակերեսին մեկուսացված ծայրային քիմիական խմբերի հետ, ինչպես նաև իոնների լիցքերի փոխազդեցությունը այն ծակոտիների հետ, որոնց միջով դրանք թափանցում են: Այսպիսով դեղի պերօրալ ներմուծման ժամանակ, փոխելով միջավայրի pH-ը, կարելի է մեծացնել կամ փոքրացնել չդիսոցված մոլեկուլների թիվը, ասել է թե ուժեղացնել կամ թուլացնել բջիջի մեջ դեղի թափանցման ընթացքը:

Թթուներն ու հիմքերը հյուսվածքների վրա թողնում են գրգռող և այրող ազդեցություն, որը հետևանք է սպիտանյութի (ալբումինատներ) առաջացման: Ազդման ուժգնությունն աճում է թթվի դիսոցման աստիճանի աճմանը զուգընթաց: - Այդ պատճառով վերցվում են շատ փոքր խտության թթուներ և հիմքեր:

Բժշկության մեջ կիրառվում են բավականին քանակությամբ դեղապատրաստուկներ՝ ***ամֆոլիտներ***, այսինքն քիմիական միացություններ, որոնց մոլեկուլում միաժամանակ առկա են հիմնային ու թթվային խմբավորումներ: Վերջիններս որոշակի պայմաններում կարող են նախապես իոնացվել և փոխազդելով միմյանց հետ առաջացնել մոլեկուլի չեզոք կամ իոնական ձևեր: Այդպիսի պատրաստուկների թվում են զգալի քանակությամբ թթուներ կամ դրանց ածանցյալները (նիկոտինաթթու, ցինխոնինաթթու), ամինաթթուներ (մեթիոնին, ամինալոն), արոմատիկ ու հետերոցիկլիկ ամիդներ, 4-օքսի պիրիդինի, 4- և 8-օքսիխինոլինի ածանցյալներ (խինոզոլ, էնթերոսեփթոլ) և այլն:

Մոլեկուլի զանգվածը դեղաբանական ակտիվության վրա ազդող գործոններից մեկն է: Այսպես, ալիֆատիկ ածխաջրերի ու սպիրտների ակտիվությունը և թունավորությունը նվազում է դրանց մոլեկուլային զանգվածի աճմանը զուգընթաց: Պոլիմերները մոլեկուլի զանգվածից կախված հաճախ այնքան են փոխում

իրենց դեղաբանական ազդեցությունը, որ հակադրվում են ելանյութ մոնոմերների ազդեցությանը:

Մի շարք կենսաբանական պրոցեսներում նշանակություն ունի նաև ***մակերեսային լարվածությունը***, որը կարող է ազդել ստաֆիլակոկերի և այլ մանրէների աճի վրա: Նկատված է նույնիսկ համահարաբերակցություն նյութի մակերեսային լարվածության և դրա թմրեցնող ազդեցության միջև:

Անհրաժեշտ է նշել, որ դիտարկված գործոններից յուրաքանչյուրը դեղի դեղաբանական ազդեցության համար որոշիչ լինել չի կարող: Դրանք փոխկապակցված են և կախված են քիմիական կառույցից ու այլ պարամետրերից:

Օրգանական միացությունների այս կամ այն խմբում այդպիսի կապի բացահայտումը խիստ աշխատատար պրոցես է և կապված է հարյուրավոր և հազարավոր միացությունների համադրության և դրանց դեղաբանական ազդեցության ուսումնասիրման հետ: Քիմիական միացությունների յուրաքանչյուր խմբում գոյություն ունի որոշակի կապ մոլեկուլի քիմիական կառույցի և դրա ցուցաբերած դեղաբանական ազդեցության միջև:

Դեղաբանական ազդեցիկության վրա բազմատեսակ գործոնների ազդեցությունը բարդացնում է նոր դեղերի ստեղծման ընթացքը: Այնուամենայնիվ հետազոտման ժամանակակից եղանակները թույլ են տալիս կանխորոշելու այդ կարևոր խնդրի լուծման ուղիները:

2.4. Դեղերի պատահական և նպատակասլաց որոնումը

Նոր բարձրազդեցիկ դեղապատրաստուկների ստեղծման բարդությունը պայմանավորված է նյութի դեղաբանական հատկությունների վրա ազդող գործոնների բազմազանությամբ: Բնական հումքից ստացված կամ համադրված հազարավոր նյութերից եզակիներն են լինում արդյունավետ:

Գոյություն ունի նոր դեղերի ստեղծման երկու ուղի: Մեկը ***փորձնական*** որոնումն է (պատահական համադրություն), որն ունի դարավոր պատմություն, մյուսը՝ ***նպատակադրված*** համադրությունը:

Փորձնական որոնման հիմքում ընկած են ակտիվության վրա քիմիական կառուցվածքի ազդման նախնական դատողությունները: Հետագա որոնումը իրագործվում է ***փորձերի ու սխալների*** հաշվառման դասական եղանակով: Ելնելով փորձնական ճանապարհով սահմանված կենսաբանական ակտիվության վրա այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբերի ազդման օրինաչափություններից, իրագործում են մի շարք միացությունների համադրությունը: Այնուհետև կատարում

են նախնական փորձարկում, ընտրում առավել ակտիվ նյութերը, որոնք ենթարկվում են բազմակողմանի դեղաբանական ուսումնասիրման:

Դեղերի նպատակադրված համադրությունը հիմնական ու միակ հեռանկարային եղանակն է: Դրա էությունը նյութի կենսաբանական ակտիվության տեսական կանխագուշակումն է ըստ քիմիական կառույցի և այդ կառուցվածքի նպատակասլաց համադրության: Գիտության զարգացման ժամանակակից մակարդակն արդեն թույլ է տալիս կանխատեսել նոր դեղերի ստեղծումը ի հաշիվ նյութերի կառուցվածքի նպատակասլաց ձևափոխությունների: Քիմիական կառույցի և կենսաբանական ակտիվության միջև եղած կապի բնույթը բավականին բարդ է:

Բնախոսական ու ախտաբանական պրոցեսների, այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբերի ազդման մոլեկուլային մեխանիզմների վերաբերյալ մեր գիտելիքները դեռևս բավարար չեն համադրվող միացության թերապևտիկ արժեքի կանխագուշակումը տեսականորեն հիմնավորելու համար: Այլ կերպ ասած, դեռևս նոր դեղանյութերի ստեղծման ընդհանուր տեսություն գոյություն չունի: Դրա հետ մեկտեղ, դեղերի արդյունավետ որոնման ապագա տեսությունների մշակման համար, անշուշտ, հիմք է հանդիսանում դեղերի որոնման փորձնական մոտեցման արդյունքների ամփոփումը: Հետևաբար մեծ հաջողության կարելի է հասնել միայն նոր դեղանյութերի ստեղծման տեսական ու փորձնական ուղիների զուգակցումով:

Նոր դեղապատրաստուկների որոնման փորձնական եղանակների թվին է պատկանում ահռելի քանակությամբ համադրված կամ բնական հումքից անջատված քիմիական նյութերից կենսաբանական ակտիվ միացությունների ***սկրինինգը*** (մաղում): Այս եղանակը գործնականում կիրառվում է 30-40 տարի: Ներկայումս այն զգալիորեն կատարելագործված է:

Սկրինինգի ժամանակակից տարբերակներից մեկը ***բազմապարամետրային ֆունկցիոնալ*** եղանակն է, որը թույլ է տալիս միաժամանակ արձանագրել կենդանիների տարբեր օրգանների ու համակարգերի ֆունկցիոնալ վիճակի ցուցանիշերը (անոթային ճնշման, ջերմաստիճանի, շնչառության, սրտի ռիթմի...գրանցումը): Դրա հիման վրա իրագործվում է փորձարկվող միացությունների տարբերակումը և դասակարգումը, բացառելով ոչ պիտանի նյութերը:

Ներկայումս մի շարք խոշոր գիտական լաբորատորիաներում սկրինինգը իրագործվում է 60-70 պարամետրերի հիման վրա, փորձարկման ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական ու կենսաբանական եղանակների օգնությամբ, որոնց արդյունքները մշակվում են էՀՄ-ով: էՀՄ-ի մշակման արդյունքները տրվում են այն-

պիսի ձևով, որ օգնի հետազոտողին օրինաչափություններ գտնելու և դեղանյութի ստեղծման նոր մոտեցումներ մշակելու համար:

Սակայն համադրված նյութերի քանակը գնալով աճում է: Կենդանիների կենսաբանական փորձարկումներով դրանց սկրինինգի ենթարկելը արդյունավետ և տնտեսապես ձեռնտու չէ:

Այդ պատճառով մշակվում են սկրինինգի կատարելագործման նոր ուղիներ՝ օգտագործելով ոչ միայն ֆիզիկական, ֆիզիկաքիմիական, կենսաֆիզիկական, կենսաքիմիական, այլև հաշվողական եղանակներ: Այդ ճանապարհով ստեղծվել են սկրինինգի օգտագործման ժամանակակից տարբերակներ, որոնք թույլ են տալիս համադրված նյութերի ահավոր հոսքից ընտրելու այն նյութերը, որոնք կարող են ցուցաբերել կենսաբանական ակտիվություն և պետք է փորձարկվեն կենդանիների վրա: Օրինակ ***հաշվարկային սկրինինգի*** եղանակը թույլ է տալիս ոչ միայն հեռացնել անհեռանկարային միացությունները, այլև հիմնվելով քիմիական կառույցի ու կենսաբանական ակտիվության միջև եղած մաթեմատիկական կախվածության վրա առաջարկություն անել կենսաբանական ակտիվ նյութերի նպատակադրված համադրության համար:

2.5. Դեղերի հորինման հաշվողական եղանակները

Նյութի կառուցվածքի և դրա դեղաբանական ակտիվության միջև համահարաբերակցություն սահմանելու համար լայնորեն կիրառում են մաթեմատիկական և կիբեռնետիկական եղանակներ:

Դա հանգեցրեց «դեղի հորինում» հասկացողությանը: Հորինման ընթացքը կազմված է երկու փուլից՝ ենթադրություն հեռանկարային կենսաբանական ակտիվ քիմիական միացությունների մասին և դրանցից կանխագուշական մաթեմատիկական եղանակների օգնությամբ անհեռանկարային նյութերի մաղում: Այնուհետև իրագործում են հեռանկարային նյութերի համադրությունը և կենսաբանական ակտիվության ստուգումը:

Դեղի հորինման հաշվողական եղանակները կիրառվում են տրված շարքում ամենաակտիվ նյութի որոնման և նախկինում չուսումնասիրված միացությունների խմբում կենսաբանական ակտիվ նյութերի հայտնաբերման նպատակով:

2.6. Դեղանյութերի ստացման հիմնական փուլերը

Նոր դեղի ստեղծումը խիստ բարդ խնդիր է և պահանջում է գիտական ու գործնական մեծ աշխատախմբերի համատեղ աշխատանք և նյութական միջոցների զգալի ծախս:

Դեղապատրաստուկի մշակումը ընդգրկում է հետևյալ փուլերը՝ ***1. Նոր դեղապատրաստուկի ստեղծման մտահղացում:*** Այն սովորաբար երկու մասնագիտության գիտնականների՝ դեղաբանների ու համադրող քիմիկոսների համատեղ աշխատանքի արդյունքն է:

Այս փուլում իրագործվում է այն համադրական միացությունների նախնական ընտրությունը, որոնք մասնագետների կարծիքով կարող են լինել կենսաբանորեն ակտիվ:

2. Նախապես ընտրած մոլեկուլների սինթեզ: Այս փուլում ևս ընտրություն է կատարվում, որի հետևանքով այն նյութերը, որոնք աչքի են ընկնում անկայունությամբ, ստացման մեծ աշխատատարությամբ կամ ելանյութերի թանկությամբ՝ հետագա ուսումնասիրման չեն ենթարկվում:

3. Դեղաբանական սկրինինգ: Սա հիմնական փուլն է, որտեղ մաղվում են նախորդ փուլում համադրված ոչ հեռանկարային նյութերը:

4. Կլինիկական ստուգում (տես 4.1): Իրագործվում է միայն դեղաբանական սկրինինգի բոլոր փուլերն անցած հեռանկարային կենսաբանական ակտիվ նյութերի նկատմամբ:

5. Նոր դեղի և ավելի բանական դեղաձևերի արտադրության ***տեխնոլոգիայի մշակում:***

6. Չափորոշող-տեխնիկական փաստաթղթերի (ՉՏՓ) նախապատրաստում, որոնք ընդգրկում են ինչպես դեղապատրաստուկի, այնպես էլ դրա դեղաձևի որակի վերահսկման եղանակները:

7***. Պատրաստուկի արդյունաբերական արտադրության կազմակերպումը*** և գործարանային պայմաններում դրա ստացման փուլերի մշակումը:

Նոր դեղանյութերի որոնման փուլերը և արտադրության յուրացումը սերտ կապված են իրար հետ:

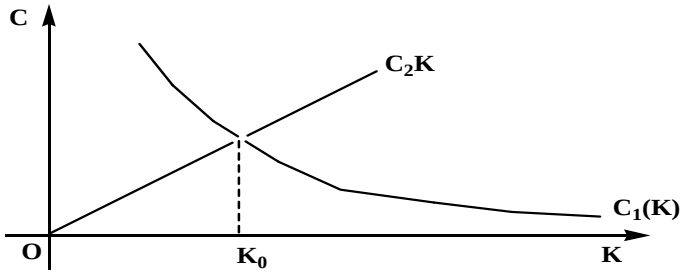
Այս պրոցեսը փակ է և ունի բազմաթիվ հետադարձ կապեր, որոնցից ամենակարևորը անցնում է, պատրաստուկի պահանջարկ" բլոկի միջով: Դեղամիջոցի ստեղծման ողջ պրոցեսը որոշվում է այդ կապով: Քանի դեռ կա պահանջարկ, պրոցեսը շարունակվում է:

Պրոցեսի արդյունավետությունը կախված է տարբեր փուլերի միջև ծանրաբեռնվածության բաշխումից: Փուլերն իրենց աշխատատարությամբ համարժեք չեն, հետևաբար բնական է պրոցեսն այնպես կազմակերպել, որ առավել ծանրաբեռնվեն աշխատատարությամբ աչքի չընկնող փուլերը: Պարզ է, որ նպատակահարմար չէ հարյուրավոր միացությունների համար մշակել արտադրության տեխնոլոգիա և այնուհետև իրագործել դեղաբանական սկրինինգը:

Դիցուք նոր դեղի որոնումը բաղկացած է երկու փուլից: Առաջին փուլ ուղարկվում են L միացություններ, որոնցից երկրորդ փուլն անցնում են M = KL միացություններ (ընդունենք, որ առաջին փուլում օգտակար պատրաստուկները չեն մաղվում): Ենթադրենք առաջին փուլում մեկ միացության ստուգման արժեքը C_1 է, իսկ երկրորդ փուլում՝ C_2:

Պրոցեսի ընդհանուր արժեքը՝ $C = C_1L + C_2KL$, կամ մեկ միացության վրա հաշված՝ $C = C_1 + C_2K$: Ինչքան փոքր է K-ն, այնքան ցածր է պրոցեսի ընդհանուր արժեքը:

K-ի փոքրացումը, այսինքն առաջին փուլի արդյունավետության մեծացումը կախված է լրացուցիչ ծախսերի հետ: Այդ դեպքում անհրաժեշտ է մեծացնել աշխատակիցների քանակը, ձեռք բերել հաշվիչ տեխնիկա... Այսպիսով ծախսերը որոշ կախվածության մեջ են K-ից՝ $C_1 = C_1(K)$: Հետևաբար մի միացության վրա ընկած ընդհանուր ծախսը կարտահայտվի՝ $C = C_1(K) + C2K$: $C_1(K)$-ն K-ի նվազող ֆունկցիան է, իսկ C_2K-ն՝ գծային աճող: Գումարային ծախսերը նվազագույնը կլինեն $K = K_0$ որոշ արժեքի դեպքում, որի դիրքը կախված է $C_1(K)$-ի ու C_2-ի հարաբերությունից: Եթե C_2-ը աճում է, ապա $C_1(K)$ անփոփոխ ֆունկցիայի դեպքում նվազագույն կետը տեղա շարժվում է փոքր K-երի կողմը՝

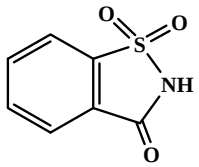


Այստեղից կարելի է ենթադրել, որ որոշ դեպքերում իմաստ ունի մեծացնել ծախսերը դեղապատրաստուկների ստեղծման փուլում, որպեսզի աշխատատար փուլերը, ինչպիսիք են համադրությունը և հատկապես դեղաբանական սկրինինգը, ծանրաբեռնվեն այն միացություններով, որոնց օգտակար պատրաստուկ դառնալու հավանականությունը ամենամեծն է: Այս նպատակով «մտահղացում» փուլում պետք է ստեղծել այնպիսի քիմիական կառույցներ, որտեղ ճիշտ ընտրված լինեն ֆունկցիոնալ խմբերը (ամբողջի հատկությունները մասերի հատկությունների գումար չէ), դրանց տարածական դասավորվածությունը, նյութերի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները...

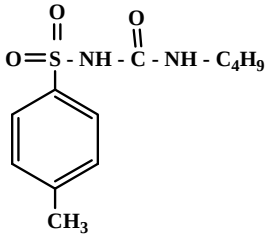
Ժամանակին «մտահղացում» փուլով են անցել սալազոպիրիդազինը, սալազոդիմեթօքսինը, որոնք մեկ մոլեկուլի մեջ թվում էր թե ամփոփել էին սուլֆա-

պիրիդազինի ու սուլֆադիմեթոքսինի մանրէաստատիկ և սալիցիլատներին բնորոշ հակամանրէային, հակաբորբոքային հատկությունները: Չնայած ներկայումս այդ պատրաստուկները կիրառվում են խոցային կոլիտների բուժման նպատակով, սակայն ակնկալիքն ավելի մեծ էր:

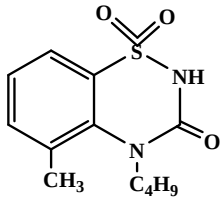
Հետաքրքիր մտահղացում էր բութամիդի մոլեկուլի կողմնային շղթան ցիկլիզացնելով սախարինին նմանեցնելը՝ ստանալու համար դեղեր, որոնք պահպանելով բութամիդի հիպոգլիկեմիկ (արյան մեջ շաքարի պարունակությունը իջեցնող) հատկությունները, ձեռք բերեին սախարինի քաղցրությունը:



սախարին



բութամիդ



Սակայն այդ պատրաստուկները դեղաբանական սկրինինգի փուլից չեն անցել:

«Գիտության ողբերգությունն է, երբ հոյակապ վարկածը սպանվում է մի փոքրիկ, այլանդակ փաստով» (Թոմաս Հեքսլի):

Ներկայումս ստեղծված է բացահայտված քիմիական կառույցով բոլոր նոր համադրված կամ բնական հումքից անջատված ակտիվ միացությունների կենսաբանական փորձարկումների արդյունքների գրանցման Պետական համակարգ: Ողջ երկրում իրագործվող նմանօրինակ աշխատանքները համաձայնեցնող այդպիսի փորձարկումների կենտրոն է հանդիսանում 1972 թ. կազմակերպված ԽՍՀՄ ԳԱ կից քիմիական միացությունների կենսաբանական փորձարկման Գիտահետազոտական ինստիտուտը, որն իրենից ներկայացնում էր ԽՍՀՄ ԳԱ, ԽՍՀՄ ԲԳԱ-ի, ԽՍՀՄ ԱՄ և ԽՍՀՄ բժշկական արդյունաբերության նախարարության միջգերատեսչական գիտական կենտրոն, որը գործում է նաև հիմա:

Յուրաքանչյուր նոր պատրաստուկ համադրության ու վերլուծության բնագավառի քիմիկոս մասնագետների, ինչպես նաև կենսաբանների, կենսաքիմիկոսների, տեխնոլոգների, դեղաբանների և կլինիկայի աշխատողների համատեղ աշխատանքի արդյունք է: Հաճախ այդ աշխատանքին մասնակցում են տարբեր մասնագիտության գիտական հիմնարկներ:

Քիմիական միացությունների կենսաբանական ակտիվության փորձարկումը իրագործվում է հաջորդաբար, ամենատարբեր մակարդակներով՝ մոլեկուլային,

բջիջային, ենթաբջիջային, կենդանի հյուսվածքների ու օրգանների, ինչպես նաև ողջ օրգանիզմի մակարդակով: Նոր պատրաստուկը անպայման պետք է առավելություն ունենա եղածի նկատմամբ և պետք է բավարարի թունավորության, կանցերագենության, տերատագենության և անվտանգության այլ ցուցանիշերի նկատմամբ եղած անհրաժեշտ պահանջները: Բոլոր փորձարկումները կատարվում են փորձակենդանիների վրա: Հեռանկարային նյութերի մինչ կլինիկական ուսումնասիրություններում կարևոր տեղ են գրավում կենսադեղագործական հետազոտությունները, որոնք հնարավորություն են տալիս բացահայտելու օրգանիզմի վրա պատրաստուկի ազդման մեխանիզմը, երաշխավորելու լավագույն դեղաձևեր և ուրվագծելու դրանց կիրառումը կլինիկայում (մարդկանց վրա): Նոր դեղապատրաստուկի բուժիչ ազդեցությունը վերջնականապես գնահատվում է կլինիկական փորձարկումների ընթացքում, որոնք անց են կացվում կլինիկաներում կամ բժշկական ուղղվածությամբ գիտահետազոտական ինստիտուտներում: Ելնելով կլինիկական փորձարկումների արդյունքներից, եզրահանգումներ են արվում գործնական բժշկության մեջ այդ պատրաստուկի կիրառման նպատակահարմարության մասին:

Զարգացած երկրներում սովորաբար պահանջվում է 4-6 տարի, փորձարկվող պատրաստուկի վերաբերյալ բոլոր անհրաժեշտ տեղեկությունները ստանալու համար: Կամավոր-պացիենտը, որը տվել է իր գրավոր համաձայնությունը դեղաբանական միջոցների կամ իմունակենսաբանական պատրաստուկների կլինիկական փորձարկումներին մասնակցելու համար պետք է տեղյակ լինի դեղի հետազոտական կարգավիճակի և հնարավոր ռիսկի մասին և իրավունք ունի փորձարկումների ցանկացած փուլում հրաժարվել դրանց մասնակցելուց:

Կլինիկականփորձարկումներն իրագործվում են մի քանի փուլով: I փուլի ընթացքում հայտնաբերվում են դեղի բազմաթիվ սպասվող թունավոր դրսևորումները: Ներծծման, «կիսատրոհման», նյութափոխանակության, ֆարմակակինետիկական հետազոտություններն ավարտվում են հիմնականում այս փուլում:

II փուլում դեղն առաջին անգամ ուսումնասիրվում է համապատասխան հիվանդություններով տառապող հիվանդների վրա (10-150 հոգի) անվտանգության և արդյունավետության տեսակետից:

Հաճախ կիրառվում է «կույր» մեթոդը պլացեբոյի* և հայտնի ակտիվ դեղի հետ միասին՝ նոր դեղի ազդեցության ճշգրիտ պատկերը ստանալու համար:

III փուլում դեղը փորձարկվում է մեծ քանակի (մի քանի հազար) հիվանդների վրա: Այս փուլը սովորաբար ամենաբարդն է և շատ թանկարժեք, որովհետև անհրաժեշտ է ստացված վիթխարի քանակությամբ տվյալները հավաքել և վեր-

լուծել: Վերջերս ԱՄՆ -ում մշակված նոր ֆիբրինալուծիչ դեղը արտադրող ֆիրմայի վրա նստել է 700 մլն. դոլար:

ԱՄՆ -ի և մի շարք եվրոպական երկրների օրենսդրական ակտերում մտցվել են կանոններ՝ «Կլինիկական Որակյալ Պրակտիկա» (ԿՈՊ, Good Clinical Practice - GCP) ժողովածուի ձևով, որն ընդգրկում է կլինիկական հետազոտության կազմակերպման պահանջները: Համանման կանոններ գործում են նաև կենդանիների վրա փորձեր կատարելիս: Եթե III փուլի արդյունքները դրական են, այսինքն փորձարկված դեղը որևէ հատկությամբ (արդյունավետություն, ազդման տևողություն, անվտանգություն, լուծելիություն, տարբեր դեղաձևերի հնարավորություն, համ, հոտ և այլն) գերազանցում է տվյալ պահին վաճառքում գտնվող նույն խմբի լավագույն դեղին, ապա այն ստանում է վաճառքի թույլտվություն: Դեղի համար պատրաստվում է արտադրության կանոնակարգ (ռեգլամենտ), որտեղ արտացոլվում են դեղի ստացման յուրաքանչյուր փուլը իրագործելու տեխնոլոգիան և վերլուծական վերահսկումը: Մշակվում է նաև արտադրության վերջնական արդյունքի՝ սուբստանտի վերաբերյալ ՉՓԹ: Այստեղ սկսվում է այդ փորձարկումների IV փուլը, այսինքն նոր դեղի արդյունավետության ու անվտանգության հետազոտությունները շատ մեծ թվով հիվանդների վրա բնական պայմաններում:

Դեղամիջոցների արտադրության թույլտվության և ՀՀ-ում կիրառման մասին տեղեկություններ ընդգրկող փաստաթուղթ է Պետական գրանցման գիրքը (ռեեստր): Յուրաքանչյուր նոր դեղ ստանում է իր գրանցման համարը (շիֆր):

Այսպիսով, ստացման պահից մինչև արտադրության մեջ ներդնելը պատրաստուկը ենթարկվում է խորը և բազմակողմանի հետազոտման, նախ փորձնական ճանապարհով, այնուհետև կլինիկայում ու վերջապես տեխնոլոգիական և վերլուծական լաբորատորիաներում:

Նոր դեղապատրաստուկի ստեղծման համար անհրաժեշտ է առնվազն 8-12 տարի: Նոր դեղի ստեղծման նախադրյալներն են քիմիական միացությունների կառուցվածքի, ֆիզիկական հատկությունների և դեղաբանական ակտիվության միջև եղած կապի բնույթի մասին տեսական ու փորձնական փաստերի կուտակումը: Ժամանակակից հետազոտողները խոսելով «կառուցվածք-ակտիվություն» կապի գոյության մասին, «կառուցվածք» ասելով հասկանում են ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների ամբողջությունը, որը պայմանավորված է հետազոտվող միացության մոլեկուլի կառույցով:

* **Պլացեբո (placebo** - լատ., բառացի՝ դուր կգամ) յուրահատուկ ազդեցությունից զուրկ «դեղ» է, օրգանիզմում չի առաջացնում որոշակի ֆիզիկաքիմիական փոփոխություններ, օժտված չէ իրական դեղային ազդեցությամբ և դրանով աշխատում են «դուր գալ» հիվանդին: Որպես պլացեբո, կարելի է օգտագործել վիտամիններ, կազդուրիչ միջոցներ, ֆիզիոլոգիական լուծույթներ: Բուժման այս ձևը կարող է էական հոգեկան, ձեռնտու և նույնիսկ վճռական օգնություն հանդիսանալ հիվանդի համար հիվանդության դեմ պայքարելիս: Պլացեբո է համարվում նաև ամեն մի գիտակցված կամ անգիտակցված գործունեություն, որն օրգանիզմի վրա արտահայտված ազդեցություն չի թողնում, սակայն նպաստում է հիվանդի բուժմանը: Դրա լավագույն օրինակներն են մոգական ծիսակարգը, «չար ոգիների վտարումը», զոհաբերությունը, բուժման պայմանները, բժշկի գործունեությունը, շրջապատի լավատեսությունը, հուսադրումը, վստահության ներշնչումը բժշկի նկատմամբ և այլն: Ինչպես դեղեր կիրառելիս, այնպես էլ պլացեբոյի դեպքում կարելի է նշել ազդման աստիճանական աճ և անկում: Ամենազարմանալին այն է, որ պլացեբոյի ներմուծումը դադարեցնելիս նկատվում են երևույթներ, որոնք բնորոշ են դեղերին, այն է, երբ թմրամոլին զրկում են թմրանյութից: Հետագայում պարզվեց, որ ներշնչումը պլացեբոյի հետ ոչ մի կապ չունի, քանի որ պլացեբոն օժտված է նաև բացասական էֆեկտով: Բացի այդ պլացեբոն կարող է դեղի նման առաջացնել ինչպես յուրահատուկ, այնպես էլ երկրորդական երևույթներ: Այս տվյալները հաստատում են, որ բոլոր դեղերը միաժամանակ հանդիսանում են պլացեբո և ցանկացած պլացեբո նաև դեղ է: Այսպիսով դեղի իրական ազդեցության տարբերակումը պլացեբոյից խիստ դժվար խնդիր է: Լրիվ առողջ մարդկանց մեջ ևս նկատվում է պլացեբոյի ազդեցությունը: Պլացեբոն օրգանիզմում առաջացնում է և՛ դրական, և՛ բացասական փոփոխություններ: Այն մարդիկ, որոնց մեջ պլացեբոն դրական փոփոխություններ է առաջացնում կոչվում են ռեսպոնդերներ (պատասխանողներ): Դրանք տագնապալի, զգայական, հոգեպես անկայուն, լավատես, սոցիալապես կոնսերվատիվ մարդիկ են, նրանք համագործակցում են բժշկի հետ, անկեղծ են, կատարող: Կասկածամիտ մարդիկ պլացեբոյի նկատմամբ անտարբեր են, դեռ ավելին, պլացեբոն նրանց մեջ կարող է առաջացնել հիվանդության բացասական ընթացք:

Պարզվել է, որ ստրեսային վիճակներում պլացեբոյի ազդեցությունը մեծանում է: Վիրահատության հետ կապված ստրեսի դեպքում պլացեբոյի ցավազրկող ազդեցությունը հասնում է մորֆինի ազդեցության 40% -ին: Ավելի ուշ պլացեբո ընդունելիս էֆեկտը թուլանում է: Տարբեր հիվանդությունների ժամանակ (հիպերտոնիա, պալարախտ...) պլացեբո ներմուծելիս նկատվում է տվյալ հի-

վանդության համար բնորոշ նախանշանների (զարկերակային ճնշում, ջերմաստիճան...) օբյեկտիվ փոփոխություն: Պլացեբոն ներմուծելու պայմաններից է կախված դրա ազդման աստիճանը: Այսպես՝ գունավոր հաբերն ավելի արդյունավետ են: Կանաչ ու կապույտ գույնի դեղերն իրենց ազդեցությամբ զիջում են կարմիր ու դեղին դեղերին: Որպես քնաբեր օգտագործվող հեղուկ պլացեբոն ավելի ազդեցիկ է քան սպիտակ դեղահաբը: Դառը պլացեբոն ավելի արդյունավետ է, քան անհամը: Պլացեբոյի անսովոր նշանակումներն ավելի արդյունավետ են:

Ներկայումս պլացեբոն ունի ավելի կարևոր նշանակություն, որը կոչվում է «կույր փորձ» և նպատակ ունի ոչ թե բուժելու, այլ փորձարկվող դեղի ճշմարտացի գնահատականը պարզելու: 1916 թ. Macht-ը առաջին անգամ պլացեբո կիրառեց մորֆինի ցավազրկող ակտիվությունը ստուգելու համար և ստուգման ենթարկվող մարդկանց ներարկեց կերակրի աղի ֆիզիոլոգիական լուծույթ:

«Կույր փորձի» համար պատրաստված դեղերը և պլացեբոն ոչ արտաքին տեսքով և ոչ էլ այլ գործոններով չպետք է տարբերվեն: «Կրկնակի կույր փորձի» ժամանակ բժիշկը և քույրը չեն իմանում, թե որն է իրական դեղը և որը պլացեբոն:

Ներկայումս կիրառություն է գտնում «եռակի կույր փորձը», երբ մասնակիցներից ոչ մեկը չգիտե, որ մասնակցում է դեղի փորձարկմանը: Այդ փորձը կատարվելու է միջնորդի միջոցով, որը տեղյակ չէ, թե դեղի որ սերիան ինչ բաղադրություն ունի: Ամեն ինչ կարգավորվում է կենտրոնի կողմից:

Իրականում «կրկնակի կույր փորձը» բավարար է, եթե դեղի փորձարկումը տարվում է մի քանի բուժհիմնարկներում և հատկապես՝ մի քանի երկրներում: Դեղի մասին տարբեր տեղերից ստացված տեղեկությունները կարելի օգտագործել միայն այն դեպքում, եթե ըստ սեռի, հասակի և այլ հատկանիշերի խմբավորումների նկատմամբ կլինիկական փորձարկումներն իրականացվել են համաձայն GMP-ի (Կլինիկական Որակյալ Պրակտիկա) պահանջների: Պլացեբոյի միջոցով առաջացած պայմանական ռեֆլեքսը արագ հանգում է և այդ դեպքում պահանջվում է ռեֆլեքսը պահպանել արդեն իրական դեղի միջոցով: Այս ձևով կարելի է խնայել մեծ քանակությամբ դեղ, որը հիվանդի համար անկասկած օգտակար է (դեղաբաժնի փոքրացում), չհաշված տնտեսական օգուտները:

Ներկայումս նոր դեղի փորձարկման ժամանակ հաճախ օգտագործվում է «կրկնակի կույր» և «խաչաձևվող» մեթոդները: Օրինակ նոր ցավազրկող դեղի (Ա) փորձարկումը պլացեբոյի և հայտնի ակտիվ դեղի (ասպիրին) օգնությամբ կարելի է ցույց տալ հետևյալ աղյուսակով՝

Հիվանդների խումբը	նշանակվող դեղը		
	I շաբաթ	II շաբաթ	III շաբաթ
I	ասպիրին	պլացեբո	Ա
II	պլացեբո	Ա	ասպիրին
III	Ա	ասպիրին	պլացեբո

2.7. ԷՀՄ-ի օգտագործումը դեղերի ստեղծման (հորինման) համար

Մոլեկուլի կառուցվածք անվան տակ մինչ հիմա նկատի էր առնվում մոլեկուլի երկչափ ինֆորմացիան: Ներկայումս դեղերի հայտնաբերման համար ուսումնասիրվում է մոլեկուլի եռչափ կառույցը: Ցանկացած դեղանյութ իր ազդեցությունը իրականացնում է՝ փոխազդելով կենսամակրոմոլեկուլային թիրախի հետ, որի դերում հանդես են գալիս հիմնականում սպիտակուցները: Փոխազդեցությունը տեղի է ունենում մակրոմոլեկուլի խիստ որոշակի կապող *պանիկում* պայմանավորված էլեկտրաստատիկ, p-կատիոնային և p-անիոնային փոխազդեցություններով, իոնական և ջրածնական կապերով և այլն: Կապումն իրականանում է շնորհիվ դեղանյութի և սպիտակուցի կապող հատվածի եռաչափ կառուցվածքների և մակերևույթային հատկությունների բաշխման խիստ համապատասխանության, այսինքն դեղանյութի մոլեկուլը պետք է համընկնի իր թիրախին ինչպես բանալին կողպեքին: Դեղի կապումը թիրախին պետք է լինի ընտրողական, որպեսզի բացառվեն դեղի կողմնակի էֆեկտները: Սակայն այդ նպատակի համար դեղը պետք է օժտված լինի այնպիսի հատկություններով, որոնք ապահովեն դրա տեղափոխումը դեպի թիրախ և որոշակի արագությամբ արտաքսումը: Այսպիսով կարևոր է դառնում կենսամակրոմոլեկուլների և կենսաակտիվ մոլեկուլների տարածական կառուցվածքների իմացությունը: Ներկայումս մարդու օրգանիզմում առկա սպիտակուցների միայն չնչին մասի կառուցվածքն է հայտնի գիտությանը,որոնց մի քանի տոկոսն է օգտագործվում որպես թիրախ ստեղծվող դեղերի համար: Մնացած ահռելի քանակի սպիտակուցները կարող են պոտենցիալ թիրախ հանդիսանալ նոր դեղերի համար: Ներկայումս այդ նպատակի համար

կիրառվում են ռենտգենակառուցվածքային անալիզի և միջուկամագնիսական ռեզոնանսի եղանակները: Ստացված կառուցվածքային ինֆորմացիան պահվում է հատուկ տեղեկատվական բանկերում (Protein Data Bank – PDB, Nucleic Acid Database – NDB…) և հասանելի է ինտերնետով: Իմանալով թիրախի կամ կապող գրպանիկի կառուցվածքը կարելի է սինթեզել համապատասխան կառուցվածքով մոլեկուլ և իրականացնել մոլեկուլային դոկինգ (docking-միակցում, անգլ.): Կապվելով մակրոմոլեկուլին, դեղանյութը դրանում խթանում է որոշ ձևափոխություններ, որից կախված է տվյալ մոլեկուլի ազդեցության ուղղությունը, կամ կապվելով թիրախ կենսամոլեկուլի ակտիվ տեղամասում խցանում է թիրախի կապող գրպանիկը՝ խոչընդոտելով դրա վրա սեփական կենսակարգավորիչների ազդեցությունը, ցուցաբերելով անտագոնիստ հատկություններ:

Մոլեկուլային դոկինգի միջոցով կարելի է *տեսականորեն* փորձարկել հազարավոր մոլեկուլներ տվյալ թիրախի վրա, ընտրել դրանցից ամենաակտիվները և նոր միայն իրականացնել դրանց սինթեզը, շրջանցելով դեղի ստեղծման մի շարք թանկարժեք փուլեր:

ԳԼՈՒԽ 3. ԴԵՂԱՆՅՈՒԹԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄՆ ՈՒ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

3.1. Դեղանյութերի ստացման աղբյուրները

Անօրգանական դեղանյութերի ստացման աղբյուր են ծառայում ծովերի ու լճերի ջրերը, հանքերը, գազերը, հիմնական քիմիական արդյունաբերության արտադրանքը: Համադրված օրգանական դեղանյութերի ստացման համար օգտագործում են քարածխի, փայտի, այրվող թերթաքարերի, ինչպես նաև նավթի տարբեր թորամասերի (ֆրակցիա) չոր թորման արդյունքները: Հումքի այդ տեսակների մշակումով զբաղվում է կոքսաքիմիական, անտառաքիմիական և նավթամշակման արդյունաբերությունը: Վերամշակման արդյունքները լայնորեն օգտագործվում են ժողովրդական տնտեսության տարբեր բնագավառներում, այդ թվում բժշկական արդյունաբերության մեջ:

Քարածխային խեժը բարդ խառնուրդ է և ընդգրկում է մոտ 400 տարբեր արոմատիկ ու հետերոցիկլիկ միացություններ: Բազմաթորման (ռեկտիֆիկացիա) աշտարակների օգնությամբ քարածխային խեժը բաժանում են թորամասերի: 3.1- աղյուսակում ցույց է տրված յուրաքանչյուր թորամասում պարունակվող հիմնական նյութերը և դրանց եռման ջերմաստիճանային միջակայքը: Յուրաքանչյուր թորամաս ենթարկում են կրկնակի թորման ավելի նեղ ջերմաստիճա-

նային միջակայքում, նյութերն առանձին-առանձին անջատելու համար: Դրանց մաքրման համար օգտագործում են ադսորբցիան, մշակումը ծծմբական թթվով (սուլֆուրացում) ու ալկալիներով (վերածումը ֆենոլյատների) և այլն: Անջատված անհատական նյութերը ելանյութ են հանդիսանում տարբեր օրգանական միացությունների, այդ թվում և դեղերի համադրության համար:

Նույն ձևով վերամշակվում է փայտանյութը, որը չոր թորման ժամանակ առաջացնում է փայտածուխ և երկու հեղուկ թորամասեր, որոնցից մեկը պարունակում է մեթիլ սպիրտ, ացետոն և քացախաթթու, իսկ մյուսը (փայտակուպրը)՝ ֆենոլներ և որոշ օրգանական միացություններ: Փայտանյութը ելանյութ է ծառայում նաև ֆուրֆուրոլի ստացման համար:

Դեղանյութերի համադրման համար որպես ելանյութ սահմանափակ կիրառում ունեն նավթի վերամշակման արդյունքները, որոնք տարբեր դասերին պատկանող ածխաջրածինների խառնուրդ են: Բժշկության ու դեղագործության մեջ կիրառվում են միայն նավթի վերամշակումից ստացված հեղուկ ու պինդ սահմանային ածխաջրածինների խառնուրդները:

Աղյ. 3.1. Քարածխային խեժի թորամասերը:

թորամաս	եռման սահմանները	հիմնական բաղադրամասերը
թեթև յուղ	մինչև 170°	բենզոլ, տոլուոլ, քսիլոլ, թիոֆեն, ծծմբածխածին, պիրիդին;
ֆենոլային	170-210°	ազոտային ու ծծմբային միացություններ, ինդեն,կումարոն, ֆենոլ, կրեզոլներ, նավթալին;
նավթալինային	210-230°	նավթալին, մեթիլնավթալին, թիոնավթեն, ինդոլ;
կլանողական	230-270°	նավթալինի ածանցյալներ, ացենավթեն, ֆլուորեն, ինդոլ;
անտրացենային	270-360°	անտրացեն, ֆենանտրեն, կարբազոլ, դրանց ածանցյալները, պարաֆիններ;
քարածխային կուպր	360°-ից բարձր	պարաֆիններ, պիրեն, խրիզեն:

Բուսական հումքը՝ բույսերի տերևները, ծաղիկները, կեղևը, սերմերը, պտուղները, արմատները ինքստինքյան դեղամիջոցներ են: Այդ հումքից անջատում են եթերային և ճարպային յուղեր, խեժեր, սպիտակուցներ, ածխաջրեր, որոնք անմիջականորեն օգտագործվում են որպես դեղամիջոցներ, կամ էլ ծառայում են ելանյութ դրանց ստացման համար: Բուսական հումքը աղբյուր է հանդիսանում բնական կենսաբանական ակտիվ նյութերի՝ ալկալոիդների, տերպենների, գլիկոզիդների, վիտամինների ստացման համար: Անջատված անհատական միացությունները հանդիսանում են դեղանյութեր: Բուսական հումքից լուծազատելով ստանում են գալենային պատրաստուկներ:

Կենդանական ծագում ունեցող հումքից (մսացու անասունների օրգանները, հյուսվածքները, գեղձերը) ստանում են հորմոնային պատրաստուկներ, մանրէների օգնությամբ՝ թանկարժեք հակաբիոտիկներ: Այս տեսակետից մեծ հեռանկարներ ունեն հիդրոբիոնտները (ծովային օրգանիզմներ), որոնք ազոտ պարունակող ալիֆատիկ նյութերի, արոմատիկ շարքի հալոգենածանցյալների, ազոտային հետերոցիկլերի, պոլիենային թթուների, տերպենոիդների ստացման աղբյուր են: Ջրիմուռների որոշ տեսակներ, ինչպես նաև ձողաձկան (տրեսկա) լյարդի յուղը օգտագործում են որպես յոդի, բրոմի, վիտամինների աղբյուր: Սակայն միայն 20-րդ դարի 50-ական թվականներին սկսեցին ծովային օրգանիզմներից կենսաբանական ակտիվ նյութերի ստացման հետևողական աշխատանքները:

3.2. Դեղանյութերի համադրության համար օգտագործվող քիմիական ռեակցիաների հիմնական տիպերը

Օրգանական դեղանյութերի ստացումը բարդ պրոցես է, հաճախ բաղկացած 10-20 և ավելի փուլերից: Այն ընդգրկում է քիմիական, ֆիզիկական և ֆիզիկաքիմիական եղանակների վրա հիմնված բազմաթիվ տեխնոլոգիական գործողություններ: Պատրաստի արտադրանքի ելքը կախված է տեխնոլոգիայի բարդությունից և այլ գործոններից: Այն տատանվում է բավականին լայն սահմաններում (1-2-ից մինչև 50-80%):

Օրգանական դեղանյութերի ստացման համար օգտագործվող քիմիական ռեակցիաները կարելի է դասակարգել երեք հիմնական խմբերի՝ տեղակալման, տեղակալիչների փոխարկումների և օքսիդա-վերականգման: Քիմիական ռեակցիաների այսպիսի դասակարգումը խիստ պայմանական է, քանի որ նշված ռեակցիաների մի մասը կարելի է միաժամանակ վերագրել երկու խմբերին: Այսպես, ամինախումբ կարելի է ստանալ միայն նախապես նիտրացումից հետո: Դա

վերաբերում է նաև արոմատիկ օղակում ածխածնի ատոմի ալկիլացման ռեակցիային, որը կարելի է վերագրել տեղակալման ռեակցիաներին:

Նախքան թվարկած ռեակցիաներից յուրաքանչյուրի քիմիզմին (քիմիական ընթացքին) ծանոթանալը, պետք է հիշել, որ ցանկացած քիմիական ռեակցիա իրենից ներկայացնում է երկու մասնիկների էլեկտրոնային փոխազդեցության պրոցես:

Օրգանական միացությունների քիմիական փոխազդեցության արդյունքում տարբեր ռադիկալները ենթարկվում են էլեկտրաֆիլ, նուկլեաֆիլ կամ ռադիկալային տեղակալման:

Պետք է նշել, որ գոյություն ունեն ռեակցիաներ, որոնց չի կարելի դասել ոչ իոնական, ոչ էլ ռադիկալային դասին, քանի որ միաժամանակ առաջանում են և՛ ռադիկալներ, և՛ իոններ:

Դիտարկենք հիմնական քիմիական ռեակցիաները, որոնք հաճախ են կիրառվում դեղերի համադրման համար:

3.2.1. Տեղակալման ռեակցիաներ

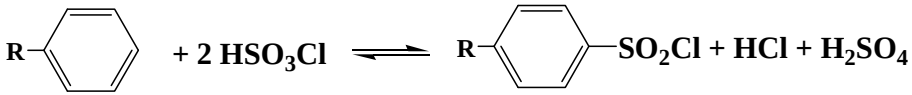
Սուլֆուրացման ու սուլֆաքլորացման ռեակցիաներ: Սուլֆուրացումը օրգանական միացության մեջ ջրածնի ատոմի տեղակալումն է սուլֆախմբով՝ -SO_3H, որն իրականացվում է սուլֆուրացնող ազդակների ազդեցությամբ (խիտ ծծմբական թթու, քլորսուլֆոնաթթու):

Սուլֆուրացման են ենթարկվում հիմնականում արոմատիկ ածխաջրածինները, դրանց ամինա- և օքսիածանցյալները: Ընդ որում, սովորաբար, առաջանում է մի քանի սուլֆաթթուների խառնուրդ (մոնո-, դի-, եռսուլֆաթթու): Ռեակցիայի ընդհանուր ուրվագիծը՝

$$RH_x + x.H_2SO_4 \rightarrow R(SO_3H)_x + x.H_2O$$

Սուլֆուրացումը իրագործվում է տարբեր նպատակներով՝ լուծելիության բարելավման կամ սուլֆախումբը հետագայում ամինա- կամ հիդրոքսիլ խմբի վերածելու համար և այլն:

Սուլֆաքլորացումը տեղի է ունենում արոմատիկ ածխաջրածնի և անհրաժեշտ քանակին 4-5 անգամ գերազանցող (ավելցուկով) քլորսուլֆոնաթթվի փոխազդեցության դեպքում՝



Առաջացած սուլֆաքլորիդները սուլֆաթթուների ամիդների (քլորամիններ, պանտոցիդ), սուլֆանիլամիդների, սուլֆաթթուների ալկիլուրեիդների (բութամիդ, քլորպրոպամիդ) համադրության համար կարևոր միջանկյալ արգասիքներ են:

Նիտրացման ռեակցիաներ: Նիտրացումը օրգանական միացություններում ջրածնի ատոմի նիտրախմբով փոխարինելու պրոցեսն է, որն իրականացվում է տարբեր նիտրացնող ազդակների միջոցով (ազոտական թթու, ազոտական ու ծծմբական թթուների խառնուրդ, ազոտական թթվի ու քացախաթթվի խառնուրդ, նիտրատների ու ծծմբական թթվի խառնուրդ):

Բենզոլի, տոլուոլի, նավթալինի և դրանց քլոր-, ամինա-, օքսի- և սուլֆաածանցյալների նիտրացումը լայնորեն կիրառվում է քիմիադեղագործական արդյունաբերությունում: Նիտրացումից ստացվում են մոնո-, դի- և եռնիտրամիացությունների խառնուրդ հետևյալ ուրվագծով՝

$$RH_x + x.HNO_3 \rightarrow R(NO_2)_x + x.H_2O$$

Նիտրամիացությունները կամ դեղանյութեր են (լևոմիցետին, ֆուրացիլին), կամ ամինամիացությունների համադրության միջանկյալ արգասիքներ:

Հալոգենացում: Հալոգենի մուտքը օրգանական մոլեկուլ կամ այլ կերպ՝ հալոգենացումը (Hal_2- F_2, Cl_2, Br_2, I_2) միջանկյալ արգասիքների համադրման շատ տարածված ռեակցիաներից է: Կախված ելանյութերի բնույթից և ռեակցիայի պայմաններից, հալոգենացումը կարող է ընթանալ կամ որպես ջրածնի ատոմի տեղակալման, կամ որպես միացման ռեակցիա:

Ոիղղակի ֆտորացումը չի օգտագործվում տեխնոլոգիական բարդությունների պատճառով: Բոլորից շատ դեղապատրաստուկների համադրության մեջ միջանկյալ արգասիքներ են քլորածանցյալները: Բրոմացումը և յոդացումը հազվադեպ են օգտագործվում: Կախված ռեակցիայի պայմաններից, հալոգենացումը կարող է ընթանալ տարբեր ձևով: Եթե արիլարոմատիկ միացությունները քլորացման ենթարկվեն ուլտրամանուշակագույն (ՈՒՄ) ճառագայթման տակ, առանց կատալիզատորի, ապա քլորացվում է կողմնային շղթան, և արոմատիկ օղակում ջրածնի ատոմի տեղակալում չի նկատվում:

Ալիֆատիկ սպիրտների քլորացումը կարևոր փուլ է ալիֆատիկ, արոմատիկ ու հետերոցիկլիկ հակաուռուցքային դեղապատրաստուկների համադրության բնագավառում, որոնց մոլեկուլում գտնվում է բիս-(b-քլորէթիլ)- ամինային խմբավորում՝

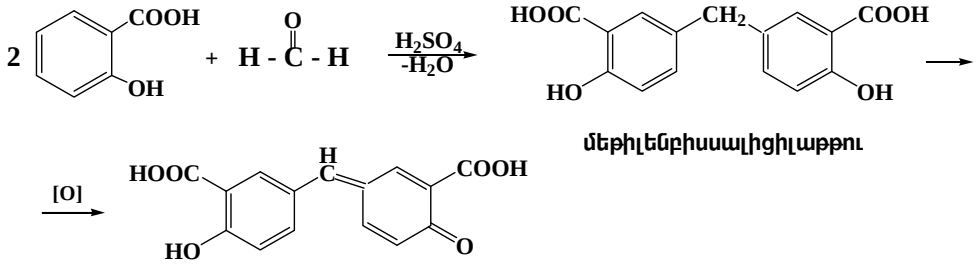
$$R - N\begin{matrix} CH_2CH_2OH \\ CH_2CH_2OH \end{matrix} \xrightarrow[\text{թիոնիլքլորիդ}]{SOCl_2} R - N\begin{matrix} CH_2CH_2Cl \\ CH_2CH_2Cl \end{matrix}$$

Կոնդենսման ռեակցիաներ: Բազմաթիվ դեղերի համադրման համար միջանկյալ արգասիքներ են կարբոնիլ միացությունները՝ ալդեհիդները, կետոնները: Դեղանյութերի համադրության մեջ բավականին մեծ կիրառում ունեն կարբոնիլ միացությունների (նաև կարբոնաթթուների) կոնդենսման ռեակցիաները: Կոնդենսման ռեակցիաները տեղակալման ռեակցիաների մի տարատեսակն են: Կոնդենսման ընթացքը ուղեկցվում է ջրի կամ սպիրտի մոլեկուլի անջատումով:

Առաջնային ամինները ալդեհիդների հետ կոնդենսվելով առաջացնում են ***Շիֆի հիմքեր*** (ազոմեթին)՝

$$R - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - H \xrightarrow[-H_2O]{R_1 - NH_2} R - CH = N - R_1$$

Ֆորմալդեհիդը ֆենոլի և դրա ածանցյալների հետ (օրինակ սալիցիլաթթվի հետ) առաջացնում է կոնդենսման արդյունքներ՝



Ֆորմալդեհիդը կոնդենսվում է նաև հիդրազինների ու հիդրազիդների հետ՝

$$2\ R - NH - NH_2 + CH_2O \rightarrow R - NH - NH - CH_2 - NH - NH - R$$

Կետոնները (RR_1CO) հիդրոքսիլամինի, հիդրազինների, սեմիկարբազիդի, թիոսեմիկարբազիդի հետ առաջացնում են կոնդենսման արդյունքներ հետևյալ ուրվագծով՝

$$>C = O + H_2N - OH \longrightarrow >C = N - OH + H_2O$$

օքսիմ

$$>C = O + H_2N - NH - R \longrightarrow >C = N - NH - R + H_2O$$

հիդրազոն

$$R_2C = O + H_2N - NH - \overset{O(S)}{\overset{\|}{C}} - NH_2 \longrightarrow \underset{\text{կարբազոն}}{R_2C = N - NH - \overset{O(S)}{\overset{\|}{C}} - NH_2} + H_2O$$

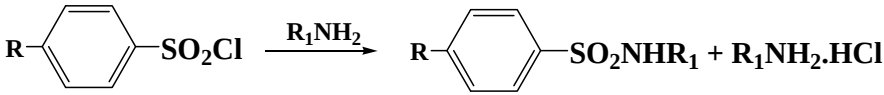
Ալդեհիդների կոնդենսման ռեակցիաների դասական օրինակ է հեքսամեթիլենտետրամինի համադրությունը ֆորմալդեհիդից ու ամոնիակից:

Ալդեհիդների օքսիդացման արգասիքները՝ օրգանական թթուները ամինամիացությունների հետ առաջացնում են տարբեր ածանցյալներ: Օրինակ դիալկիլամինի հետ արոմատիկ ու հետերոցիկլիկ մոնոկարբոնաթթուները առաջացնում են դիալկիլամիդներ՝

$$R - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - OH \xrightarrow[POCl_3]{R_1R_2NH} R - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - NR_1R_2 + H_2O$$

Սուլֆաքլորիդների ամիդացման ռեակցիան օգտագործում են սուլֆաթթուների ամիդների, սուլֆանիլամիդների, սուլֆաթթուների ալկիլուրեիդների ... համադրությունում:

Ռեակցիան տեղի է ունենում ամոնիակի կամ ամինաածանցյալների մասնակցությամբ ըստ հետևյալ ուրվագծի՝



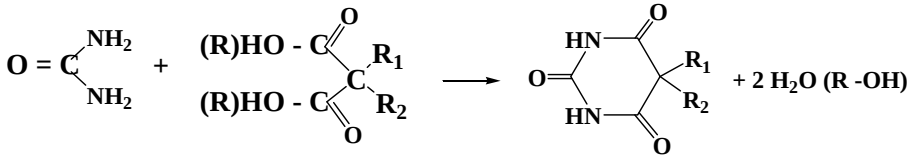
Օրգանական թթուները, դրանց էսթերները և անհիդրիդները հիդրազինի հետ փոխազդելով առաջացնում են հիդրազիդներ՝

$$R - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - OH(R) \xrightarrow[-H_2O\ (R\text{-}OH)]{NH_2 - NH_2} R - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - NH - NH_2$$

Միզանյութից ացիկլիկ և ցիկլիկ ուրեիդների համադրության հիմքում ընկած է ամիդացումը: Ացիկլիկ ուրեիդները ստացվում են ալիֆատիկ թթուների բրոմանհիդրիդներից՝

$$R - CH_2 - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - Br \xrightarrow[-HBr]{NH_2 - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - NH_2} R - CH_2 - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - NH - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - NH_2$$

Միզանյութի կոնդենսումը մալոնաթթվի կամ դրա էսթերների հետ կիրառում են ցիկլիկ ուրեիդների՝ բարբիտուրաթթվի ածանցյալների համադրության նպատակով՝



Համադրության այս ուրվագծով է պատկերացվում պիրիմիդինի ածանցյալների ստացման տարբերակներից մեկը, որոնց ածանցյալներից են նաև բարբիտուրատները:

Չեզոքացման ռեակցիաներ: Չեզոքացումը դեղերի համադրության մեջ լայնորեն կիրառվող ամենատարածված պրոցեսներից մեկն է: Ալիֆատիկ, արոմատիկ ու հետերոցիկլիկ թթուների աղերը ստացվում են չեզոքացման ռեակցիայով ալկալիական և հողալկալիական մետաղների հիդրօքսիդների ու կարբոնատների օգնությամբ:

Երրորդային ազոտի ատոմ պարունակող օրգանական հիմքերի թվին պատկանող բազմաթիվ դեղեր կիրառվում են անօրգանական (հիդրոքլորիդներ, հիդրոբրոմիդներ, հիդրոյոդիդներ, ֆոսֆատներ) և օրգանական (բենզոատներ, սալիցիլատներ, լակտատներ, հիդրոտարտրատներ) թթուների աղերի տեսքով: Այդ աղերը ստացվում են օրգանական հիմքերի չեզոքացումով՝

$$R - N\,(R_1R_2) + HCl \rightarrow [R - N\,(R_1R_2)]\,.\,HCl$$

որտեղ R-ը ալիֆատիկ, արոմատիկ կամ հետերոցիկլիկ ռադիկալ է, իսկ R'-ը և R'-ը՝ ալիֆատիկ ռադիկալներ:

3.2.2. Տեղակալիչների փոխարկման ռեակցիաներ

Միացման ու արտաքսման (էլիմինացման) ռեակցիաներ: Միացումը չհագեցած միացությունների և այլ տարրերի ու նյութերի փոխազդման պրոցես է, որի ընթացքում տեղի են ունենում չհագեցած կապերի խզում և միաժամանակ համապատասխան տեղակալիչների միացում՝

$$HC \equiv CH + HCl \rightarrow CH_2 = CHCl$$

$$R - CH = CH_2 + Br_2 \rightarrow R - CHBr - CH_2Br$$

Միացման ռեակցիաները բնորոշ են կարբոնիլ միացություններին: Ալդեհիդները նատրիումի հիդրոսուլֆիտի խիտ ջրային լուծույթով մշակելիս առաջանում են հիդրոսուլֆիտային միացություններ (նատրիումի օքսիմեթիլենսուլֆոնատի ածանցյալներ)՝

$$R - CHO + NaHSO_3 \rightarrow R - CH(OH) - OSO_2Na$$

Մոլեկուլում այսպիսի ռադիկալի առկայությունը բարելավում է դեղանյութի լուծելիությունը (վիկասոլ, անալգին, միարսենոլ...): Այդպիսի խմբերը կոչվում են հիդրոֆիլ:

Այս տիպի ռեակցիաների թվին կարելի է դասել հիդրատացումը՝ ջրի միացումը: Ալդեհիդների դեպքում առաջանում են հիդրատներ (1,1 - դիոլներ)՝

$$R - CHO + H_2O \rightarrow R - CH(OH)_2$$

Սպիրտների միացումը ալդեհիդներին հանգեցնում է կիսաացետալների, որոնք թթվային միջավայրում վերածվում են ացետալների՝

$$R - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - H \xrightarrow{R_1 - OH} R - CH\begin{matrix} OR_1 \\ OH \end{matrix} \xrightarrow[-H_2O]{R_1OH(H^+)} R - CH(OR_1)_2$$

Արտաքսման պրոցեսը հակառակ է միացմանը, որ տեղի է ունենում չհագեցած միացությունների ստացման ժամանակ: Արտաքսման ռեակցիաներին կարելի է վերագրել դեհիդրատացումը (ջրի անջատումը), դեկարբօքսիլացումը (ածխածնի երկօքսիդի անջատումը), դեկարբոնիլացումը (ածխածնի մոնոօքսիդի անջատումը)՝

$$R - CO - COOH \rightarrow R - COOH + CO$$

Դեհիդրոհալոգենացումը (հալոգենաջրածնի անջատումը), դեհալոգենացումը և այլն:

Օքսիլացման ու ամինացման ռեակցիաներ: Օքսի- կամ ամինա- խմբերի ներմուծման պրոցեսը օրգանական միացության մոլեկուլ համապատասխանաբար կոչվում է օքսիլացման ու ամինացման: Այդ ռեակցիաները ընթանում են նուկլեոֆիլ տեղակալման մեխանիզմով:

Օքսիմիացությունները կարող են ստացվել քլորածանցյալները ալկալիների հետ փոխազդելիս:

Միացությունների կառուցվածքից ու հատկություններից կախված ամինամիացություններն ու օքսիմիացությունները կարելի է փոխարկել միմյանց ըստ հետևյալ ընդհանուր ուրվագծի՝

$$R - NH_2 \leftrightarrow R - OH$$

Հալոգենալկանների (R-x) ամինացումը իրականացնում են դրանք փոխազդելով ամոնիակի, առաջնային ու երկրորդային ամինների հետ՝

$$RX + NH_3 \longrightarrow RN^+H_3X^-; \qquad RN^+H_3X^- + NH_3 \longrightarrow R - NH_2 + NH_4X$$

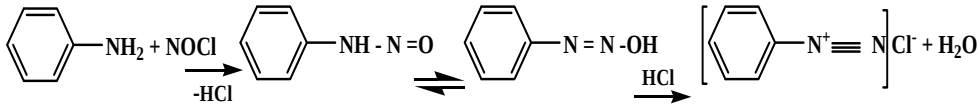
$$RX + ArNH_2 \longrightarrow Ar - NH - R + HX; \quad Ar - NH - R + RX \longrightarrow Ar - N(R)_2 + HX$$

Նիտրոզացման, դիազոտացման (հետագա փոխարկումով) ռեակցիաներ: Այս խմբին պատկանող ռեակցիաները լայնորեն կիրառվում են դեղանյութերի համադրության միջանկյալ արգասիքների ստացման համար: Նիտրոզացման ու դիազոտացման ռեակցիաները էլեկտրաֆիլ տեղակալման պրոցեսներ են և ընթանում են թթվային միջավայրում: Դիազոտացման ռեակցիայի ընդհանուր ուրվագիծն է՝

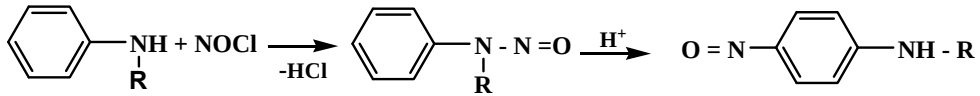
$$R - NH_2 + NaNO_2 + 2\,HX \rightarrow [R - N^{+}\equiv N]X^{-} + NaX + 2\,H_2O$$

որտեղ X = Cl, Br, HSO_4, ClO_4 և այլն:

Առաջնային արոմատիկ ամինները փոխազդում են նիտրոզիլքլորիդի հետ հետևյալ ուրվագծով՝



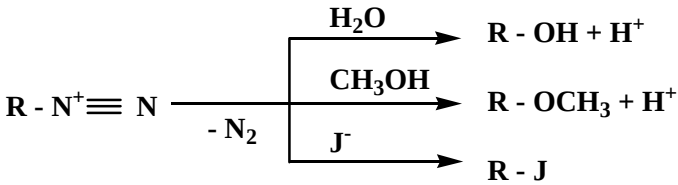
Նույն պայմաններում երկրորդային արոմատիկ ամինները վերածվում են N-նիտրոզոմիացությունների, որոնք կարող են իզոմերվել պ -նիտրոզոմիացության՝



Երրորդային ամինները անմիջապես վերածվում են պ -նիտրոզոմիացության:

Դիազոմիացությունները խիստ ռեակցիոնունակ են: Լուծույթներում դրանց կառուցվածքն ու հատկությունները կախված են միջավայրի pH-ից: Դրանք առավել կայուն են ուժեղ թթվային միջավայրում, քանի որ առաջացնում են դիազոնիումային աղեր: Դիազոմիացությունների լուծույթները անկայուն են pH-ի 8-10 արժեքների դեպքում:

Կախված ռեակցիայի պայմաններից դիազոմիացությունը քայքայվելիս կարող է տեղի ունենալ դիազոնիումային խմբի տեղակալում հիդրոքսիլով, հալոգենով և այլ նուկլեոֆիլ տեղակալիչներով: Այս ռեակցիաները ընթանում են դիազոնիումի կատիոնից ազոտի արտաքսումով՝



Վերականգնիչների հետ փոխազդելիս դիազոմիացությունները փոխարկվում են հիդրազինների: Հնարավոր է նաև, որ դիազոնիումային խումբը տեղակալվի հիդրիդ-իոնով՝

$$[R - N^{+}\equiv N] + H^{-} \rightarrow R - H + N_2$$

Դիազոմիացությունները ֆենոլների ու ամինների հետ մասնակցում են ազոզուգակցման ռեակցիաներին:

Ալկիլացման ու ացիլացման ռեակցիաներ: Ալկիլացումն ու ացիլացումը ընթանում են էլեկտրաֆիլ տեղակալման նման: Այս ռեակցիաները լինում են երկու տիպի: Դրանցից մեկը բնորոշ է ածխաջրածիններին (C- ալկիլացում և C- ացիլացում), մյուսը՝ ամինա- և օքսիմիացություններին (N- կամ O- ալկիլացում և ացիլացում):

Ածխաջրածինների ալկիլացում և ացիլացում: Ռեակցիաների այս խմբի համար ակտիվ ազդանյութ (ռեագենտ) է հանդիսանում կարբոնիում իոնը կամ ածխածնի ատոմի վրա դրական լիցք ունեցող բևեռացված կատիոնիդային մասնիկը: C- ալկիլացման կամ C- ացիլացման օրինակ է Ֆրիդել- Կրավտսի ռեակցիան, որն իրագործելու համար որպես ալկիլացնող ազդակ օգտագործում են ալկիլհալոգենիդները կամ չհագեցած ածխաջրածինները, իսկ ացիլացման համար՝ թթուների անհիդրիդները կամ քլորանհիդրիդները: Որպես կատալիզատոր ծառայում է ալյումինի քլորիդը՝

$$R - Cl + AlCl_3 \rightleftharpoons R^{+} + Al^{-}Cl_4$$

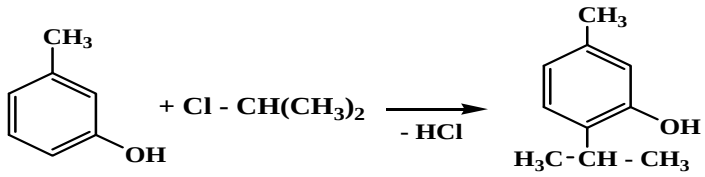
$$CH_3 - CH = CH_2 + AlCl_3 \rightleftharpoons CH_3 - C^{+}H - CH_2Al^{-}Cl_3$$

$$R - C(O)Cl + AlCl_3 \rightleftharpoons R - C^{+} = O + Al^{-}Cl_4$$

Այնուհետև կարբոնիում իոնները փոխազդում են արոմատիկ միացությունների հետ էլեկտրաֆիլ տեղակալման սովորական ուրվագծով:

Որպես ալկիլացնող ազդակներ կարող են ծառայել սպիրտները և օրգանական ու անօրգանական թթուներից ստացված դրանց էսթերները:

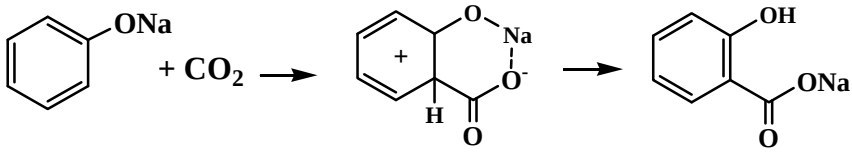
Արոմատիկ միացության մոլեկուլում առաջին կարգի տեղակալիչների (-OH, $-CH_3$, $-NH_2$ և այլն) առկայությունը հեշտացնում է ալկիլացումը: Օրինակ՝



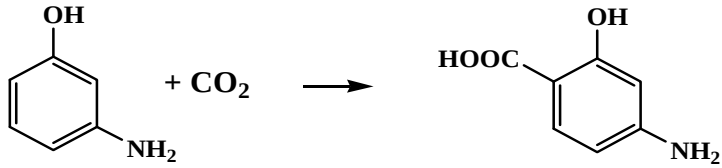
մ-կրեզոլ **թիմոլ**

C-ացիլացման օրինակ է սալիցիլաթթվի ստացումը: Ֆենոլյատները բարձր ռեակցիոնունակության շնորհիվ փոխազդում են ածխածնի դիօքսիդի հետ, առաջացնելով օքսիթթուներ (Կոլբե-Շմիդտի ռեակցիա): Պրոցեսն իրագործվում է ավտոկլավում (180°C), իսկ ածխածնի դիօքսիդը տրվում է ճնշման տակ: Ռեակցիան ընթանում է անջուր նատրիումի ֆենոլյատի հետ, քանի որ ջրի առկայությամբ ֆենոլյատը լրիվ դիսոցվում է:

Ըստ ժամանակակից պատկերացումների, նատրիումի ֆենոլյատի կարբօքսիլացման փուլերից է - կոմպլեքսի առաջացումը՝



Նույն ձևով է ընթանում մ -ամինաֆենոլից պ -ամինասալիցիլաթթվի (ՊԱՍԹ) ստացման ռեակցիան՝



Ամինա- և օքսիմիացությունների ալկիլացում ու ացիլացում: Այս ռեակցիաները ընթանում են ամինա- և օքսիմիացություններում ջրածնի ատոմի էլեկտրաֆիլ տեղակալումով:

Ամին խմբի ազոտի ատոմին կամ օքսիմիացության թթվածնի ատոմին էլեկտրաֆիլ ալկիլ (ացիլ) մասնիկի (X^+) միացումը ընթանում է միջանկյալ արգասիքների՝ ամոնիումային կամ օքսոնիումային իոնների առաջացումով՝

$$R - NH_2 + X^+ \rightarrow R^+ - NH_2X \rightarrow R - N(H)X + H^+$$

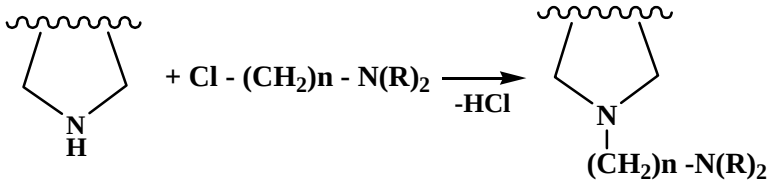
$$R - OH + X^+ \rightarrow R - O^+(X)H \rightarrow R - O - X + H^+$$

Ամինամիացությունների ալկիլացման համար օգտվում են տարբեր ալկիլացնող ազդակներից: Ամենից հաճախ կիրառում են հալոգենալկիլներ, հատկապես մեթիլյոդիդ (մեթիլացման համար)՝ $>NH + CH_3J \rightarrow >N - CH_3 . HJ$

Ալկիլացնող ազդակներ կարող են ծառայել նաև դիմեթիլսուլֆատը կամ մրջնալդեհիդի ու մրջնաթթվի խառնուրդը:

Հալոգենալկիլները լայնորեն օգտագործվում են չորրորդային ամոնիումային հիմքեր ստանալու համար՝ $R - N^+(CH_3)_3]J^-$:

Տարբեր քիմիական կառուցվածքով հալոգենալկիլները և մասնավորապես դիմեթիլամինա (դիէթիլամինա) - ալկիլքլորիդները լայնորեն կիրառվում են ազոտի ատոմ պարունակող հետերոցիկլերում (պիպերիդին, ֆենթիազին...) երկրորդային ամինախմբի ալկիլացման համար՝



Ամինների ացիլացման ռեակցիան կամ ացիլ խմբի (ֆորմիլ, ացետիլ, բենզոիլ, ալկօքսիկարբոնիլ) ներմուծումը տեղի է ունենում հետևյալ ուրվագծով՝

$$R - NH_2 + X - C(O) - R_1 \rightarrow R - NH - C(O) - R_1 + HX$$

Քիմիա-դեղագործական արդյունաբերության մեջ հատկապես մեծ կիրառում ունի արոմատիկ ամինների ացետիլացման ռեակցիան: Այն սովորաբար իրագործում են քացախաթթվական անհիդրիդի օգնությամբ՝

$$R - NH_2 + (CH_3CO)_2O \rightarrow R - NH - COCH_3 + CH_3COOH$$

Ացետիլացումը իրականացնում են ամինախմբի ժամանակավոր պաշտպանության համար, մասնավորապես սուլֆուրացման, սուլֆաքլորացման, նիտրացման ռեակցիաները իրագործելուց առաջ: Այնուհետև հիմնային կամ թթվային հիդրոլիզով արտաքսում են ացետիլ խումբը՝

$$R - NH - C(O)CH_3 + H_2O \rightarrow R - NH_2 + CH_3COOH$$

Արոմատիկ շարքի ացիլացնող ազդակներից օգտագործում են բենզոական թթվի ածանցյալները, հատկապես բենզոիլքլորիդը **(C_6H_5COCl):**

Արոմատիկ, ալիֆատիկ ու հետերոցիկլիկ միացություններում R-OH օքսի խմբի ալկիլացումը տեղի է ունենում եթերների առաջացման ընդհանուր ուրվագծով՝ $R - OH + HOR_1 \rightarrow R - O - R_1 + H_2O$

Այսպես ստացվում են մեթօքսի, էթօքսի և այլ ալկիլ ածանցյալներ: Այս պրոցեսը կարելի է իրականացնել ալկալիի միջավայրում, օգտագործելով ոչ միայն օքսիածանցյալները, այլև հալոգենածանցյալները՝

$$R - Cl + CH_3OH \rightarrow R - OCH_3 + HCl$$

Ինչպես ալիֆատիկ, այնպես էլ արոմատիկ միացությունների կառուցվածքում առկա օքսիխմբի ացիլացումը իրականացնելու համար որպես ացիլացնող ազդակ օգտագործում են թթուներ և դրանց անհիդրիդներն ու քլորանհիդրիդները: Թթվով ացիլացնելիս անջատված ջուրը կապվում է ֆոսֆորի եռքլորիդով (PCl_3) կամ ֆոսֆորի եռքլորօքսիդով ($POCl_3$):

Սպիրտների ու ֆենոլների ացիլացումն է ընկած քացախաթթվի էսթերների ստացման հիմքում՝

$$R - OH + (CH_3CO)_2O \rightarrow R - O - C(O) - CH_3 + CH_3COOH$$

Էսթերացման և էսթերների հիդրոլիզի ռեակցիաներ: Օքսիմիացությունների ալկիլացման ու ացիլացման պրոցեսների յուրահատուկ տարատեսակ են էսթերների ու եթերների ստացման ռեակցիաները: Եթերների համադրությունը իրականացվում է սպիրտներից ջուր կլանող նյութերի (խիտ ծծմբական թթու) առկայությամբ: Նույն նպատակի համար ելանյութ կարող են ծառայել նաև սպիրտներն ու հալոգենալկիլները՝ $R - OH + Cl - R1 \rightarrow R - O - R1 + HCl$

Էսթերներն ստացվում են սպիրտների ու թթուների փոխազդեցությունից՝

$$R - OH + H_2SO_4 \rightleftharpoons R - OSO_2OH + H_2O$$

Էսթերների ստացման տարածված եղանակներից մեկը ազատ թթուների անմիջական էսթերացումն է սպիրտներով կամ ֆենոլներով (կարբոնաթթուների ալկոհոլիզ)՝

$$R_1 - OH + R - COOH \rightleftharpoons R\text{-}COOR_1 + H_2O$$

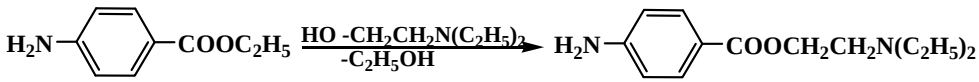
Պրոցեսը դարձելի է, որը լայն հնարավորություն է տալիս համադրության միջանկյալ արգասիքների՝ կապված օքսի կամ կարբօքսի խմբերով միացությունների ստացման համար: Այլ ֆունկցիոնալ խմբերի անհրաժեշտ փոխարկումներից հետո նյութը հիդրոլիզվում է:

Էսթերացումը արագանում է ուժեղ թթուների առկայությամբ (ծծմբական թթու, անջուր քլորաջրածին, սուլֆաթթու): Մրջնաթթուն, օքսալաթթուն, պիրոխաղողաթթուն սպիրտների հետ փոխազդում են առանց կատալիզատորի: Էսթերացման համար կիրառելի են նաև թթուների անհիդրիդներն ու քլորանհիդրիդները (օքսիխմբի ացիլացում)՝

$$R_1 - OH + R - C(O)CL \rightarrow R_1 - O - C(O)R + HCl$$

$$R_1 - OH + (RCO)_2O \rightarrow R_1 - O - C(O)R + RCOOH$$

Նույն սկզբունքով էլ իրագործվում է ուրետանների համադրությունը սպիրտներից ու կարբոնոիլքլորիդներից: Երբեմն օգտվում են վերաէսթերացման ռեակցիաներից (նովոկայինի, դիկայինի ստացումը), այսինքն մի էսթերը վերածում են մեկ այլ էսթերի՝



անեսթեզին նովոկային

*3.2.3. Վերականգնման և օքսիդացման ռեակցիաներ**

Քիմիադեղագործական արդյունաբերության մեջ կիրառվող օքսիդացման և վերականգնման եղանակները դասակարգվում են քիմիականի, կատալիտիկի, էլեկտրալիտիկի, կենսաքիմիականի և միկրոկենսաբանականի:

Վերականգնման ռեակցիաներ: Վերականգնման ռեակցիաները կիրառում են չհագեցած, արոմատիկ, նիտրո և նիտրոզո միացությունները հիդրելու (մինչև ամինաթթուներ) համար: Որպես վերականգնիչներ ամենից հաճախ օգտագործվում են մետաղները և դրանց աղերը: Գոյություն ունեն վերականգնման տարբեր եղանակներ (նատրիումի ամալգամով, նատրիումի ու սպիրտի զուգակցումով, նատրիումի ամոնիակային լուծույթով), որոնք հիմնված են նատրիումի օգտագործման վրա: Ցինկով վերականգնումը կարելի է իրագործել և՛ թթվային, և՛ հիմնային միջավայրում, և այդ պրոցեսում վերականգնիչի դերը կատարում է անջատվող ջրածինը:

Արդյունաբերության մեջ տարածված է վերականգնումը երկաթի միջոցով (օրինակ նիտրոմիացությունների վերականգնումը): Այդ նույն նպատակի համար վերականգնիչի դերում կարելի է օգտագործել ալկալիական մետաղների սուլֆիդները:

Գնալով ավելի լայն կիրառում է ստանում ջրածնով օրգանական միացությունների հիդրումը կատալիզատորների առկայությամբ: Եղանակը աչքի է ընկնում կատարման պարզությամբ, արագությամբ և ստացված արգասիքների բարձրաստիճան մաքրությամբ:

Որպես կատալիզատոր ամենից հաճախ օգտագործում են պլատինը, պալադիումը, կմախքային նիկելը:

Կատալիտիկ եղանակներին զուգընթաց քիմիադեղագործական արդյունաբերության մեջ լայն կիրառում ունի էլեկտրալիտիկ վերականգնման եղանակը: Վերականգնումը սովորաբար իրականացվում է գրաֆիտի կատոդի վրա: Այս եղանակը ավելի շատ կիրառվում է նիտրոածանցյալների վերականգնման համար, նախապես ընտրելով բարենպաստ պայմաններ (հոսանքի խտություն, լուծիչ, ջերմաստիճան, խտություն...):

Օքսիդացման ռեակցիաներ: Որպես օքսիդիչ սովորաբար օգտագործում են թթվածինը: Դրա ստացման էժանագին աղբյուր է հանդիսանում օդը: Այս դեպքում օքսիդացումն ընթանում է կատալիզատորի առկայությամբ: Օքսիդիչներ կարող են լինել նաև թթվածնով հարուստ միացությունները՝ նատրիումի հիպոքլորիտը, կալիումի դիքրոմատը, մանգանի դիօքսիդը, կալիումի պերմանգանատը, ջրածնի պերօքսիդը, ազոտական թթուն և այլն:

Օքսիդացման պրոցեսը մեկ ընդհանուր ուրվագծով ներկայացնել հնարավոր չէ, քանի որ ռեակցիայի ընթացքը և արդյունքները առանձին դեպքերում կախված են դրա պայմաններից և ազդակների բնույթից:

Չտեղակալված արոմատիկ ածխաջրածինները առավել կայուն են օքսիդիչների նկատմամբ: Այնուամենայնիվ բենզոլի, նավթալինի, անտրացենի օքսիդացումով կարելի է ստանալ համապատասխանորեն մալեյնաթթվի, ֆտալաթթվի անհիդրիդներ, անտրախինոն և այլ միացություններ, որոնք բազմաթիվ դեղապատրաստուկների համադրության միջանկյալ արգասիքներն են: Այս բոլոր դեպքերում օքսիդացումն ընթանում է բարձր ջերմաստիճանում և կատալիզատորի առկայությամբ:

Կենսաքիմիական օքսիդացման էությունը կենդանիների մեկուսացված օրգանների օգտագործումն է: Օրինակ մեկուսացված մակերիկամների կամ դրանց ***հոմոգենատների*** միջով համապատասխան ստերոիդի լուծույթ բաց թողնելով ստանում են 11-օքսիստերոիդներ: Ստերոիդային միացությունների միկրոկենսաբանական օքսիդացման համար (պրոգեստերոնի 11-րդ ածխածինը) օգտագործում են Rhizopus- ի որոշ տեսակների միկրոօրգանիզմները: Այս տիպի օքսիդացումը կենսաքիմիականից տարբերվում է նյութերի անջատման և մաքրման առավել պարզ տեխնոլոգիայով և վերջնական արգասիքների բավականին բարձր ելքերով (30-60%):

3.3. Օրգանական դեղանյութերի կառույցի հաստատման ժամանակակից եղանակները

Կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված համադրական և բնական ծագում ունեցող նյութերի հետազոտման կարևոր փուլերից մեկը դրանց քիմիական կառույցի բացահայտումն է: Բուսական ու կենդանական հումքից անջատված կամ համադրված նյութերի հետազոտման ընթացքը ընդգրկում է մի քանի փուլ՝

1. Հետազոտվող միացության անջատում և մաքրում համադրության միջանկյալ կամ ուղեկցող արգասիքներից:

2. Ֆիզիկական հատկությունների և տարրային բաղադրության հաստատում:

3. Կառուցվածքային վերլուծության նպատակով զանազան քիմիական և ֆիզիկաքիմիական եղանակների կիրառում:

4. Ֆիզիկական, ֆիզիկաքիմիական և քիմիական հետազոտությունների հիման վրա օրգանական միացության քիմիական կառուցվածքի բացահայտում:

3.3.1. Անջատման և մաքրման եղանակներ

Համադրված միացության քիմիական կառուցվածքի հետազոտումը սկսվում է բարձր մաքրությամբ հոմոգեն նմուշի ստացումով: Խառնուրդներից նյութի անջատումը իրագործվում է հեղուկ և պինդ ֆազերի բաժանումով, ինչպես նաև թորումով, սուբլիմացումով, գոլորշիացումով, տարբեր լուծիչներից բազմաստիճան վերաբյուրեղացումով: Նյութերի անջատման և մաքրման նպատակով լայնորեն կիրառվում են քրոմատագրության տարբեր տեսակներ, էլեկտրաֆորեզը, իոնաֆորեզը, հակահոսքային ու բազմաբուֆերային բաշխումը, զոնային հալման եղանակը:

Հեղուկ և պինդ ֆազերի բաժանումը, հիմնված մասնիկների զանգվածների տարբերության վրա, կարելի է իրականացնել դեկանտումով, ֆիլտրումով կամ կենտրոնախույս ուժերի օգնությամբ (ցենտրիֆուգում): Վերջին եղանակով բաժանումը կատարվում է մեծ արագությամբ և ամբողջությամբ:

Թորում: Այս եղանակը կիրառվում է դյուրաեռ և չքայքայվող հեղուկ ու ցածր հալման ջերմաստիճան ունեցող պինդ նյութերի նկատմամբ: Անկայուն - նյութերը թորվում են ցածր ճնշման տակ: Մթնոլորտային ճնշումը երկու անգամ փոքրացնելիս նյութերի եռման ջերմաստիճանը իջնում է 15^0-ով: Բաժանման արդյունավետությունը բավականին մեծ է խառնուրդի բաղադրիչ մասերի եռման ջերմաստիճանների 80-90° տարբերության դեպքում: Բաժանման բարձր արդյունք է ստացվում ***ֆրակցիաներով թորման*** ժամանակ, որն իրագործվում է հատուկ աշտարակներում, հակահոսքի սկզբունքով: Աշտարակում անընդհատ տեղի են ունենում նյութերի և ջերմության փոխանակություն, որի հետևանքով աշտարակի վերևի մասում գոլորշիները հարստանում են ցածրաեռ բաղադրամասով, իսկ ներքևի մասում կուտակվում են բարձրաեռ նյութերը:

Ջրային գոլորշիներով թորում: Այս եղանակով բաժանում են բավականին բարձր եռման ջերմաստիճան ունեցող նյութերը: Տվյալ եղանակը հիմնված է ֆիզիկայի օրենքի վրա, որի համաձայն գոլորշիների ճնշումը իրար մեջ չլուծվող հեղուկ նյութերի խառնուրդի վրա հավասար է այդ բաղադրամասերի պարցիալ ճնշումների գումարին: Այդ պատճառով խառնուրդի եռման կետը ցածր է ամենադյուրաեռ բաղադրիչի եռման կետից:

Սուբլիմացումը հիմնված է որոշ նյութերի տաքացման ժամանակ հեղուկ ֆազը շրջանցելով գոլորշի ֆազին անցնելու հատկության վրա: Սառեցնելիս գոլորշիներն անմիջապես անցնում են պինդ ֆազին: Անկայուն նյութերը սուբլիմվում են վակուումում:

Վերաբյուրեղացման ժամանակ օգտվում են հետազոտվող նյութի և դրա մեջ գտնվող խառնուրդների տարբեր լուծելիությունից: Վերաբյուրեղացման - մյուս ձևը ելնում է հետազոտվող նյութի և խառնուրդների լուծելիության ու ջերմաստիճանի փոխադարձ կախվածությունից: Մաքրության աստիճանը բարձր է լինում այն դեպքում, երբ տաքացնելիս նյութերի լուծելիությունը մեծանում է, իսկ խառնուրդները նույն լուծիչում կամ վատ են լուծվում (նույնիսկ տաքացնելիս), կամ էլ լուծվում են ավելի լավ, քան մաքրվող նյութը:

Քրոմատագրական եղանակները լայնորեն կիրառվում են բնական նյութերի խառնուրդների, այդ թվում նաև քիմիական կառուցվածքով նման միացությունների անջատման և մաքրման համար: Քրոմատագրությունը իրագործվում է երեք բաղադրիչ մասերի առկայության դեպքում՝ անշարժ ֆազ (լուծիչ կամ ադսորբենտ), շարժուն ֆազ (լուծիչ կամ գազկրող), փորձարկվող նմուշ (բաղկացած բաժանելի միացությունների խառնուրդից): Քրոմատագրական հետազոտման եղանակը հիմնված է կայուն և շարժուն ֆազերի միջև նյութերի խառնուրդի բաշխման վրա, մինչև հավասարակշռության ստեղծումը: Բաշխումը տեղի է ունենում խառնուրդի բաղադրամասերի լուծելիության և ադսորբցիայի հատկությունների տարբերության պատճառով: Նյութերի անջատման և մաքրման համար կարելի է կիրառել քրոմատագրական տարբեր եղանակներ:

Ադսորբցիոն քրոմատագրությունը հիմնված է նյութերի խառնուրդի լուծույթից առանձին բաղադրամասերի ընտրողական ադսորբցիայի վրա: Որպես անշարժ ֆազ ծառայում են ալյումինի օքսիդը, ակտիվացված ածուխը և այլ ադսորբենտներ:

Իոնափոխանակման քրոմատագրությունը հիմնված է իոնափոխանակման պրոցեսների վրա, որոնք ընթանում են հետազոտվող լուծույթում ադսորբենտի և էլեկտրոլիտի իոնների միջև: Անշարժ ֆազ են ծառայում կատիոնափոխանակիչ կամ անիոնափոխանակիչ խեժերը, որոնց մեջ պարունակվող իոնները ընդունակ են փոխանակվելու նույնանուն լիցք ունեցող հակաիոններով:

Նստվածքային քրոմատագրությունը հիմնված է բաժանելի խառնուրդի բաղադրամասերի և նստեցնող ազդակի փոխազդեցությունից առաջացած նյութերի տարբեր լուծելիության վրա:

Բաշխիչ քրոմատագրությունը խառնուրդի բաղադրամասերի բաշխումն է երկու չխառնվող հեղուկ ֆազերի միջև (անշարժ և շարժուն): Անշարժ ֆազ կարող է ծառայել լուծիչով ներծծված կրողը, իսկ շարժական ֆազը երկրորդ լուծիչն է, որը գործնականորեն չի խառնվում առաջին լուծիչի հետ: Պրոցեսի իրագործման ընթացքում աշտարակում խառնուրդները բաժանվում են գոտիների,

որոնք պարունակում են մեկական բաղադրամաս: Բաշխիչ քրոմատագրությունը կարելի է իրագործել նաև սորբենտի բարակ շերտի (նրբաշերտ քրոմատագրություն) և քրոմատագրական թղթի վրա (թղթային քրոմատագրություն): Վերջինս իր հերթին լինում է վերընթաց, վարընթաց և ճառագայթաձև՝ կախված հետազոտման եղանակից:

Թղթային քրոմատագրության ժամանակ անշարժ ֆազ է ծառայում հատուկ քրոմատագրական թղթի մակերեսը: Նյութերի բաշխումը կատարվում է թղթի մակերեսին գտնվող ջրի բարակ թաղանթի և շարժուն ֆազի միջև: Վերջինս մի քանի լուծիչներից բաղկացած համակարգ է: Նրբաշերտ քրոմատագրությունը (ՆՇՔ) իրագործման տեխնիկայով նման է թղթայինին, սակայն անշարժ ֆազը - այս դեպքում ալյումինի օքսիդն է կամ սիլիկագելը, որոնցով պատված է ապակյա թիթեղը: Այդ կերպ են տարբերում նրբաշերտ քրոմատագրությունը սորբենտի ամրացված կամ չամրացված շերտում: Թղթային և նրբաշերտ քրոմատագրառումից նյութն անջատում են լաքայի լուծազատման (էքստրակտման) միջոցով:

Գազ-հեղուկային (գազային) քրոմատագրության էությունը նյութի բաժանումն է գազային, հեղուկ և պինդ ֆազերի միջև: Հեղուկ նմուշը նախապես գոլորշիացվում է: Որպես շարժուն ֆազ (գազ-կրող) ծառայում են ազոտը, ջրածինը կամ իներտ գազերը: Անշարժ ֆազը աշտարակում տեղավորված ադսորբենտն է՝ սիլիկագելը, ակտիվացված ածուխը և այլ ծակոտկեն նյութեր: Համապատասխան գազանման ֆրակցիաները սառեցնելու միջոցով խառնուրդներից առանձնացնում են բաղադրամասերը:

Խառնուրդների բաժանման ու մաքրման համար կարելի է կիրառել հակահոսքային լուծազատումն ու բազմաբուֆերային բաշխումը: Հակահոսքային լուծազատումը եղանակների համախումբ է: Դա խառնուրդի բաղադրամասերի բաժանում է երկու միմյանց հետ չխառնվող հեղուկների միջև, որոնք բաց են թողնվում միմյանց նկատմամբ հակահոսքով, հաստատուն ջերմաստիճանում:

Բազմաբուֆերային բաշխման եղանակը միջանկյալ դիրք է գրավում հակահոսքային բաշխման ու հեղուկային բաշխիչ քրոմատագրության միջև: Բազմաբուֆերային բաշխման ժամանակ խառնուրդի բաժանումը բաղադրիչ մասերի տեղի է ունենում նախապես ընտրված և որոշակի կարգով դասավորված բուֆերային լուծույթների հետ նախ խառնուրդի օրգանական լուծույթը, իսկ այնուհետև մաքուր լուծիչը անընդհատ կամ ընդհատ շփման մեջ դնելով:

Էլեկտրաֆորեզը հիմնված է կոլոիդ մասնիկների բաժանման վրա, իոնաֆորեզը՝ իոնների, որոնք տարբերվում են չափսերով ու լիցքով: Այս եղանակը կի-

ռառում են սպիտակուցների, դրանց հիդրոլիզի արդյունքների (պոլիպեպտիդներ, ամինաթթուներ) բաժանման նպատակով:

Զոնային հալումը կամ վերաբյուրեղացումը այն եղանակներից մեկն է, որ հնարավորություն է տալիս ստանալ նյութի բարձրագույն աստիճանի հոմոգենության (համածնության), որը ձեռք է բերվում շփվող պինդ և հեղուկ ֆազերի միջև նյութերի տարբեր բաշխման հետևանքով: Հալույթում գտնվող խառնուրդները տեղաշարժվում են, և միաժամանակ տեղի է ունենում մաքուր նյութի բյուրեղացում: Եղանակի էությունը կայանում է նրանում, որ նյութը տեղավորվում է հատուկ կաղապարի մեջ, որը 0,5 - 0,001 սմ/ժամ արագությամբ բաց են թողնում նեղ, տաքացվող զոնայի միջով: Այդ ընթացքում տեղի է ունենում հալույթի աստիճանական տեղափոխություն կաղապարի մի ծայրից մյուսը: Եղանակը կիրառելի է միայն փոքր ցնդելիությամբ և բարձր ջերմակայունությամբ օժտված դեղապատրաստուկների նկատմամբ: Զոնային հալումը հաճախ զուգակցվում է կրիաչափական եղանակի հետ, որն ելնում է բյուրեղացման ջերմաստիճանի փոփոխման օրինաչափություններից, կախված քիմիական բնույթի խառնուրդների քանակից: Այս եղանակը թույլ է տալիս որոշելու խառնուրդների չնչին քանակությունը ջերմաստիճանային լայն սահմաններում (150-200°C) և կարող է կիրառվել մաքրության աստիճանի գնահատման համար:

3.3.2. Ֆիզիկական հատկությունների և տարրային բաղադրության բացահայտումը

Անջատումից և մաքրումից հետո բացահայտում են անհատական նյութերի ֆիզիկական հատկությունները՝ հալման (կամ քայքայման), եռման ջերմաստիճանները, խտությունը, մածուցիկությունը և այլն: Անհատական նյութերի բնութագրման համար օգտվում են հետևյալ հաստատուններից՝ բեկման ցուցիչ, տեսակարար պտտում, ՈՒՄ և ԻԿ- լուսակներ: Նշված հատկությունները և հաստատունները չպետք է փոփոխվեն նյութի կրկնակի մաքրումից:

Ֆիզիկական և ֆիզիկաքիմիական հաստատունների որոշումը ինչպես նոր օրգանական միացությունների հետազոտման, այնպես էլ դեղանյութերի դեղագործական վերլուծման ժամանակ կատարվում է նույն ձևով: Ֆիզիկական և ֆիզիկաքիմիական եղանակների ընդհանուր սկզբունքները կդիտարկվեն 5-րդ գլխում:

Անհատական նյութի ստացումից հետո, որի հոմոգենությունը հաստատված է վերը նշված եղանակներով, որոշում են դրա էմպիրիկ ֆորմուլը և մոլեկուլի զանգվածը:

Էմպիրիկ ֆորմուլի որոշման համար կատարվում է տարրերի վերլուծություն՝ հիմնված օրգանական միացություններում ածխածնի, ջրածնի, թթվածնի, ազոտի և այլ տարրերի հայտնաբերման և քանակական որոշման վրա:

Օրգանական միացության այրումից առաջացած ածխածնի երկօքսիդը հիմք է հանդիսանում ածխածնի որոշման համար:

Օրգանական միացությունը հալված ծծմբի հետ ջերմային քայքայման ենթարկելիս ջրածինը հայտնաբերվում է անջատված ծծմբաջրածնով:

Կալցիումի օքսիդի առկայությամբ ազոտ ու ջրածին պարունակող միացությունները շիկացնելիս անջատվում է ամոնիակ, որը հայտնաբերվում է արծաթի և մանգանի նիտրատների խառնուրդ լուծույթով ներծծված ինդիկատորային թղթի միջոցով:

Բարդ է թթվածնի հայտնաբերումը քիմիական ճանապարհով: Հայտնի են միայն այնպիսի եղանակներ, որոնց օգնությամբ թթվածինը հայտնաբերվում է թթվածին պարունակող օրգանական լուծիչներում: Սոլվատներ առաջացնելու հետևանքով թթվածնավոր լուծիչներին յոդը հաղորդում է գորշ գույն, իսկ ոչ թթվածնավոր լուծիչներին՝ կարմրա-մանուշակագույն: Այս լուծույթների գույների տարբերության վրա է հիմնված վերը նշված եղանակներից մեկը:

Օրգանական միացության մեջ ծծումբի, հալոգենների (Hal) առկայությամբ ածխածնի, թթվածնի, ազոտի միաժամանակյա հայտնաբերման համար մոլեկուլը քայքայում են մետաղական նատրիումով: Տարրերը վերածվում են լուծելի անօրգանական նյութերի՝

$$(C, H, N, S, Hal) + Na \rightarrow NaCN, Na_2S, NaNCS, NaHal$$

Ածխածնի և ջրածնի քանակական որոշումը կարելի է իրագործել հետազոտվող միացությունը բարձր ջերմաստիճանում օքսիդացնելով (այրելով) մինչև CO_2-ի և H_2O-ի առաջացումը: Օքսիդիչ կարող է ծառայել թթվածինը կատալիզատորի առկայությամբ: Առաջացած CO_2-ը և H_2O-ն որսում են կլանիչներով: Վերլուծությունն ավարտում են գազաչափական, ծանրաչափական կամ տիտրաչափական եղանակներով:

Ազոտի որոշման համար հիմնականում կիրառվում են երկու քիմիական եղանակներ: Մեկը Դյումա-Պրեգլի եղանակն է, որի իմաստը նյութի քայքայումից հետո ազոտի գազաչափական որոշումն է: Երկրորդը լայն կիրառում ունեցող Կելդալի եղանակն է: Այդ ֆարմակոպեական եղանակը հիմնված է օրգանական միացությունների միներալացման և հետագա թթվահիմնային տիտրման զուգակցման վրա: Եղանակը կիրառվում է ազոտ պարունակող օրգանական միացությունների, ինչպես նաև ամինային, ամիդային և հետերոցիկլիկ ազոտ պարու-

նակող պատրաստուկների քանակական որոշման նպատակով: Պրոցեսն իրագործվում է մի քանի փուլով: Նախ Կելդալի կոլբայում խիտ ծծմբական թթվում եռացնելով նմուշը միներալացնում են (թաց միներալացում)՝

$$\text{Ամիններ, ամիդներ} \ldots + H_2SO_4\ ([O]) \rightarrow CO_2 \uparrow + H_2O + NH_4HSO_4$$

Այնուհետև խառնուրդի վրա ազդում են նատրիումի հիդրոքսիդ և տաքացնում: Անջատված ամոնիակը որսում են բորաթթվի լուծույթով լցված ընդունարանում, որտեղ այն վերածվում է ամոնիումի մետաբորատի և տետրաբորատի, որոնք էլ տիտրվում են 0,1 Ն. աղաթթվի լուծույթով՝

$$NH_4HSO_4 + 2\ OH^- \rightarrow NH_3 \uparrow + 2\ H_2O + SO_4^{-2}$$

$$NH_3 + H_3BO_3 \xrightarrow[-\ H_2O]{} NH_4BO_2 \xrightarrow{HCl} NH_4Cl + H_3BO_3$$

$$2\ NH_3 + 4\ H_3BO_3 \xrightarrow[-\ 5H_2O]{} (NH_4)_2B_4O_7 \xrightarrow{2\ HCl} 2\ NH_4Cl + 4\ H_3BO_3$$

ՊՖX-ը այս եղանակը առաջարկում է մեպրոտանի, մեթիոնինի, գլուտամինաթթվի, օքսաֆենամիդի, դիպրոֆիլինի ... քանակական վերլուծման համար: Կելդալի եղանակի թերությունը դրա աշխատատարությունն է:

Հիմնային միջավայրում հեշտությամբ հիդրոլիզվող ամիդների համար (սալիցիլամիդ, պրոզերին, նիկոտինաթթվի դիէթիլամիդ...) կիրառում են Կելդալի եղանակի պարզեցված տարբերակը, շրջանցելով միներալացումը: Թթվածնի հոսքում նյութի նմուշի այրումից հետո որոշվում են հալոգենները, ծծումբը, ֆոսֆորը (ՊՖXI.1.181-185):

Տարրերի որոշման համար հայտնի են նաև եղանակներ, հիմնված օրգանական միացությունները քայքայելու և այնուհետև ԻԿ (ինֆրա-կարմիր) լուսապատկերով (սպեկտրասկոպիա) դիտարկելու վրա:

Մոլեկուլի զանգվածի որոշման համար, կախված հետազոտվող նյութի հատկություններից, օգտվում են էբուլիասկոպիկ, կրիասկոպիկ, գազաչափիչ, իզոթերմ թորման եղանակներից: Թթվի կամ հիմքի դեպքում կիրառվում են նաև քիմիական եղանակներ: Ժամանակակից եղանակ է մասս-սպեկտրոսկոպիան:

Վերջին տարիներին տարրերի վերլուծության փոխարեն, կամ դրան զուգընթաց լայնորեն կիրառվում են իզոտոպային վերլուծման եղանակներ, որոնք հիմնված են հետազոտվող և նշանակված ատոմներով նյութերի խառնուրդի այրման վրա, որից հետո իզոտոպների հարաբերությունը որոշում են ԻԿ , մասսկամ այլ լուսապատկերներով: Նմանօրինակ են վարվում ջրածնի և թթվածնի որոշման ժամանակ:

Կարելի է կիրառել նաև ռադիոակտիվ իզոտոպներ: Նյութի քայքայումը իրագործվում է այնպես, ինչպես կայուն իզոտոպների կիրառման ժամանակ, իսկ ռա-

դիոակտիվությունը որոշվում է Հեյգեր-Մյուլլերի հաշվիչով, իոնացված խցիկով կամ սցինտիլյացիայի դետեկտորներով:

3.3.3. Քիմիական կառույցի բացահայտման եղանակներ

Միացությունը, որը համադրված է կամ անջատված բուսական, կենդանական հումքից, կարող է կամ նույնական լինել արդեն հայտնի որևէ նյութի հետ, կամ էլ լինել քիմիական կառուցվածքով անհայտ միացություն: Կիրառելով տարբեր քիմիական ու ֆիզիկաքիմիական եղանակներ՝ նախ անհրաժեշտ է այդ նյութը նույնացնել նախապես հայտնի որևէ նյութի հետ: Այդ նպատակով որոշվում են նյութի ֆիզիկական հաստատունները, գումարային ֆորմուլը, մոլեկուլի զանգվածը, որից հետո բացահայտվում են այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբերի առկայությունը մոլեկուլում և ստացված տվյալները համեմատվում են նույն բնութագրերով նախապես նկարագրված նյութերի հետ: Եթե անհայտ միացություն է, ապա բացահայտվում է դրա կառույցը:

Քիմիական կառույցը համարվում է բացահայտված, եթե որոշված են մոլեկուլի մեջ մտնող ատոմների տեսակը, թիվը և դրանց միացնող քիմիական կապերը, ինչպես նաև ապացուցված է մոլեկուլում ատոմական խմբերի տարածական դասավորվածությունը կամ, այլ կերպ ասած՝ մոլեկուլի ուրվանկարը (կոնֆիգուրացիան) և մոլեկուլի տարածական պատկերը (կոնֆորմացիան):

3.3.3.1. Մոլեկուլի կառույցի բացահայտման քիմիական եղանակները (ֆունկցիոնալ վերլուծություն):

Օրգանական նյութերի քիմիական կառույցի հաստատման համար քիմիական եղանակներն իրենց նշանակությունը չեն կորցրել: Քիմիական ռեակցիաների բացասական արդյունքը հուսալիորեն հաստատում է այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբի բացակայությունը: Քիմիական եղանակների ճշտությունը բավարար է հետազոտվող միացությունում միատեսակ ֆունկցիոնալ խմբերի քանակը պարզելու համար:

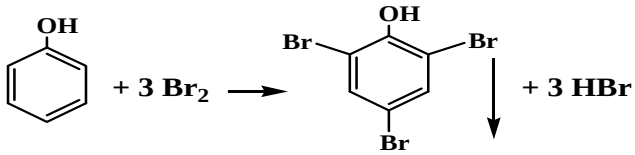
Ֆունկցիոնալ վերլուծությունում կարելի է քանակապես որոշել **-OH, -SH, -COOH, -SO_3H, -CONHR, -NHR, -C=CH** խմբերում շարժուն ջրածինը, **O-, S-, N-,** և **C-** ալկիլ և **O-** ու **N**- ացիլ խմբերը: Քիմիական եղանակներով կարելի է պարզել նաև կրկնակի կապերը, կարբոնիլ խմբերը, կարբոնաթթուները, անհիդրիդները, լակտոնները, էսթերները...

Քիմիական կառույցի հաստատման համար մեծ նշանակություն ունի հիդրոլիզը, որը կիրառվում է հատկապես սպիտակուցների ու պոլիպեպտիդների հետազոտման ժամանակ (ստացվում են ամինաթթուներ): Հիդրոլիզի ռեակցիան

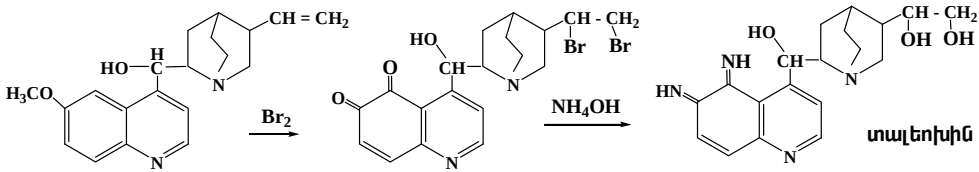
կիրառում են էսթերների, ուրեիդների, ուրետանների քիմիական կառույցների բացահայտման համար: Կարևոր տեղեկություններ են ստացվում բնական կենսաբանական ակտիվ նյութերի՝ ալկալոիդների, գլիկոզիդների, վիտամինների, հակաբիոտիկների... հիդրոլիզի արդյունքները ուսումնասիրելիս:

Քանի որ ֆունկցիոնալ վերլուծությունը մեծ կիրառում ունի նաև արդեն հայտնի դեղանյութերի ճանաչման համար (իսկության որոշում), ապա նպատակահարմար է այստեղ դիտարկել նաև որոշ ֆարմակոպեական ռեակցիաներ:

Դեղագործական վերլուծությունում մեծ կիրառում ունի ֆենոլի ածանցյալների ու արոմատիկ ամինների բրոմացումը կամ յոդացումը, որոնք նշված ածանցյալների դեպքում ընթանում են քանակական ելքերով: Տեղի է ունենում բրոմաջրի անգունացում և սպիտակ նստվածքի առաջացում: Ռեակցիան ընկած է նաև քանակական վերլուծության (բրոմատաչափություն, յոդաչափություն) հիմքում՝

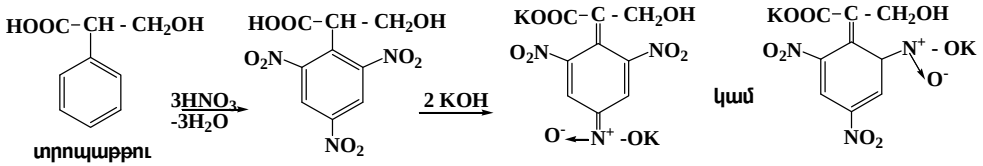


Խինինի ծառի կեղևում գտնվող ալկալոիդները, որոնք մոլեկուլում պարունակում են մեթոքսի խումբ, առաջացնում են տալեյոխին: Բրոմաջրով օքսիդացնելիս մեթոքսի խումբը վերածվում է օրթո-խինոնի, որը ամոնիակի լուծույթից վերածվում է օրթո-դիիմինաածանցյալի (զմրուխտ-կանաչ գունավորում)՝

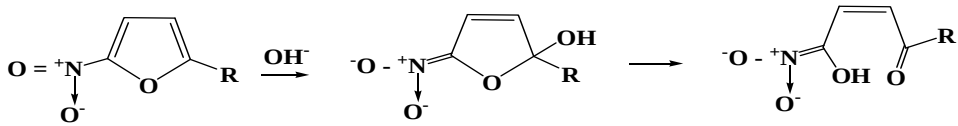


Արոմատիկ օղակի նիտրացումը կիրառվում է մի շարք դեղերի ճանաչման համար (ֆենոբարբիտալ, ֆենացետին, դիկային): Առաջանում է բնորոշ դեղին գունավորում:

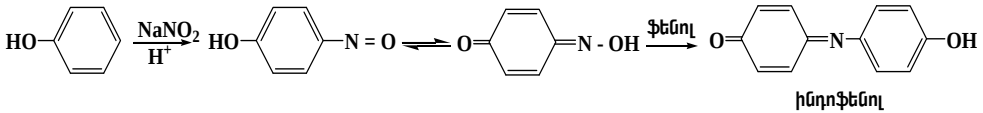
Արոմատիկ օղակ պարունակող միացությունների մեծ մասը և հատկապես ատրոպինի ածանցյալները տալիս են Վիտալի-Մորենի ռեակցիան: Ատրոպինի հիդրոլիզից ստացված տրոպաթթուն նիտրացվում է խիտ ազոտական թթվով և գոլորշիացումով չորացնելուց հետո վրան ավելացվում է կալիումի հիդրօքսիդի սպիրտային լուծույթ ու ացետոն: Առաջանում է մանուշակագույն խինոիդային միացություն: Հոմատրոպինը այս ռեակցիան չի տալիս:



Նիտրոֆուրանի ածանցյալները նատրիումի հիդրոքսիդի լուծույթից գունափոխվում են, որը պայմանավորված է ֆուրանային օղակի քայքայումով: Լուծույթը դառնում է գորշ կարմիր: Ռեակցիան կիրառվում է այս միացությունների քանակական որոշման համար էլեկտրալուսաչափությամբ:



Ֆենոլի այն ածանցյալները, որոնց օրթո- կամ պարա- դիրքերը ազատ են, նիտրոզացնելիս վերածվում են ինդոֆենոլի (մուգ կապույտ գույն): Ռեակցիայի ընդհանուր ուրվագիծն է՝



Էթանոլի և էթոքսի խումբ պարունակող (անեսթեզին) միացությունների ճանաչման համար կիրառվում է «յոդոֆորմային նմուշի» ռեակցիան, որի ուրվագիծն է՝

$$C_2H_5OH + 4\ J_2 + 6\ KOH \rightarrow \underline{CHJ_3} \downarrow + 5\ KJ + HCOOK + 5\ H_2O$$

Յոդոֆորմը դեղին գույնի, բնորոշ հոտով նստվածք է:

Ալդեհիդների ու կետոնների կոնդենսման ռեակցիաները առաջնային ամինների, հիդրոքսիլամինի, հիդրազինի, սեմիկարբազիդի, թիոսեմիկարբազիդի և այլ ամինաածանցյալների հետ ընթանում են համաձայն ընդհանուր ուրվագծի՝

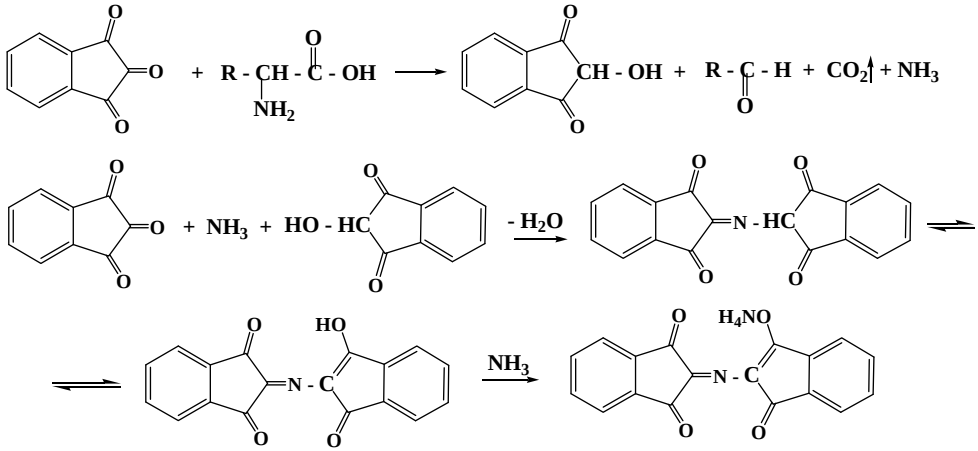
$$>C = O + H_2N - R_2 \rightarrow >C = N - R_2 + H_2O$$

և կիրառվում են մոլեկուլում ալդեհիդային, կետոնային և ամինախումբ պարունակող միացությունների բացահայտման կամ ճանաչման համար: Թթվային միջավայրում այդ կոնդենսումից առաջանում են Շիֆֆի հիմքի աղեր՝

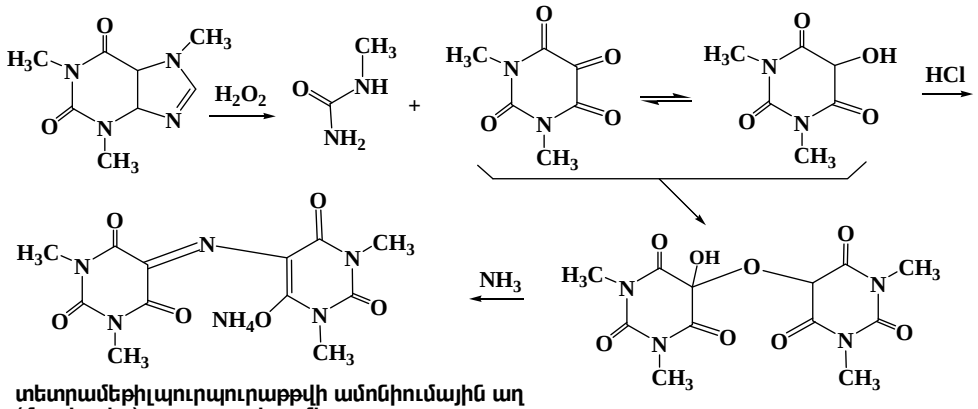
$$[\ >C = N^+H - R_2]Cl^- + H_2O$$

որոնք սովորաբար դեղին են, կարմիր, նարնջագույն: Այս ռեակցիան ընկած է առաջնային արոմատիկ ամինների հայտնաբերման հիմքում (լիգնինային նմուշի առաջացումը):

a-ամինաթթուները, պոլիպեպտիդները վերականգնում են նինհիդրինը և առաջացնում գունավոր արգասիքներ՝

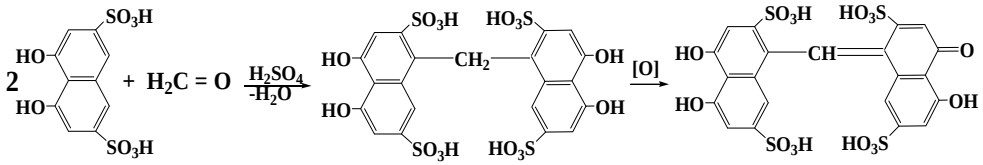


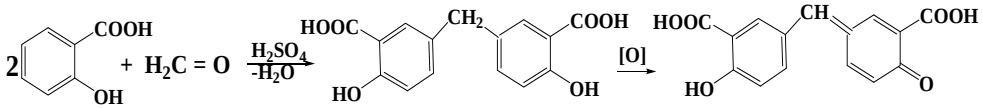
Այս ռեակցիան նման է նաև պուրինի ածանցյալներին բնորոշ մուրեքսիդային նմուշի առաջացմանը՝



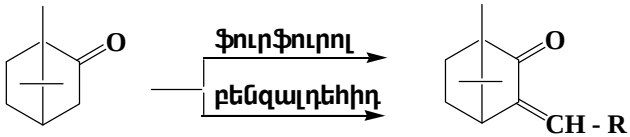
տետրամեթիլպուրպուրաթթվի ամոնիումային աղ (մուրեքսիդ)-պուրպուր կարմիր

Մրջնալդեհիդի կոնդենսման ռեակցիաները քրոմատրոպային թթվի ու սալիցիլաթթվի հետ և օքսիդացված գունավոր արգասիքի առաջացումը ըստ երևույթին ընթանում է հետևյալ ուրվագծով՝

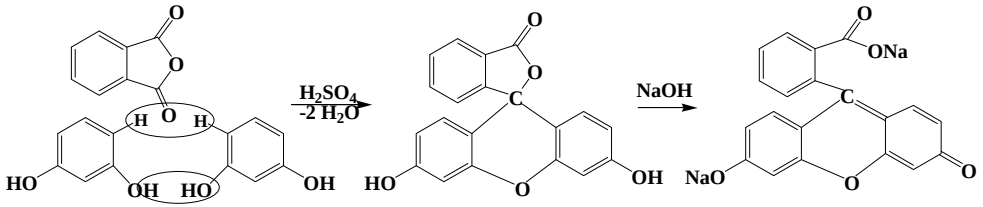


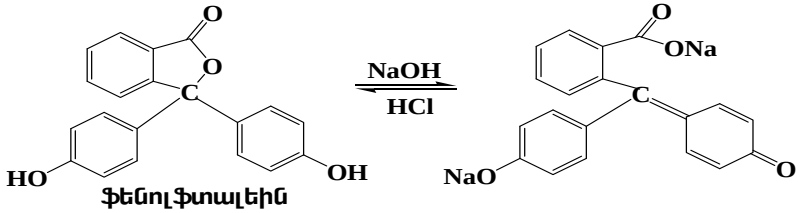


Խիտ ծծմբական թթուն և՛ դեհիդրատացնող, և՛ օքսիդիչ ազդակ է: Իսկ մրջնալդեհիդը կարելի է ստանալ որոշ դեղանյութերի քայքայումով (նիկոդին, մեթազիդ, հեքսամիդին...) կամ մեթանոլի օքսիդացումով: Արոմատիկ և հետերոցիկլիկ ալդեհիդները ակտիվ մեթիլենային խումբ ունեցող միացությունների (կամֆորա) հետ առաջացնում են գունավոր արգասիքներ՝



Ռեզորցինը և ֆտալաթթվի անհիդրիդը մի քանի կաթիլ խիտ ծծմբական թթվի ներկայությամբ տաքացնելուց հետո խառնուրդին հիմքի լուծույթ ավելացնելիս առաջանում է գորշ-կարմիր գունավորված լուծույթ անցնող լույսի և կանաչ ֆլյուորեսցենտում անդրադարձող լույսի տակ: Նույն ուրվագծով է բացատրվում ֆենոլֆտալեինի գունավորումը (կարմիր) հիմնային միջավայրում (pH-ը 8,2-10,0 սահմաններում)՝

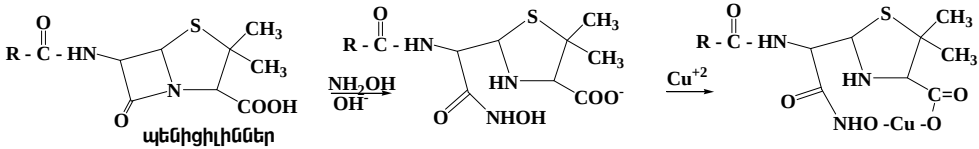




Էսթերների հիդրոլիզը հիմնային միջավայրում, հիդրոքսիլամինի առկայությամբ հանգեցնում է հիդրոքսամային թթուների, որոնք պղնձի և երկաթի (III) աղերի հետ առաջացնում են գունավոր (համապատասխանորեն կանաչ և կարմիր) կոմպլեքսային աղեր՝

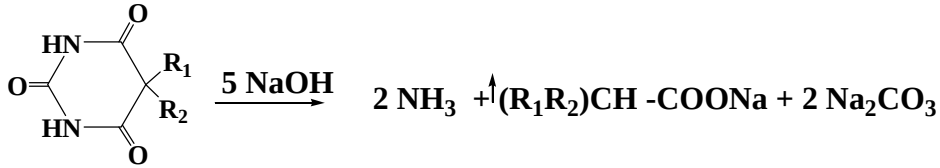
$$R\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}OR_1 + NH_2OH \xrightarrow[-R_1OH]{NaOH} R\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}NH\text{-}OH \rightleftharpoons R\text{-}\overset{OH}{\overset{|}{C}} = N\text{-}OH \xrightarrow{Fe^{+3}} [R\text{-}\overset{O^-}{\overset{|}{C}} = N\text{-}OH]_3Fe^{+3}$$

Հիդրոքսամատներ են առաջացնում նաև կարբոնաթթվի այլ ածանցյալներ՝



Պենիցիլինները հիմնային միջավայրում հիդրոքսիլամինի հետ փոխազդելուց հետո (բացվում է b-լակտամային օղակը) ծանր մետաղների աղերի լուծույթների հետ առաջացնում են գունավոր հիդրոքսամատներ (Cu^{+2}- կանաչ, Fe^{+3} - կարմիր):

Ացիկլիկ և ցիկլիկ ուրեիդների, սուլֆաթթուների ալկիլուրեիդների, գուանիդինի և սեմիկարբազոնի ածանցյալները հիմնային միջավայրում հիդրոլիզելիս անջատվում է ամոնիակ, որը հայտնաբերվում է հոտով, թրջված լակմուսի թղթով կամ խիտ աղաթթվում թրջված ապակյա ձողով (ծխում է):



Ստացված խառնուրդի վրա թթվով ազդելիս նկատվում է պղպջակներով ածխաթթու գազի անջատումը և զգացվում է համապատասխան թթվի հոտը:

Ուժեղ վերականգնիչ հատկություններով օժտված նյութերի բացահայտման կամ ճանաչման համար (մրջնալդեհիդ, քլորալհիդրատ, ցիտրալ, գլյուկոզա,

իզոնիազիդ, սալյուզիդ, ստրեպտոմիցին...) կիրառվում է *«արծաթ հայելու»* ռեակցիան և *ֆելինգի* ու *նեսլերի* ազդանյութերը:

Ֆելինգը երկու առանձին պատրաստված ազդանյութերի խառնուրդ է (պղնձի սուլֆատի լուծույթը գինեթթվի նատրիումական ու կալիումական աղի առկայությամբ և նատրիումի հիդրօքսիդ): Վերականգնիչ նյութերի հետ խառնելիս և տաքացնելիս նախ առաջանում է պղնձի (I) հիդրօքսիդ (դեղին), որը վերածվում է պղնձի (I) օքսիդի կարմիր նստվածքի:

$$Cu(OH)_2 + 2NaOOC–CH(OH)–CH(OH)–COOK \rightarrow KNa[Cu(C_4H_4O_6)_2] + KOH + NaOH$$

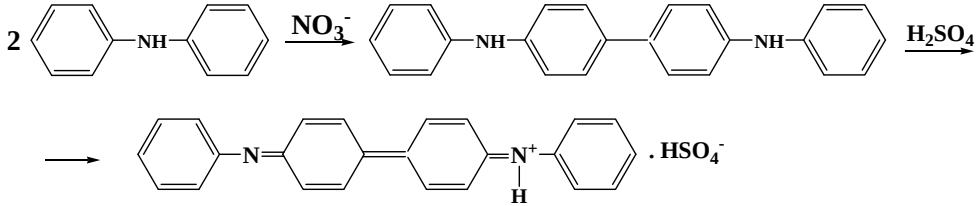
$$2\ KNa[Cu(C_4H_4O_6)_2] + RCHO + 3\ NaOH + 2\ KOH \rightarrow 2\ CuOH\downarrow + RCOONa + 4\ KNaC_4H_4O_6 + 2\ H_2O$$

$$2\ CuOH \rightarrow Cu_2O\downarrow + H_2O$$

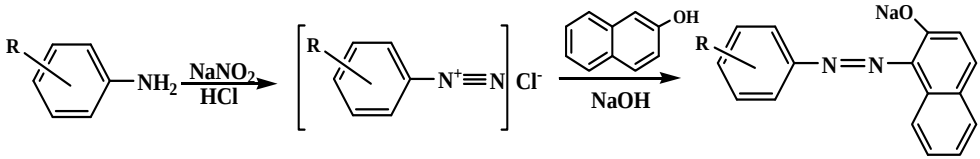
$$RCHO + \underline{K_2HgJ_4 + 3\ KOH} \rightarrow R – COOK + 4\ KJ + Hg\downarrow + 2\ H_2O$$

Նեսլերի ազդանյ.

Նիտրիտները և նիտրատները վերականգնվում են դիֆենիլամինով, իսկ վերջինս օքսիդանալով վերածվում է դիֆենիլբենզիդինի, այնուհետև կապույտ գույնի խինոիդային միացության՝



Արոմատիկ ամինների համար բնորոշ է դիազոտացման ռեակցիան՝



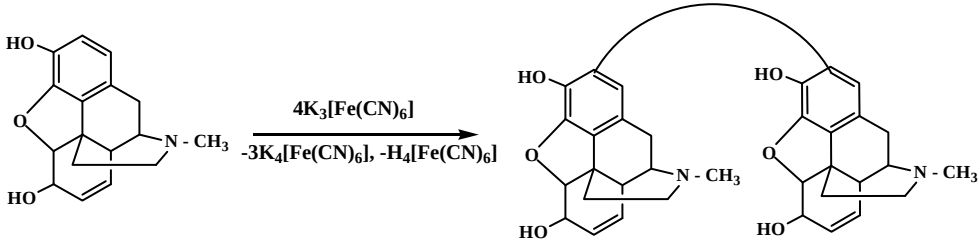
Նախապես հիդրելուց հետո նիտրոբենզոլի ածանցյալները ևս կարող են մասնակցել դիազոտացման ռեակցիային (լևոմիցետին):

β - նավթոլի փոխարեն կարելի է վերցնել ցանկացած ֆենոլային միացություն, որտեղ -OH խմբի նկատմամաբ օրթո- կամ պարա- դիրքը ազատ է:

Ֆենոլային հիդրօքսիլ խմբի հայտնաբերումը իրագործվում է երկաթի եռքլորիդի լուծույթի միջոցով: Առաջացած գունավորման պատճառը (ֆենոլի դեպքում՝ կայուն կապտա-մանուշակագույն) $C_6H_5OFe^{+2}$ գունավոր իոնի առաջացումն է,

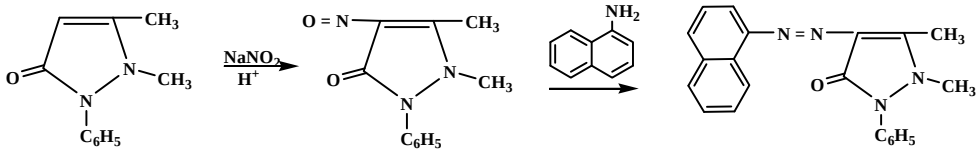
իսկ գունավորման երանգները կախված են բենզոլային օղակում տեղակալիչնե-րի բնույթից ու քանակից:

Մորֆինը թթվային միջավայրում կալիումի հեքսացիանաֆերրատի (III) հետ փոխազդելիս վերածվում է բիսմորֆինի, իսկ այնուհետև ռեակցիոն խառնուրդին երկաթի եռքլորիդի լուծույթ ավելացնելիս ստացվում է բեռլինյան լազուր՝



$$3H_4[Fe(CN)_6] + 4FeCl_3 \rightarrow \underline{Fe_4[Fe(CN)_6]_3\downarrow} + 12HCl$$

Անտիպիրինը այդ խմբի մյուս պատրաստուկներից տարբերելու համար առաջարկվում է նիտրոզոանտիպիրինի (զմրուխտ-կանաչ) և այնուհետև a-նավ-թիլամինի հետ պիրազոլոնային ազոներկի (կարմրա--մանուշակագույն) ստաց-ման ռեակցիան՝



անտիպիրին նիտրոզոանտիպիրին

Ռեակցիայի երկրորդ փուլը ֆարմակոպեական չէ a-նավթիլամինի խիստ թունավորության պատճառով:

Նատրիումի N-մեթանսուլֆատները (միարսենոլ, լուծելի ստրեպտոցիդ, անալգին) և սուլֆոնատները (վիկասոլ) անօրգանական թթուների ներկայութ-յամբ տաքացնելիս ենթարկվում են դեսուլֆուրացման, անջատելով ծծմբի եր-կօքսիդ, իսկ առաջին դեպքում նաև ֆորմալդեհիդ, որոնք ճանաչվում են իրենց բնորոշ հոտով՝

$$\begin{matrix} >N - CH_2 - SO_3Na \\ R - CH_2 - CH_2 - SO_3Na \end{matrix} \xrightarrow[-NaOH]{HCl} \begin{matrix} >NH + CH_2O\uparrow + SO_2\uparrow \\ R - CH = CH_2 + SO_2\uparrow + H_2O \end{matrix}$$

Նշված եղանակների մի մասը բնորոշ է տվյալ միացությանը, մյուս մասը՝ միացությունների խմբին: Դրանից ելնելով այդ ռեակցիաները համապատասխա-նորեն համարվում են մասնակի և ընդհանուր:

էլեմենտօրգանական միացությունների ճանաչման համար անհրաժեշտ է նախ օրգանական մոլեկուլը քայքայելով վերածել անօրգանական բեկորների (միներալացում), որից հետո ստացված իոնական միացություններում տարրերը որոշվում են հայտնի եղանակներով: Օրինակ, զառիկ պարունակող օսարսոլը, ամինարսոնը կամ նովարսենոլը նատրիումի, կալիումի կարբոնատների ու կալիումի նիտրատի հետ եռակալում են հախճապակյա տիգելի մեջ (չոր միներալացում) և սառեցնելուց հետո չեզոքացնում ազոտական թթվով: Մոլեկուլի օրգանական մասը քայքայվում է, զառիկը օքսիդանում է մինչև արսենատ- իոն և ամոնիակաջրում դրա վրա մագնեզիալ խառնուրդով ազդելիս վերածվում է սպիտակ նստվածքի՝

$$AsO_4^{-3} + NH_4^{+} + Mg^{+2} \rightarrow MgNH_4AsO_4\downarrow$$

Այս ռեակցիան կիրառվում է նաև Mg^{+2}, $PO4^{-3}$, NH^{4+} իոնների հայտնաբերման համար:

Նույն սկզբունքով օրգանական մոլեկուլներում կարելի է հայտնաբերել հալոգենների (Hal), ազոտի, ֆոսֆորի, ծծումբի, մետաղների (օրգանական թթուների աղեր) ատոմները:

Քիմիական եղանակները թույլ են տալիս նախնական եզրահանգումներ անելու որոշ բնական ու համադրական նյութերի ստերեոքիմիայի վերաբերյալ:

Ֆունկցիոնալ վերլուծության արդյունքները կարելի է դիտել որպես նախնական, կողմնորոշող և պետք է լրացվեն ֆիզիկական ու ֆիզիկաքիմիական փորձարկումներով:

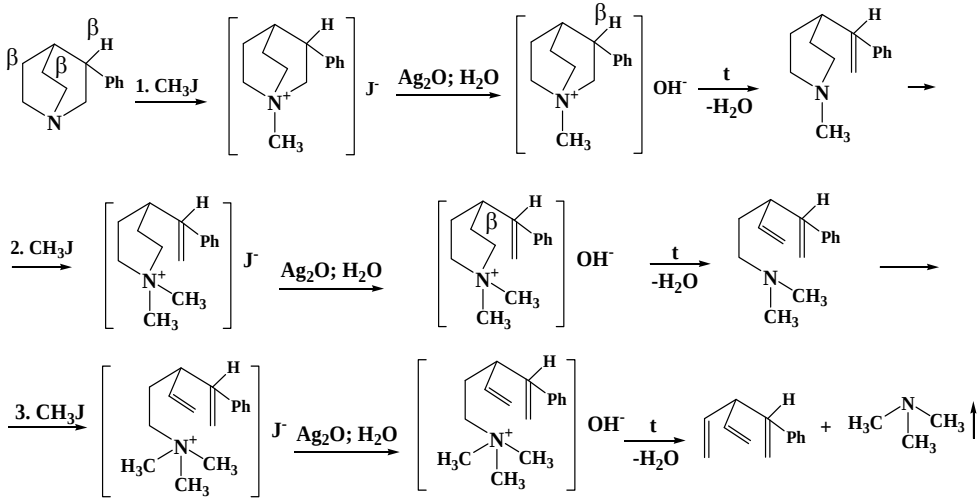
Գունավոր ռեակցիաները կիրառվում են նաև քրոմատագրառումների վերծանման համար:

Այսպիսով քիմիական եղանակները հնարավորություն են տալիս ճանաչելու և քանակապես որոշելու օրգանական միացության մեջ պարունակվող անհայտ կառուցվածքի մի շարք ֆունկցիոնալ խմբեր: Առավել բարդ է բազմացիկլ կառուցվածքով նյութերի մասին քիմիական եղանակներով տեղեկություններ ստանալը, քանի որ այդ նպատակի համար անհրաժեշտ է իրագործել մոլեկուլի քիմիական քայքայում և առաջացած բեկորների ճանաչում: Այսպիսի հետազոտումը կապված է ժամանակի, հետազոտվող նյութի և ռեակտիվների մեծ ծախսի հետ:

Ազոտի ատոմի նկատմամբ β-դիրքում ջրածին պարունակող չորրորդային ամոնիումային հիմքերի քայքայումը հանգեցնում է երրորդային ամինի և օլեֆինի: Ռեակցիան հայտնի է ***հոֆմանյան*** ճեղքում անունով (սպառիչ մեթիլացում) և կիրառվում է ոչ միայն չհագեցած միացությունների ստացման, այլև ամինների

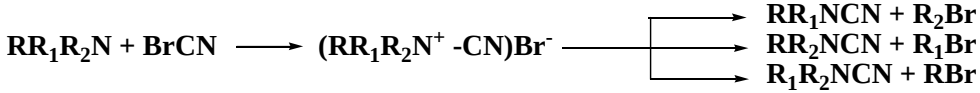
ճանաչման նպատակով: Որպես լուծիչ անջուր դիմեթիլսուլֆօքսիդի և տետրահիդրոֆուրանի օգտագործումը թույլ է տալիս ռեակցիան իրականացնել սենյակային ջերմաստիճանում: Եթե ազոտի ատոմը կապված է տարբեր ալկիլ տեղակալիչների հետ, ապա ճեղքումից առաջանում է ամենափոքր մոլեկուլային զանգվածով օլեֆինը (Հոֆմանի կանոն), որի անջատումը հեշտանում է, եթե b-ածխածնի մոտ գտնվող տեղակալիչը (ֆենիլ խումբ) մեծացնում է b-ջրածնի շարժունակությունը:

Հետևենք խինուկլիդինային օղակի ճեղքման ընթացքին՝



Վերջնական ճեղքումը կատարվում է երրորդ փուլում (զգացվում է եռմեթիլամինի հոտը): Այսպես է ապացուցվում խինուկլիդինային օղակի (ազոտը եռցիկլում) առկայությունը: Ռեակցիան հայտնաբերել է Հոֆմանը (1851):

Ալկալոիդների և այլ երրորդային ամինների կառույցի պարզաբանման համար կարևոր է նաև բրաունյան ճեղքումը (Բրաուն, 1900) բրոմցիանով և ստացված բրոմիդների ուսումնասիրումը:



Անհամաչափ ամինների դեպքում քայքայման արգասիքների հարաբերությունը համեմատական է ազոտի ատոմի հետ R, R' և R" տեղակալիչների կապերի ամրությանը:

Օրգանական միացությունների քիմիական կառույցի ուսումնասիրման քիմիական եղանակներին այսօր ավելի հաճախ հատկացվում է օժանդակ դեր,

քանի որ, ի տարբերություն ֆիզիկա-քիմիական եղանակների, մոլեկուլի կառույցի վերաբերյալ փոքր ինֆորմացիայի ստանալու համար ծախսվում են մեծ քանակի փորձարկվող նյութ, ազդանյութեր, ժամանակ…:

3.3.3.2. Մոլեկուլի կառույցի հաստատման ֆիզիկա-քիմիական եղանակներ

Նյութի քիմիական կառույցի բացահայտման բնագավառում անընդհատ աճում է ֆիզիկաքիմիական եղանակների դերը, որոնք ոչ միայն խնայում են ժամանակը, հետազոտվող նյութը, այլև, ի տարբերություն քիմիական եղանակների, տալիս են սկզբունքորեն նոր տեղեկություններ միացության հատկությունների ու կառույցի վերաբերյալ:

Օրգանական միացությունների քիմիական կառույցի մասին կարևոր տեղեկություններ կարելի է ստանալ՝ դիտարկելով նյութի վարքը էլեկտրամագնիսական դաշտում, հաճախականության լայն տարածքում՝ ռադիոալիքներից սկսած մինչև g-ճառագայթումը (ալիքի երկարությունը 100-ից մինչև 10^{-11} սմ): Էլեկտրամագնիսական ճառագայթումը մոլեկուլի էներգիայի փոփոխման հետևանք է: Այդ էներգիան որոշվում է՝

$$E = E_{վ.} - E_{ս.} = h$$

որտեղ E-ն համակարգի էներգիայի փոփոխումն է, $E_{ս.}$ և $E_{վ.}$-ն՝ համակարգի էներգիաները սկզբնական և վերջնական վիճակներում, h-ն՝ Պլանկի հաստատունն է, -ն ճառագայթման հաճախականությունը:

Եթե $E_{վ.} > E_{ս.}$, տեղի է ունենում էներգիայի կլանում, որը համապատասխանում է կլանման լուսապատկերին (սպեկտր): Իսկ եթե $E_{ս.} > E_{վ.}$, ապա տեղի է ունենում էներգիայի ճառագայթում, որը համապատասխանում է ճառագայթման լուսապատկերին:

Որպես կանոն, էլեկտրամագնիսական ճառագայթումը բնութագրվում է ալիքային պարամետրերով, որոնք արտահայտվում են ալիքի երկարությամբ (λ-նմ) կամ տատանման հաճախականությամբ (υ-սմ$^{-1}$) և միմյանց հետ կապված են հավասարումով՝ = $C^{υ}$, որտեղ C-ն լույսի արագությունն է:

Կառուցվածքային հետազոտությունների համար լայնորեն կիրառվում են եղանակներ, որոնց հիմքում ընկած են աբսորբցիան, ճառագայթակլանումը, մագնիսական դաշտի, ռենտգենյան ճառագայթակլանման ու դիֆրակցիայի երևույթների օգտագործումը:

Լուսապատկերում (սպեկտրասկոպիա) ՈՒՄ- (ուլտրա-մանուշակագույն) և լուսակի տեսանելի մարզում: Եղանակը հիմնված է 200-800 նմ մարզում էլեկտրոնային կլանման լուսակների օգտագործման վրա: Այդ մարզում չեն կլանում ալկանները և դրանց ածանցյալ սպիրտները, եթերներն ու ամինները: 200-250 նմ մարզում տեղավորվում է ալկիլքլորիդների, սահմանային կարբոնաթթուների և դրանց ածանցյալների կլանման շերտի մի մասը: 200 նմ-ից բարձր մարզերում բնորոշ կլանումներ են առաջացնում զուգորդված կապերով արոմատիկ և ալիֆատիկ միացությունները, որոշ հալոգենածանցյալներ: Եթե ՈՒՖ- լուսակում 300 նմ-ից կարճ ալիքների դեպքում կան մեկ կամ մի քանի կլանման շերտեր, ապա միացությունը պարունակում է երկու կամ երեք զուգորդված կապեր: Երբ բազմաշերտային լուսակը տարածվում է դեպի տեսանելի մարզը, կարելի է ենթադրել մոլեկուլում երեքից ավելի զուգորդված կապեր պարունակող բազմացիկլ արոմատիկ քրոմոֆորների կամ համակարգերի առկայության մասին:

ՈՒՄ- լուսակները, կախված մոլեկուլում այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբերի առկայությունից, տարբերվում են ոչ միայն կլանման մաքսիմումի դիրքով, այլև կլանման ուժգնությամբ: Զուգորդված կապերով միացությունները կլանման շերտերի ամենամեծ ուժգնությունը ($\lg\varepsilon \geq 4$) ունեն 200 նմ-ից բարձր մարզում: 250-300 նմ մարզում կլանումներ առաջացնում են բենզոլի ածանցյալները, ամենացածր ուժգնությունն ունեն C=O, C=S, NO_2, NO, N=N, C=N խմբավորումներ պարունակող միացությունները:

ՈՒՄ- լուսակների կլանման բնույթի և ուժգնության վրա մեծ ազդեցություն են թողնում քրոմոֆորների փոխադարձ դասավորվածությունը:

Բացի տեսանելի (400-800 նմ) և ուլտրամանուշակագույն (200-400 նմ) մարզերի սպեկտրալուսաչափից, կառուցվածքային հետազոտությունների համար կարևոր տեղեկություն կարող է տալ վակուումային սպեկտրալուսաչափության մարզը (100-200 նմ): ՈՒՄ- լուսապատկերումով մոլեկուլի քիմիական կառույցի ուսումնասիրման ժամանակ համեմատում են հետազոտվող նյութի և հաստատված կառույց ունեցող նյութի լուսակները: Համեմատվում են 200-800 նմ մարզում հանված լուսակլանման կորերը, որպես տիպար (մոդել) ընտրելով այն միացությունները, որոնք ունեն նմանօրինակ քրոմոֆորներ և զուգորդված համակարգեր: Հատկապես կարևոր տեղեկություններ կարելի է ստանալ կրկնակի կապերի համակարգ ունեցող քիմիական միացությունների քիմիական կառույցի ուսումնասիրման ժամանակ:

ՈՒՄ- լուսապատկերով կարելի է տարբերել ցիս- և տրանս- իզոմերները, տեղեկություններ ստանալ օրթո- տեղակալված արոմատիկ, կարբոնիլ խումբ պարունակող, զուգորդված կրկնակի կապերով և այլ միացությունների կառուցվածքի մասին: Ուսումնասիրելով բազմաթիվ միացությունների ՈՒՄ- լուսակները՝ սահմանված են կլանման մաքսիմումի դիրքի վրա տարբեր քրոմոֆորների ազդեցության հիմնական կանոնները:

ԻԿ-(ինֆրակարմիր) լուսապատկերում: Ինֆրակարմիր ճառագայթման (10^{-4} - 10^{-2} սմ) կլանումը մոլեկուլի կողմից հանգեցնում է դրա տատանողական և մասամբ պտուտական վիճակի փոփոխությունների, որոնք արտացոլվում են ԻԿ - լուսակներում:

ԻԿ-լուսապատկերումը ավելի շատ տեղեկություններ է տալիս մոլեկուլում այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբերի առկայության, դրանց կապերի մասին, քան ՈՒՄ-լուսակները: Այն հնարավորություն է տալիս դատելու նյութի ամբողջական կառույցի, ինչպես նաև լուծելիության, դիսոցման, սոլվոլիզի ժամանակ մոլեկուլում տեղի ունեցող փոփոխությունների մասին:

ԻԿ-լուսակներում օրգանական բազմատոմանի մոլեկուլների վարքը հիմնականում բնութագրվում է դրանց առանձին խմբերի կլանումով, որոնցից յուրաքանչյուրին համապատասխանում է կլանման որոշակի մարզ: Քանի որ մոլեկուլի մնացած մասը կլանման հաճախականության վրա քիչ է ազդում, ապա միևնույն ֆունկցիոնալ խմբեր ունեցող տարբեր կառուցվածքի նյութերը բնութագրվում են կլանման միատեսակ մարզերով, որոնք կոչվում են ***բնութագրիչ կամ խմբակային***: Այդ բնութագրիչ լարվածակետերով կարելի է նախապես որոշել ֆունկցիոնալ խմբերի տեսակը: ԻԿ-լուսակի 3600-2300 սմ$^{-1}$ հաճախականության մարզը համապատասխանում է O-H, N-H, P-H, C-H խմբերի վալենտական տատանումներին: 2300-1900սմ-1 հաճախականության մարզում դիտարկվում են եռակի կապերի (C≡C, C≡N) և կումուլացված կրկնակի կապերի վալենտական տատանումները: 1700-1400սմ$^{-1}$ մարզում բաշխվում են C=C, C=O, C=N, N=O կրկնակի կապերի վալենտական տատանումները, ինչպես նաև N-H կապի դեֆորմացիոն տատանումների կլանման լարվածակետերը: Նշված երեք մարզերը ԻԿ-լուսակի կլանման լարվածակետերի համեմատման միջոցով ամենից շատ են կիրառվում ֆունկցիոնալ խմբի նախնական որոշման համար: Յուրաքանչյուր ատոմական խումբ բնութագրվում է որոշակի երկարության ալիքի կլանումով: Ելնելով դրանից, ըստ ԻԿ-լուսակի, կարելի է դատել ինչպես ածխածնային կմախքի, այնպես էլ մոլեկուլում այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբի առկայության մասին:

Կլանման բնույթի վրա ազդում են այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են նմուշի ագրեգատային վիճակը, ջրածնական կապերի առկայությունը, բազմաբյուրեղական (պոլիմորֆ) կառուցվածքը, լուծիչի բևեռացվածությունը և այլն:

ԻԿ-լուսակների միջոցով քիմիական կառուցվածքի բացահայտման ժամանակ օգտվում են համահարաբերակցական (կորելյացիոն) քարտեզներից:

ԻԿ-լուսակների բնութագրիչ հաճախականությամբ կարելի է որոշակի եզրակացության գալ հետազոտվող միացությունում համապատասխան խմբերի բացակայության մասին: ԻԻԿ-լուսապատկերման արդյունքները անհրաժեշտ է հաստատել ֆիզիկա-քիմիական կամ քիմիական եղանակներով:

Կոմբինացիոն ցրվածության լուսակները (ԿՑԼ- հԽՀ) էությամբ տարբերվելով ԻԿ-լուսակներից, կարող են տալ լրացուցիչ տեղեկություններ: C=C և C≡C կապերը ԻԿ-լուսակներում օժտված են շատ թույլ, իսկ ԿՑ-լուսակներում՝ ինտենսիվ կլանումով: ԿՑ-լուսապատկերման ժամանակ որպես լուծիչ կարելի է օգտագործել սպիրտ ու ջուր, քանի որ OH խմբի տատանումները նեղ և թույլ գծեր են: ԿՑ- և ԻԿ-լուսակները փոխադարձաբար լրացնում են միմյանց:

Միկրոալիքային լուսապատկերումը կիրառվում է դիպոլի էլեկտրական մոմենտի, ատոմների միջուկների հեռավորության, մոլեկուլում կապերի միջև ընկած անկյունների որոշման համար: Միկրոալիքային լուսակի մարզը ընկած է ԻԿ- մարզի և ռադիոհաճախականության արանքում: Միկրոալիքային ճառագայթումը (10^{-1} - 10 սմ) տեղի է ունենում գազային ֆազում մոլեկուլի պտուտական էներգիայի կամ բյուրեղավանդակային ատոմների տատանումների փոփոխման պատճառով: Միկրոալիքային լուսակները, ի տարբերություն մյուս լուսակների, խմբակային հաճախականություններ չեն պարունակում, քանի որ պայմանավորված են ոչ թե մոլեկուլի կառուցվածքային յուրահատկություններով, այլ իներցիայի մոմենտներով: Եղանակը հնարավորություն է տալիս ստանալ յուրահատուկ լուսակներ և միմյանցից զանազանել քիմիապես նման կառուցվածքով - նյութերը:

Մագնիսական դաշտի օգտագործումը: Ռադիոալիքների (100 սմ-ից բարձր) կլանումը առաջացնում է միջուկների ու էլեկտրոնների սպինների էներգետիկ վիճակների փոփոխություն, կախված դրանց էներգետիկ և մագնիսական հատկություններից: Այս երևույթների վրա են հիմնված միջուկամագնիսական ռեզոնանսի (ՄՄՌ), պրոտոնա-մագնիսական ռեզոնանսի (ՊՄՌ), էլեկտրոնային պարամագնիսական ռեզոնանսի (ԷՊՌ), միջուկա-կվադրուպոլային ռեզոնանսի (ՄԿՌ) եղանակները, մասս-լուսապատկերումը:

Մասս-լուսապատկերումը ամենահեռանկարային եղանակներից է, որը հնարավորություն է տալիս որոշել իոնի, իոնացված մոլեկուլների կամ մոլեկուլների բեկորների զանգվածը ըստ մագնիսական ու էլեկտրական դաշտերում դրանց շեղման կամ ըստ կինետիկ էներգիայի: Օրգանական մոլեկուլի իոնացումը տեղի է ունենում մոլեկուլի ու էլեկտրոնների բախման հետևանքով: Իոնացումը հաճախ իրագործում են էլեկտրոնային փնջի միջոցով: Մոլեկուլը կորցնում է կամ ձեռք է բերում էլեկտրոն և վերածվում է համապատասխանորեն դրական կամ բացասական իոն-ռադիկալի: Դրական իոն-ռադիկալը կոչվում է մոլեկուլային իոն: Էլեկտրոնային փնջի բավարար էներգիայի դեպքում տեղի է ունենում մոլեկուլային իոնի հետագա փլուզում դրական իոնների և բեկոր-ռադիկալների: Այսինքն մոլեկուլի իոնացումից առաջանում են մեծ թվով բեկոր-ռադիկալներ: Լուսակում մոլեկուլային իոնի լարվածության բարձրակետը հայտնվում է, երբ էլեկտրոնների էներգիան համապատասխանում է հետազոտվող մոլեկուլի իոնացման պոտենցիալին (8 - 15 v): Իսկ 70 v էներգիայով օժտված էլեկտրոնների դեպքում մոլեկուլային իոնը մասամբ մասնատվում է բեկորների: Մասս-լուսակներում լարվածության բարձրակետերի ինտենսիվությունը համեմատական է տվյալ տեսակի իոնների քանակին: Առանձին բեկորների գծերից բաղկացած մասս-լուսակները հարաբերակցում են իոնների վերածվող հայտնի մոլեկուլների լուսակների հետ:

Մասս-լուսապատկերաչափությունը հնարավորություն է տալիս որոշելու հետազոտվող միացության մոլեկուլի զանգվածը, դրա ամբողջական ֆորմուլը և քիմիական կառույցը: Իոնի զանգվածի հարաբերությունը տվյալ տեսակի իոնի տարրական լիցքի մեծությանը կոչվում է զանգվածային թիվ, որը համապատասխանում է բեկորի զանգվածին, քանի որ լիցքը սովորաբար հավասար է±1:

Ելնելով զանգվածային թվից, մոլեկուլային իոնի և բեկոր-իոնների լարվածակետերի ուժգնությունից, տեղեկություններ են ստացվում հետազոտվող միացության բաղադրության մասին: Միացության կառույցը բացահայտվում է բեկոր-իոնների լարվածակետերի ուսումնասիրմամբ: Մոլեկուլային իոնում կապերի խզման հավանականությունը և հետևաբար լարվածակետերի ուժգնությունը կախված է կապի էներգիայից: C-C կապերը ավելի հեշտ են խզվում, քան C=C կամ C-H կապերը: Որոշ դեպքում բեկորացումը հանգեցնում է H_2O, CO, CO_2, NH_3, H_2S, R-OH և այլ չեզոք մոլեկուլների, որոնք լինելով շատ թեթև դուրս են գալիս լուսակի սկզբնական մասում (փոքր մոլեկուլային զանգվածների մասում):

Մոլեկուլային իոնի մասնատման սկզբնական շրջանում առաջացած մեծ զանգվածային թիվ ունեցող բեկորները կարևոր տեղեկություն են տալիս նյութի քիմիական կառուցվածքի մասին: Վերջում երևում է մոլեկուլային լարվածակետը, որով ճշտորեն որոշվում է մոլեկուլի զանգվածը: Մասս-լուսապատկերման կարևոր առավելությունը լայն տեղեկատվությունն ու բարձր զգայունությունն է: Մասս-լուսակների ստացման համար բավական են նյութի չնչին քանակներ (նույնիսկ նանոգրամներ), որը թույլ է տալիս եղանակը կիրառել կենսաբանական միջավայրում գտնվող նյութերի որոշման համար, ինչպես նաև մասս-լուսապատկերումը զուգակցել քրոմատագրության տարբեր տեսակների հետ:

Ռենտգենյան ճառագայթների կլանման ու դիֆրակցիայի վրա են հիմնված ***ռենտգենյան աբսորբցիոն լուսապատկերումը և ռենտգենյան դիֆրակցիոն վերլուծությունը:***

3.3.4. Նյութի քիմիական կառույցի հաստատումը

Մի քանի եղանակների տվյալների ամբողջական կիրառումով եզրահանգումներ են արվում նյութի քիմիական կառույցի վերաբերյալ: Այսպիսի մոտեցումը ապահովում է հետազոտման արդյունքների բարձր ճշտությունը: Մոլեկուլի ֆորմուլը բացահայտելու համար կիրառում են տարրային ու իզոտոպային հետազոտություն, իսկ մոլեկուլի զանգվածի որոշման տարբեր ֆիզիկական (էբուլասկոպիա, կրիասկոպիա, գազաչափություն, իզոթերմ թորում) կամ ֆիզիկաքիմիական (մասս-լուսապատկերաչափություն, ռենտգենյան ճառագայթման դիֆրակցիա) եղանակներ:

Քիմիական եղանակները թույլ են տալիս ճանաչել և քանակապես որոշել շարժուն ջրածինը, կրկնակի կապերի ու մի շարք ֆունկցիոնալ խմբերի առկայությունը: Հետագայում այս արդյունքները հաստատվում են ԻԿ-լուսապատկերմամբ, որը թույլ է տալիս ավելի ճշգրիտ եզրահանգումներ անել այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբերի առկայության կամ բացակայության մասին: ՈՒՄ-լուսապատկերումով բացահայտվում է քրոմոֆորի տեսակը (եթե մոլեկուլում չկան չհագեցած կապեր), հաստատվում է ցիս-, տրանս- և այլ տեսակի իզոմերների առկայությունը: ՈՒՄ-լուսակում կլանման բնույթը և ուժգնությունը օգնում են գաղափար կազմել հետազոտվող միացության դասի մասին: ՄՄՌ-, ԷՊՌ-, ՄԿՌ-, մասս- լուսակների և ռենտգենյան դիֆրակցիոն հետազոտման արդյունքների հիման վրա կարելի է եզրակացնել մոլեկուլում ատոմների և ֆունկցիոնալ խմբերի փոխադարձ կապերի առկայության մասին:

Նյութի քիմիական կառույցը համարվում է վերջնականորեն ապացուցված, երբ բոլոր եղանակներով հանգում են միևնույն արդյունքներին: Սահմանված կառուցվածքի վերջնական հաստատումը կատարվում է հետազոտվող միացության հանդիպական քիմիական համադրությամբ և նույն եղանակների օգնությամբ ստացված նյութի համեմատական գնահատումով:

ԳԼՈՒԽ 4. ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՈՐԱԿԻ ՎԵՐԱՀՍԿՈՂՈՒԹՅԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ ՀՀ-ՈՒՄ

4.1. ՀՀ ԱՆ առընթեր Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոնը (ԴԲՏՓԿ)

ՀՀ ԱՆ առընթեր ԴԲՏՓԿ-ը ստեղծվել է 1992 թ. ՀՀ ԱՆ կողմից ակադ. Է. Ս. Գաբրիելյանի ղեկավարությամբ: Այն պետական կառույց է, և պատասխանատու է ՀՀ տարածքում հայրենական ու արտասահմանյան դեղագործական, օծանելիքադեղարարական և բժշկատեխնիկական արտադրանքների (դեղարտադրանք) թույլտվության, գրանցման, կիրառման, դրանց որակի նկատմամբ վերահսկողության և դեղորայքային քաղաքականության մշակման համար:

ԴԲՏՓԿ-ը իրականացնում է դեղարտադրանքի կողմնակի ռեակցիաների հաշվառումը, վերլուծությունը, արտադրող, բաշխող ու իրացնող կազմակերպությունների տեսչական ստուգումը, նշված արտադրանքների արտադրության կազմակերպումը, դրանց պահման պայմանների ու որակի նկատմամբ չափորոշիչ (նորմատիվային) պահանջների իրականացման վերահսկումը, իրավաբանական հիմունքների մշակումը, որոնք կանոնակարգում են դեղարտադրանքի թույլտվության, արտադրության, պահման, իրացման, ներմուծման ու արտահանման ընթացքում որակի երաշխավորումը, դրանց մասին տեղեկատվության կուտակումը և վերլուծությունը:

ՀՀ ԱՆ ԴԲՏՓԿ-ը իրականացնում է նոր դեղերի մինչկլինիկական փորձարկումները, որոշում կլինիկական փորձարկումների իրագործման նպատակահարմարությունը, դրանց կազմակերպումն ու համապատասխան հրահանգների կազմումը, ժամկետները, արդյունքների գնահատումը, հայրենական ու թույլատրված արտասահմանյան արտադրանքների որակը որոշող *չափորոշող վերլուծական փաստաթղթերի* (ՉՎՓ) և արտադրանքի անվանման հաստատումը:

ԴԲՏՓԿ-ը բուժամիջոցների կլինիկական փորձարկումների մասին որոշումը կայացնում է այն դեպքում, երբ առկա են՝

1. բուժամիջոցների անվտանգության և արդյունավետության նախակլինիկական ուսումնասիրությունների արդյունքները և դեղերի կլինիկական գնահատման կանոնները՝ հաստատված ԱՆ ԴԲՏՓԿ-ի կողմից:

2. Համոզիչ տվյալներ այն մասին, որ դեղի օգտագործման դեպքում հնարավոր կողմնակի ազդեցությունը արդյունավետությունից ավելի փոքր է:

Կլինիկական փորձարկումներն անց են կացվում ՀՀ ԱՆ էթիկայի հանձնախմբի նախնական համաձայնությամբ: էթիկայի հանձնախումբը տալիս է փորձարկումների ծրագրի բարոյաէթիկական գնահատականը, ռիսկի և արդյունավետության հարաբերակցությունը:

էթիկայի հանձնախմբում ընդգրկվում են բժիշկներ, դեղագետներ, դեղաբաններ, հասարակական գործիչներ, իրավաբաններ:

Կլինիկական փորձարկումները կատարվում են այդ նպատակով ընտրված մասնագիտացված բուժկանխարգելիչ հիմնարկների բազայի վրա և կարող են ընդհատվել ԴԲՏՓԿ-ի կողմից, եթե խախտվում են փորձարկումների պայմանները, էթիկական սկզբունքները:

Նախապես չափահասների վրա փորձարկելուց հետո անչափահասների վրա փորձարկումը պետք է կատարվի ծնողների կամ խնամակալների գրավոր համաձայնությամբ: Փորձարկումների ընթացքում անսովոր ռեակցիաների, բուժվողի առողջությանը կամ կյանքին սպառնացող վտանգ առաջանալու դեպքում կլինիկական փորձարկումների ղեկավարը պարտավոր է ընդհատել փորձարկումները և այդ մասին տեղեկացնել ԴԲՏՓԿ-ին:

ԴԲՏՓԿ-ը մշակում և կատարելագործում է դեղերի մասին ՀՀ օրենսդրության հիմունքները և ներկայացնում ՀՀ ԳԽ քննարկման:

Դեղերը ՀՀ-ում գրանցելու համար արտադրող ձեռնարկությունը կամ ֆիրման դեղի վերաբերյալ բոլոր փաստաթղթերը ներկայացնում է ԴԲՏՓԿ-ի գրանցման բաժին, որտեղ դեղերի նմուշները ենթարկվում են մանրակրկիտ վերլուծման, համաձայն ներկայացված ՉՎՓ-ի: Դրական արդյունքի դեպքում փաստաթղթերը հաջորդաբար քննարկվում են ԴԲՏՓԿ-ի Դեղաբանական ու Ֆարմակոպեական խորհուրդներում: Դեղաբանական խորհուրդը (ԴԽ) քննարկում է նոր դեղերը կիրառելու և հնացած ու ցածրարդյունավետ դեղերը բժշկական պրակտիկայից հանելու նպատակահարմարությունը: Առանց այս խորհրդի գիտության ոչ մի դեղ չի կարող արտադրվել կամ կիրառվել ՀՀ-ում:

Ֆարմակոպեական խորհուրդը (ՖԽ) լուծում է դեղերի ստանդարտավորման հարցերը, կազմում ապագա ՀՀ Պետական ֆարմակոպեան և դրա հավելումները, հաստատում է դեղերի ՉՎՓ-երը: ՖԽ-ը իրագործում է դեղերի պատրաստման

ու դրանց որակի հսկման եղանակների ստանդարտավորումը, սահմանում դրանց պիտանելիության ժամկետները, պահման պայմանները, փաթեթավորման ձևերը, պատրաստում է ՀՀ Պետական դեղամատյանը (rejestr-լեհ.): Այդ գործում ՖԽ-ը կարող է ընդգրկել մասնագետներ ու գիտնականներ զանազան բնագավառներից:

Դեղաբանական և Ֆարմակոպեական խորհուրդների կողմից երաշխավորված փաստաթղթերը հաստատվում են ԴԲՏՓԿ-ի Գլխավոր տնօրենի կողմից, որից հետո տվյալ դեղաձևի տվյալ դեղաքանակը ստանում է արտոնագիր ՀՀ ներմուծվելու, իրացվելու համար և գրանցվում է ՀՀ Պետական դեղամատյանում:

Արտոնագրի տերը պարտավոր է դեղի անվնասության ու արդյունավետության, դեղաբանական հատկությունների վերաբերյալ հայտնաբերած նոր տվյալները անհապաղ հայտնել ԴԲՏՓԿ-ը:

Նախկինում կիրառման թույլտվություն ունեցող դեղը ենթակա է նոր գրանցման, եթե փոխվել է դրա անվանումը, բաղադրությունը կամ դրանում հայտնաբերված են նոր հատկություններ, օգտագործման նոր ցուցումներ, այլ փոփոխություններ:

ՀՀ-ում դեղերի գրանցումը ուժի մեջ է 5 տարի, արտասահմանյան դեղերինը՝ 10 տարի: Նշված ժամկետները լրանալուց հետո դեղագործական արտադրանքը ենթակա է վերագրանցման (մանրամասները տես «ՀՀ դեղերի մասին օրենքում»):

ԴԲՏՓԿ-ի իրավասության տակ է գտնվում հզոր վերլուծական լաբորատորիա, որտեղ դեղերի ու սննդի որակի հսկման հետ միաժամանակ իրականացվելու են գիտական աշխատանքներ: Լաբորատորիայի լայն հնարավորություններն ու ընդգրկված երիտասարդ ու գիտակ մասնագետները թույլ են տալիս ենթադրելու, որ ապագայում այդ լաբորատորիան կդառնա գիտական մտքի կենտրոններից մեկը Հայաստանում:

1995 թ. հոկտեմբերին ԱՀԿ-ի ներկայացուցիչների հետ համատեղ խորհրդակցությունում ընդունվեց ՀՀ Ազգային դեղային քաղաքականության մասին փաստաթուղթը:

<u>4.1.1. Չափորոշող-վերլուծական փաստաթղթերի (ՉՎՓ) մշակման կարգը և բովանդակությունը</u>

ՉՏՓ-ում ներկայացվում են պահանջներ դեղորայքի (դեղանյութ, դեղաձև) որակի վերաբերյալ: Նկատի ունենալով դեղերի որակի նկատմամբ պահանջների աճը, ՉՏՓ-ը պարբերաբար վերանայվում են, □իտության ու տեխնիկայի նվա-

ճումների հիման վրա դեղերի փորձարկման եղանակները կատարելա□ործելու նպատակով:

Համաձայն 42-1-71-ի, որը դեռևս □ործում է ՀՀ-ում, անհատական քիմիական միացություն ներկայացնող դեղանյութերի ՖՀ-ը (կամ ԺՖՀ) պետք է ունենան հետևյալ կառուցվածքը՝

1. *ՖՀ-ի վերնա□ում տրվում է պատրաստուկի հայերեն, լատիներեն, ինտերնացիոնալ և քիմիական անվանումները (դեղաբույսերի դեպքում պահպանվում է նաև ռուսական անվանումը), հոմանիշները:*
2. *Պատրաստուկի կառուցվածքային ֆորմուլը, էմպիրիկ ֆորմուլը և մոլեկուլի զան□վածը:*
3. *«Նկարա□ություն». պատրաստուկի արտաքին տեսքը՝ փոշի, ամորֆ կամ - բյուրեղական, հեղուկ, □ույնը, հոտը, ինչպես նաև հնարավոր փոփոխությունները օդի և լույսի ազդեցությունից: Այս բաժնում նշվում է նաև պատրաստուկի համը, եթե այն բնորոշ է՝ քաղցր, դառը, աղային, տտիպ, սուր, այրող, մետաղական, սառեցնող (Ա խմբի պատրաստուկների համար այն չի պահանջվում):*
4. *«Լուծելիությունը». պատր-ի լուծելիությունը ջրում, սպիրտում, եթերում, քլորոֆորմում (տես աղյ. 5.1):*
5. *«Իսկությունը». նկարա□րվում են տվյալ պատր-ի համար ամենաբնորոշ ռեակցիաները, նշելով, թե որ ֆունկցիոնալ խմբին կամ միացությանն են դրանք վերաբերում:*
6. *Հալման (եռման, պնդացման) ջերմաստիճանները, խտությունը, տեսակարար պտտումը, կլանման տեսակարար ցուցիչը, բեկման ցուցիչը և այլ ֆիզիկական հաստատուններ:*
7. *Հաջորդ բաժիններում արտացոլվում է պատրաստուկի որակը:*
   - *Որոշակի խտության լուծույթների թափանցիկությունն ու □ույնը համեմատվում են պղտոր ու □ունավոր էտալոնների հետ (նշվում է էտալոնը, ՊՖ XI, 1, 194, 198):*
   - *Թթվայնության ու հիմնայնության սահմանը որոշվում է ինդիկատորների օ□նությամբ 0,01 - 0,1 ն-ոց թթուների կամ հիմքերի լուծույթներով: pH-ը ստու□վում է պոտենցաչափական կամ □ունաչափական եղանակներով:*
   - *Յուրատեսակ խառնուրդների հայտնաբերումը: Մանրամասն նշվում են այն միացությունների հայտնաբերման կամ թույլատրելի սահմանների որոշման եղանակները, որոնք կարող են արտադրության կամ պահման ընթացքում աղտոտել պատր-ը:*

- Որ□անական խառնուրդները հայտնաբերելու համար պատր-ից ու խիտ ծծմբական թթվից ստացված լուծույթի □ույնը համեմատում են նշված □ունավոր էտալոնի հետ:
- Նշվում են քլորիդների, սուլֆատների և այլ անիոնների որոշման ձևերը և դրանց թույլատրելի սահմանները:

8. Զան□վածի կորուստը չորացնելիս. ստու□վում է ջրի պարունակությունը ըստ Ֆիշերի կամ թորումով (ՊՖ, XI, 1, 176, 177):

9. «Սուլֆատային մոխիրը և ծանր մետաղները»:

10. «Զառիկի հայտնաբերումը և թույլատրելի սահմանները»:

11. «Պիրո□ենության որոշումը: Հիստամինային ազդեցությամբ նյութերի առկայության ստու□ումը:

12. Մանրէազերծվածությունը բոլոր դեղաձևերի (բացի ներարկվող) համար:

13. Վարակազերծվածությունը (стерильность) ներարկվող դեղաձևերի համար:

14. Քանակական վերլուծությունը կատարվում է առաջարկված եղանակով:

15. «Փաթեթավորումը»: Փաթեթավորման ձևը, փաթեթանյութը, դեղամանը (ապակի, թուղթ, մետաղ, պլաստմասսա):

16. «Պիտակավորումը»: Կիրառման ժամանակ անվտան□ությունը (կրակա- և պայթյունավտան□ավորությունը) ապահովող պահանջները, տեղափոխման, պահման ժամանակ անհրաժեշտ պայմանները:

17. «Պահումը»: Նշվում են պահելու այնպիսի պայմաններ, որ կանխվի պատր-ի որակի փոփոխությունները: Հատուկ պահանջներ են առաջադրվում թունավոր (Ա և Բ ցուցակին պատկանող դեղեր), կրակավտան□, պայթյունավտան□ կամ սահմանափակ պիտանելիության ժամկետ ունեցող պատր-ի նկատմամբ:

18. «Պիտանիության ժամկետը»: Այն ժամանակը, որի ընթացքում պատր-ը լիովին բավարարում է ֆարմակոպեայի պահանջներին, եթե պատր-ի պահելու և տեղափոխելու պայմանները չեն խախտվում:

19. Պատր-ի հիմնական դեղաբանական ազդեցությունը կամ դեղաբանական դասը:

Նույնանման պահանջներ են առաջադրվում նաև դեղաբանական հումքի և այլ դեղամիջոցների նկատմամբ: Այն դեղերը, որոնք ունեն ՀՏՓ և կիրառման ժամանակ աչքի են ընկնում բարձր թերապևտիկ ազդեցությամբ ու որակական ցուցանիշերով, ընդ□րկվում են ՊՖ-ի հերթական հրատարակությունում:

Սա է պահանջների մաքսիմալ քանակը:

4.2. Վերլուծական հետազոտությունների դերը նոր դեղերի ստեղծման ընթացքում

Նոր դեղերի ստեղծման բոլոր փուլերում կարևոր դեր է խաղում վերլուծությունը: Հնարավոր դեղի ստացման փուլում անհրաժեշտ է կատարել նոր միացության տարրային, քիմիական ու ֆիզիկաքիմիական վերլուծություն՝ ֆունկցիոնալ խմբերի հայտնաբերման համար: Վերլուծական հետազոտությունների արդյունքներով բացահայտվում է նյութի կառույցը: Լաբորատոր պայմաններում նոր դեղանյութերի համադրության տեխնոլոգիական պայմանակարգի (ռեժիմ) մշակման փուլում վերլուծողի խնդիրը նախնական հումքի և համադրության միջանկյալ արգասիքների վերլուծման եղանակների մշակումն է, եթե չկան տեխնիկական պայմաններ կամ այլ չափորոշիչ-տեխնիկական փաստաթղթեր (ՉՏՓ): Այս հետազոտությունները հիմք են ծառայում դեղանյութերի ինչպես փորձնական, - այնպես էլ սերիական արտադրության տեխնոլոգիական ընթացքի և արտադրության կանոնակարգի (ռեգլամենտ) մշակման համար:

Վերլուծական հետազոտության հաջորդ շատ կարևոր փուլը դեղանյութերի համար ՉՏՓ-ի մշակումն է:

Այստեղ ևս սերտ միահյուսված են համադրությունը և վերլուծությունը: Դեղանյութի ճանաչման, բարձրորակության, քանակական որոշման գնահատության չափանիշերի սահմանումը իրականացվում է ֆիզիկական, քիմիական ու ֆիզիկաքիմիական եղանակների օգտագործման հիման վրա: Այս աշխատանքների կատարման ժամանակ անհրաժեշտ է, որ որակի գնահատումը իրականացվի ըստ դեղանյութի մոլեկուլի դեղաբանական ակտիվ մասի: Շատ կարևոր է նաև ՉՏՓ-ում նախատեսել խառնուրդների թույլատրելի սահմանները, որոնք կարող են ազդել դեղանյութի դեղաբանական ակտիվության վրա:

Վերլուծական եղանակների կիրառման հիման վրա սահմանվում է բաղադրամասերի ամենաարդյունավետ բաղադրությունը, դեղաձևի կայունությունը, դրա պահման ժամկետները: Դեղաձևի կենսադեղագործական գնահատականը տրվում է զանազան քիմիական, ֆիզիկաքիմիական վերլուծական եղանակների հիման վրա: Ֆարմակակինետիկական հետազոտությունները կարելի է իրականացնել միայն կենսաբանական հեղուկներում (արյուն, մեզ) պատրաստուկի վերլուծման եղանակների մշակումից հետո: Ահա թե ինչու նոր դեղերի հետազոտման ժամանակ գնալով ավելի լայն զարգացում է ստանում կենսադեղագործական վերլուծությունը:

Առաջնորդվելով ՉՏՓ-ով, դեղագործը իրականացնում է հետևողական վերահսկողություն դեղերի որակի նկատմամբ ինչպես արտադրության ընթացքում, այնպես էլ դեղերը դեղատնային պահեստներ և դեղատներ ընդունելիս:

4.3. Բուժամիջոցների ստանդարտացումը

Երկրում արտադրվող բոլոր ապրանքները պետք է բավարարեն հատուկ փաստաթղթերում շարադրված համապատասխան պահանջների: Ըստ արտադրանքի ձևի, այդ փաստաթղթերը կոչվում են ստանդարտային կամ տեխնիկական պայմաններ:

Դեղամիջոցների որակի ճշմարտացի գնահատականը հնարավոր է տալ միայն այն դեպքում, երբ այդ նպատակի համար օգտվել են վերլուծման բավականին զգայուն և ճշգրիտ եղանակներից: Անհրաժեշտ է նաև, որ այդ եղանակների կիրառումը տարբեր լաբորատորիաներում հանգեցնի նույնանման արդյունքների: Այլ կերպ ասած, անհրաժեշտ է դեղերի որակի գնահատման եղանակների ստանդարտացում: Դեղերի որակի վերահսկման ժամանակ միևնույն պայմանների ճշգրիտ պահպանումը հնարավոր է վերլուծման ժամանակ կիրառվող ռեակտիվների լուծույթների, բարձրաստիճան մաքրությամբ լուծիչների պատրաստման եղանակների ստանդարտացումով, ջերմաստիճանային կանոնակարգի (ռեժիմ), միջավայրի pH-ի և այլ պայմանների պահպանումով: Այդ պատճառով ՊՖ-ում բերված է ռեակտիվների լուծույթների, ինդիկատորների պատրաստման եղանակների նկարագրությունը, իսկ համապատասխան ՖՀ, ԺՖՀ-ներում մանրամասն շարադրված են վերլուծման պայմանները:

Շատ կարևոր է դեղագործական վերլուծությունում կիրառվող սարքավորումների ստանդարտացումը, ֆիզիկական ու ֆիզիկաքիմիական հաստատունների չափումների և հաշվարկների, կալիբրային կորագծեր կառուցելու ժամանակ նույնանման պայմանների խստագույն պահպանումը:

Բժշկական պրակտիկայում բարձր դեղաբանական ակտիվությամբ օժտված նոր միացությունների լայն ներդրման պայմաններում էական նշանակություն է ստանում դեղերի ստանդարտացումը և դրանց որակի վերահսկումը: Դեղերի որակի գնահատման տեսակետից դեղագործական վերլուծության մեջ աստիճանաբար ընդարձակվում է գործիքային ֆիզիկաքիմիական ժամանակակից եղանակների օգտագործումը, որը փաստորեն փորձարկվող նմուշի և հատուկ նյութի՝ էտալոնի համեմատական բնութագիրն է:

էտալոնների քիմիական բաղադրությունը և ֆիզիկական հատկությունները պետք է աչքի ընկնեն բարձր կայունությամբ, որոշվեն անհրաժեշտ ճշտությամբ: Այդ նյութերը կոչվում են ստանդարտային նմուշներ կամ ստանդարտներ:

Դեղագործական պրակտիկայում ստանդարտային նմուշների ներմուծումը թույլ է տալիս՝

1. կիրառել նորագույն ֆիզիկաքիմիական և այլ եղանակներ,
2. ապահովել չափումների միասնությունը և վերարտադրությունը,
3. պարզեցնել և արագացնել չափումները,
4. բարձրացնել վերլուծման եղանակների ճշտությունն ու հուսալիությունը,
5. մշակել որակի վերահսկման ավտոմատ եղանակներ:

ԽՍՀՄ ՊՖ X-ում ստանդարտային նմուշները կիրառվում են լուսագունաչափական, ՈՒՄ- սպեկտրալուսաչափական, ԻԿ- սպեկտրաչափական, լուսածորաչափական, բևեռաչափական, քրոմատագրական վերլուծական եղանակների դեպքում: Ստանդարտային նմուշներ կարող են ծառայել հատուկ պատրաստված գերմաքուր միացությունները կամ ֆարմակոպեական մաքրությամբ նյութերը: Փորձարկվող նյութի քանակական հաշվարկի ժամանակ եթե չկան այլ ցուցումներ (կիսասինթետիկ պենիցիլիններում, ստերոիդների որոշ ֆոսֆորային էսթերներում հիմնական նյութի պարունակությունը տատանվում է 70-91%-ի սահմաններում), ապա ստանդարտային նմուշը ընդունվում է 100%: Ստանդարտային նմուշների համար գիտատեխնիկական փաստաթղթերը (ԳՏՓ) մշակվում և ներկայացվում են Դեղային տեսչության ֆարմակոպեական խորհուրդ:

Ստանդարտների ստացումը, գնահատումը, պահումը և բաշխումը պահանջում են բավականին նյութական միջոցներ: Այդ պատճառով ստանդարտային նմուշի անհրաժեշտությունը պետք է հիմնավորվի: Երբ պարզվեց, որ բենզիլպենիցիլինի կալիումական աղի էտալոնային պաշարները սպառվել են, Միջազգային առողջապահական կազմակերպության (ՄԱԿ) փորձագետների հանձնաժողովը հաշվի առնելով, որ այդ պատրաստուկը բավարար չափով կարող է բնութագրվել վերլուծման քիմիական ու ֆիզիկական եղանակներով, որոշեց վերացնել բենզիլպենիցիլինի կալիումական աղի միջազգային էտալոնային պատրաստուկը: Նույն փորձագետների կարծիքով (25-րդ զեկուցումը) մի շարք դեպքերում ստանդարտային նմուշների կիրառումը անհրաժեշտ է: Դա առաջին հերթին վերաբերում է դեղանյութերի ճանաչման նպատակով օգտագործվող նրբաշերտ քրոմատագրությանը, քանի որ նյութի տեղաշարժը ադսորբենտի վրայով զգալիորեն կախված է փորձի պայմաններից: Որոշ պայմաններ (ջերմաստիճան, շար-

ժական ֆազի բաղադրություն) հեշտ վերահսկվող են, սակայն ադսորբենտի շերտի ճշգրիտ հաստությունը, սորբենտում խոնավության պարունակությունը, խցիկի հագեցվածությունը անհրաժեշտ ճշտությամբ վերարտադրել հնարավոր չէ: ՄԱԿ-ի նույն փորձագետների կարծիքով կարելի է բացառել ստանդարտային նմուշների օգտագործումը ԻԿ- լուսապատկերումով նյութերի նույնությունը հաստատելիս:

Ստանդարտային նմուշները չափաբանական միջոցներ են՝ չափանիշ նյութի տեսքով, որոնք բնութագրում են փորձարկվող նյութի հատկությունները կամ բաղադրությունը: Այդ պատճառով էլ ստանդարտային նմուշների որակի և մաքրության վերաբերյալ պահանջները խիստ են: Բոլոր տիպի ստանդարտային նմուշների նկատմամբ ընդհանուր պահանջը կայունությունն է, այսինքն պիտանելիության ժամկետում դրա հատկությունների փոփոխությունը չպետք է գերազանցի թույլատրելի սահմանը: Ցանկացած էտալոն, որի միջոցով կատարվում են չափումներ, պետք է ավելի ճշգրիտ լինի, քան դրա միջոցով չափվող օբյեկտը:

Ներկայումս ստանդարտային նմուշները կիրառվում են նյութի նույնությունը հաստատելու և մաքրության աստիճանը որոշելու նպատակով: Եթե անհրաժեշտ է հին ստանդարտը փոխարինել նորով, ապա բավական է համեմատել դրանց ԻԿ- լուսակները: Եթե ստանդարտը նոր է և գոյություն չունեն համեմատելի նմուշներ, ապա ստանդարտի նույնացման համար անհրաժեշտ է օգտագործել որոշ վերլուծման եղանակներ, այդ թվում տարրայինը, ֆունկցիոնալը, ինչպես նաև ԻԿ- լուսապատկերումը, ՈՒՄ- և մասս-սպեկտրաչափությունը և այլն:

Դեղամիջոցների մաքրության աստիճանը քանակապես կարելի է բնութագրել յուրաքանչյուր բաղադրամասի ճշգրիտ խտությունը որոշելով (հաշվի առնելով բարձրագույն թույլատրելի պարունակությունը) կամ խառնուրդների գումարի հայտնաբերմամբ: Վերջին դեպքում որոշում են ֆիզիկական հատկությունների շեղման աստիճանը, համեմատելով «իդեալական» մաքուր նյութի համապատասխան հատկությունների հետ, եթե շեղման աստիճանի կախվածությունը բաղադրությունից հայտնի է: Եթե բաղադրության ստանդարտային նմուշները նախատեսված են վերլուծման մի եղանակի համար, դա չպետք է բացառի դրանց կիրառմանը այլ եղանակների համար:

Ստանդարտային նմուշի մաքրությունը գնահատելու համար լայնորեն օգտագործվում է ՈՒՄ- սպեկտրալուսաչափությունը, քանի որ այս եղանակը կիրառելի է միացության մեջ քրոմոֆորների առկայության դեպքում և հնարավորություն է տալիս հայտնաբերել խառնուրդները, որոնք զգալի չափով ազդում են կլանման ինտենսիվության վրա:

ԻԿ-լուսապատկերումով որոշվում է իզոմերների հարաբերությունը:

Ստանդարտային նմուշներում խառնուրդների հայտնաբերման ու բաժանման համար մեծ նշանակություն ունի քրոմատագրությունը՝ նրբաշերտը, գազ-հեղուկայինը, հեղուկայինը:

Էտալոնի մաքրությունը որոշելիս օգտակար է նաև կշռային վերլուծությունը, էլեկտրաֆորեզը, ատոմային ադսորբցիոն լուսապատկերումը, այրման եղանակները և այլն:

Ստանդարտային նմուշները պետք է պահպանվեն խոնավության, լույսի և թթվածնի ազդեցությունից: Ստանդարտային նմուշներին ուղեկցող փաստաթղթերում կամ պիտակի վրա ցանկալի է լինեն հետևյալ տեղեկությունները՝ նյութի անունը, արտադրող կազմակերպության հասցեն ու անվանումը, նյութի մոտավոր քանակը, սերիական համարը, պահման պայմանները, պիտանելիության ժամկետը, ցուցումներ կիրառման համար, բաղադրությունը:

ՄԱԿ-ը որոշում է ընդունել օձերի թույների ու հակաթույն շիճուկների կիրառման ու ստանդարտացման վերաբերյալ: Ամենավտանգավոր օձերից յոթի թույնը և հակաշիճուկները ստանդարտացված են:

Ստանդարտացումը դիտվում է որպես ոչ միայն տնտեսական, այլև քաղաքական կարևորագույն խնդիր հասարակական արտադրության կատարելագործման բնագավառում: ՉՏՓ-ը դառնում է ամեն տեսակի արտադրանքի որակի նկատմամբ հասարակական անհրաժեշտ պահանջների չափ: Այն հատուկ նշանակություն ունի դեղամիջոցների արտադրության մեջ:

ԽՍՀՄ-ում մշակված և 1968 թ-ից գործում է ստանդարտացման Պետական համակարգը, որի համաձայն բոլոր ստանդարտները բաժանվում են ԽՍՀՄ պետականի (ԹԿհՁ), ճյուղայինի (ԿհՁ), հանրապետականի (ՀհՁ) և ձեռնարկությունների (հՁԿ):

Ներկայումս նախկին ԽՍՀՄ-ում բաց թողնվող դեղերի որակը չափավորող հիմնական փաստաթուղթը ԽՍՀՄ Պետական ֆարմակոպեան է (ՊՖ): Դեղամիջոցների ՉՏՓ-ը մշակվում էին համապատասխան ԽՍՀՄ առողջապահության նախարարի N- 357 (19.05.1971 թ.) հրամանի:

Ֆարմակոպեական հոդվածները (ՖՀ), ժամանակավոր ֆարմակոպեական հոդվածները (ԺՖՀ), ինչպես նաև ԽՍՀՄ Պետական ֆարմակոպեան ունեն պետական ստանդարտների ուժ և հաստատված են ԽՍՀՄ ԱՆ կողմից: ՖՀ-ը պետք է վերանայվեն ոչ ուշ, քան 5 տարին մեկ անգամ:

4.4. Պետական ֆարմակոպեա

Պետական ֆարմակոպեան (ՊՖ) պարտադիր, դեղանյութերի որակը չափորոշող ընդհանուր պետական ստանդարտների և կանոնների հավաքածու է: Այն արտացոլում է տվյալ երկրի նվաճումները դեղագործության, բժշկության, քիմիայի և այլ հարակից գիտությունների բնագավառում, արտահայտում է այդ երկրի գիտության ու մշակույթի մակարդակը:

ՊՖ-ն ունի օրենսդիր բնույթ: Դեղամիջոցների նկատմամբ դրա պահանջները պարտադիր են տվյալ երկրի բոլոր հիմնարկ-ձեռնարկությունների համար, որոնք գործ ունեն դեղամիջոցների պատրաստման, պահման, որակի վերահսկման և կիրառման հետ:

Ներկայումս ՀՀ-ում գործում է ԽՍՀՄ ՊՖ-ն: Դրա X-րդ հրատարակությունը (ՊՖ X) լույս է տեսել 1969 թ-ին: ՊՖ IX և X հրատարակությունների սկզբունքային տարբերությունը անցումն է դեղերի նոր միջազգային տերմինաբանության, ինչպես նաև անվանակարգության (նոմենկլատուրա) և դեղերի որակի վերահսկման միջոցների էական բարեփոխումն է: Հասունացել էր նոր՝ ՊՖ XI-ի հրատարակության անհրաժեշտությունը, որի երկու հատորներն արդեն լույս են տեսել: Նոր ՊՖ-ում իրենց արտացոլումն են գտել դեղագործության վերլուծման բնագավառի և դեղերի որակի բարելավման ժամանակակից նվաճումները:

4.5. Միջազգային ֆարմակոպեա (ՄՖ)

Միջազգային ֆարմակոպեայի ստեղծումը բխում է աշխարհի բոլոր երկրներում անվանակարգության և դեղերի որակի նկատմամբ պահանջների միասնացման (ունիֆիկացման) անհրաժեշտությունից:

ՄՖ II-ի թողարկմանը նախորդել է ավելի քան 20 երկրների դեղագործական գիտահետազոտական հիմնարկների և ուսումնական հաստատությունների, վերահսկող-վերլուծական լաբորատորիաների կողմից իրականացված հսկայական աշխատանքը:

ՄՖ-ի տարբերությունը ազգային ֆարմակոպեաներից այն է, որ դրա պահանջները ունեն ոչ թե օրենսդրական, այլ հանձնարարական բնույթ: Այսպիսով ՄՖ-ն յուրատեսակ հիմք է ազգային ֆարմակոպեաների մշակման համար: Այն երկրները, որոնք չունեն սեփական ֆարմակոպեաներ կամ դեղերը ներմուծում են այլ երկրներից, առաջնորդվում են դեղերի նկատմամբ ՄՖ-ում շարադրված պահանջներից: Հաշվի առնելով, որ ՄԱԿ-ի անդամ 150 երկրներից միայն 33-ը ունեն իրենց ազգային կամ տարածաշրջանային ֆարմակոպեաները, դեղերի որակի վերահսկումը բարելավելու գործում ՄՖ-ի նշանակությունը շատ մեծ է: ՄՖ-

ում դեղերի վերաբերյալ ֆարմակոպեական հոդվածների կառուցվածքը քիչ է տարբերվում ՊՖ X-ից: 1981 թ. լույս է տեսել ՄՖ III-ի II հատորը: ՄՖ III-ում առաջին անգամ ներգրավվեցին հոդվածներ, որտեղ ֆիզիկական եղանակներից առաջարկվում է ֆազային լուծելիությունը, քիմիական եղանակներից՝ կոմպլեքսաչափական և նիտրիտաչափական տիտրումը, իսկ ֆիզիկաքիմիական եղանակներից՝ ատոմական աբսորբցիոն սպեկտրալուսաչափությունը, իոնափոխանակիչ ու բարձր ճնշման հեղուկային և գազային քրոմատագրությունները, էլեկտրաֆորեզը: ՄՖ III-ը առաջադրում է նոր պահանջներ ջերմաստիճանի և pH-ի ճշգրիտ չափման վերաբերյալ, տրված են քանակական որոշման ժամանակ թույլատրվող շեղման չափերը:

4.6. Ազգային ու տարածքաշրջանային (regionalis) ֆարմակոպեաներ

ԱՄՆ-ը, Մեծ Բրիտանիան, Ֆրանսիան, Գերմանիան, Ճապոնիան, Իտալիան, ԽՍՀՄ-ը, Շվեյցարիան... ունեն իրենց ազգային ֆարմակոպեաները, որոնք պարբերաբար հրատարակվում են 5-8 տարին մեկ անգամ: Տարածքաշրջանային ֆարմակոպեայի ստեղծման առաջին փորձն արեցին սկանդինավյան երկրները (Նորվեգիա, Ֆինլանդիա, Դանիա, Շվեդիա): 1965 թ. հրատարակված Սկանդինավյան ֆարմակոպեան այդ երկրների համար ունի օրենսդրական բնույթ:

Եվրոպական տնտեսական համագործակցության (ԵՏՀ-) անդամ ութ պետություններ (Մեծ Բրիտանիա, ԳՖՀ, Ֆրանսիա, Իտալիա, Բելգիա, Լյուքսեմբուրգ, Նիդերլանդներ, Շվեյցարիա) 1964 թ. ստեղծեցին ֆարմակոպեական հանձնաժողով, որը նախապատրաստել և 1969 թ. լույս է ընծայել ԵՏՀ ֆարմակոպեայի I, իսկ 1971 թ.՝ II հատորը: 1976 թ. ԵՏՀ ֆարմակոպեան ճանաչվեց սկանդինավյան երկրների, Իսլանդիայի և Իռլանդիայի կողմից: Չնայած այն ունի օրենսդրական բնույթ, սակայն չի փոխարինում այդ երկրների ազգային ֆարմակոպեաներին:

Տարածքային ֆարմակոպեաները նպաստում են անվանակարգության և տարբեր երկրներում ստացված դեղամիջոցների որակի նկատմամբ պահանջների միասնացմանը:

4.7. Կոմպենդիում Մեդիկամենտորում

Տնտեսական փոխօգնության խորհրդի (ՏՓԽ-) երկրները և Հարավսլավիան իրենց դեղերի պահանջի մոտ 95%-ը բավարարում էին ի հաշիվ փոխադարձ մատակարարման և միայն 5%-ն էր ներմուծվում կապիտալիստական երկրներից: ՏՓԽ-ի երկրների կողմից բաց էին թողնվում ավելի քան 350 անուն

դեղ, որը հանգեցրեց «Դեղամիջոցների փորձարկման պահանջների և եղանակների միասնականացման ժաղավածուի» ստեղծման անհրաժեշտությանը: 1970 թ. ժաղավածուն լույս տեսավ ռուսերեն և գերմաներեն՝ «Կոմպենդիում մեդիկամենտորում» խորագրով:

4.8. Դեղերի որակի ստուգումը վերահսկող-վերլուծական լաբորատորիաներում

Վերահսկող-վերլուծական լաբորատորիաների գործունեությունն ընդգրկում է կազմակերպչա-մեթոդական և արտադրական աշխատանք: Վերջինը բժշկական արդյունաբերական ձեռնարկություններից ստացվող, ինչպես նաև դեղագործական ֆաբրիկաներում և դեղատներում պատրաստվող դեղերի որակի ստուգումն է: Արտադրական գործունեությանն է վերաբերում նաև դեղամիջոցների պահման կանոնների և ժամկետների պահպանման վերահսկումը:

Պարտադիր սերիական վերահսկման են ենթարկվում (ԽՍՀՄ ԱՄ N 340 հրաման, 16.04.74) դեղատնային վարչության պահեստների դեղանյութերը, որոնք պատկանում են Ա ցուցակին, ինչպես նաև պատրաստի դեղաձևերը, որոնք պարունակում են Ա ցուցակի թմրանյութեր, այն դեղապատրաստուկները, որոնք դեղատներում օգտագործվում են ներարկվող լուծույթների և աչքի կաթիլների պատրաստման համար, բարիումի սուլֆատը, ներշնչակային (ինհալացիոն) թմրեցման միջոցները՝ համապատասխան ՊՖ-ի, ՖՀ-ի, ԺՖՀ-ի բոլոր պահանջների: Պարտադիր կարգով ստուգվում են դեղասրվակներով բաց թողնվող ներարկվող պատրաստուկները և աչքի կաթիլները (իսկությունը, մեխանիկական աղտոտվածությունը, pH-ը): Մնացած պատրաստուկները ստուգվում են միայն այն դեպքում, երբ կասկած է առաջանում դրանց որակի նկատմամբ:

Շատ դեպքերում, երբ պիտանիության ժամկետն անցնում է, բժշկության մեջ դրանց հետագա կիրառման հնարավորությունները պարզելու նպատակով դեղատնային վարչության հանրապետական, մարզային, քաղաքային վերլուծական լաբորատորիաները կարող են դեղերը ենթարկել վերստուգման: Վերստուգումը իրականացվում է միայն այն դեպքում, երբ ՉՏՓ-ում տվյալ պատրաստուկի համար նախատեսվում է պիտանելիության լրացուցիչ ժամկետ: Սահմանված նոր ժամկետը չպետք է գերազանցի ՉՏՓ-ում նախատեսված լրացուցիչ ժամկետը և հաշվվում է հին ժամկետի լրացման պահից:

4.9. Դեղատներում դեղերի որակի ստուգումը

Դեղերի որակի ներդեղատնային ստուգումը ընդգրկում է որ միայն վերլուծական հսկողություն, այլև միջոցառումների մի համակարգ, որն ապահովում է դեղերի պահման կարգը, պատրաստումը ու բաց թողումը: Հատկապես ուշադիր պետք է պահպանել դեղամիջոցների պահման կանոնները, ներարկվող լուծույթների, խտանյութերի (կոնցենտրատ) և աչքի կաթիլների պատրաստման տեխնոլոգիան:

Դեղատան անմիջական վերլուծական հսկողությունը ընդգրկում է արդյունաբերությունից ստացվող դեղանյութերի որակի, թորած ջրի և դեղատանը պատրաստվող դեղաձևերի որակի ստուգման տարբեր ձևերը: Արդյունաբերությունից դեղատուն ներմուծվող դեղանյութերը, անկախ ՏՎԲ-ի (OTK) դրոշմից, ենթարկվում են իսկության փորձարկման: Պահման ընթացքում արագ փոփոխման ենթարկվող պատրաստուկները եռամսյակը մեկ ենթարկվում են ստուգման վերահսկող-վերլուծական լաբորատորիաներում: Թորած ջրի որակի նկատմամբ դեղատան պարբերաբար հսկողությունը ապահովում է բոլոր հեղուկ դեղաձևերի պատրաստման որակը: Այդ նպատակով թորած ջրում ստուգվում է քլորիդների, սուլֆատների, կալցիումի աղերի առկայությունը: Ներարկվող լուծույթներ պատրաստելու համար կիրառվող թորած ջրում ստուգվում է նաև վերականգնիչ նյութերի, ամոնիակի, ածխաթթվի առկայությունը:

Դեղատանը պատրաստվող բոլոր դեղաձևերը ենթարկվում են ներդեղատնային վերահսկման, որն իրագործվում է մի քանի ձևերով: Քիմիականը կատարում է դեղագետ-վերլուծողը: Քիմիական վերահսկումը ամփոփում է դեղատանը պատրաստված դեղերի որակական և քանակական քիմիական վերլուծությունը, որին ենթարկվում են բոլոր ներարկվող լուծույթները (մինչև վարակազերծումը), աչքի կաթիլները, կիսաֆաբրիկատները, խտանյութերի յուրաքանչյուր սերիան, ներդեղատնային կիսահումքը, պահեստային բաժնից ասիստենտական բերված պատրաստուկները, մանկական և հսկվող ցուցակի դեղանյութեր պարունակող դեղաձևերը: Քանակապես որոշվում են արծաթի նիտրատ պարունակող աչքի կաթիլները, ատրոպինի սուլֆատը, դիկայինը, էթիլմորֆինի հիդրոքլորիդը, պիլոկարպինի հիդրոքլորիդը, բոլոր խտանյութերը, կիսաֆաբրիկատները, ներդեղատնային կիսահումքը: Մնացած դեղերը վերլուծման ենթարկվում են ընտրողաբար:

Դեղը կարող է բավարարել սահմանված պահանջներին, եթե համապատասխանում են ֆիզիկական հատկությունները, մաքրությունը, համասեռությունը,

խոնավածուծությունը, իսկությունը, գրանցված քանակները, բաղադրիչների զանգվածը:

ԳԼՈՒԽ 5. ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԸ

5.1. Դեղագործական վերլուծության յուրահատկությունները

Դեղագործական վերլուծությունը դեղագիտական քիմիայի հիմնական բաժիններից մեկն է: Այն ունի իր յուրահատկությունները, որով տարբերվում է մյուս ձևերից: Այդ յուրահատկությունները կայանում են նրանում, որ վերլուծման են ենթարկվում տարբեր քիմիական բնույթի նյութեր՝ անօրգանական, էլեմենտօրգանական, ռադիոակտիվ, օրգանական միացություններ՝ սկսած պարզ ալիֆատիկից մինչև բարդ բնական կենսաբանական ակտիվ նյութերը: Դեղագործական վերլուծման են ենթարկվում ոչ միայն անհատական դեղանյութերը, այլև բազմաթիվ բաղադրամասեր պարունակող դեղախառնուրդները: Դեղամիջոցների քանակի անշեղ աճը անհրաժեշտություն է դարձնում նոր վերլուծման եղանակների մշակումը և հայտնի եղանակների միասնականացումը: Դեղագործական վերլուծության բնորոշ յուրահատկությունը դրա պարբերաբար կատարելագործման անհրաժեշտությունն է, որը պայմանավորված է դեղամիջոցների որակի նկատմամբ անընդհատ աճող պահանջներով: Դեղագործական վերլուծությունը պետք է իրագործվի փորձարկման ենթարկվող դեղերի ու ռեակտիվների նվազագույն ծախսով ու կարճ ժամանակահատվածում , լինի բավականին ուրույն, զգայուն և համապատասխանի ՀՀ-ում գործող ՊՖ-ի, ՖՀ-ի, ԺՖՀ-ի և այլ ՉՏՓ-ի պահանջած նորմացույցներին: Դեղագործական վերլուծության բաղադրիչ մասն է ֆարմակոպեական վերլուծությունը: Այն իրենից ներկայացնում է դեղապատրաստուկների և դեղաձևերի վերլուծման եղանակների ամբողջություն, որը շարադրված է ՊՖ-ում կամ այլ ՉՏՓ-երում: Ֆարմակոպեական վերլուծությունը թույլ է տալիս սահմանել դեղամիջոցի իսկությունը, դրա որակը, որոշել դեղաբանական ակտիվ - նյութի կամ դեղաձևի բաղադրության մեջ մտնող բաղադրամասերի քանակական պարունակությունը:

Չնայած նշված փուլերից յուրաքանչյուրն ունի իր որոշակի նպատակը, դրանք մեկուսացված դիտարկել չի կարելի, քանի որ փոխադարձաբար կապակցված են և լրացնում են միմյանց: Հալման ջերմաստիճանը, լուծելիությունը, միջավայրի pH-ը ոչ միայն իսկության, այլև դեղանյութերի որակի չափանիշեր են:

5.2. Դեղանյութերի ճանաչման ընդհանուր սկզբունքները

Վերլուծման ենթարկվող դեղանյութի ճանաչումը դրա իսկության հաստատումն է, որն իրականացվում է ֆարմակոպեայի կամ այլ ՉՏՓ-ի պահանջների հիման վրա: Փորձարկումը կատարվում է ֆիզիկական, քիմիական և ֆիզիկաքիմիական եղանակներով: Դեղանյութի իսկության անսխալ փորձարկման անհրաժեշտ պայմանը մոլեկուլի կառույցի մեջ մտնող այն ֆունկցիոնալ խմբերի ու իոնների ճանաչումն է, որոնցով պայմանավորված է մոլեկուլի դեղաբանական ակտիվությունը: Ֆիզիկական ու քիմիական հաստատունների օգնությամբ (տեսակարար պտտում, միջավայրի pH, բեկման ցուցիչ, ՈՒՄ- և ԻԿ- լուսապատկերներ) հաստատվում են միացության մյուս հատկությունները, որոնք ազդում են մոլեկուլի դեղաբանական արդյունավետության վրա:

Դեղագործական վերլուծության ժամանակ կիրառվող քիմիական ռեակցիաները ուղեկցվում են գունավոր, գազային, ջրում անլուծելի միացությունների առաջացումով: Վերջիններս կարելի է ճանաչել ըստ հալման ջերմաստիճանի, նախապես լվալուց և չորացնելուց հետո:

5.2.1. Դեղերի վերլուծման ֆիզիկական եղանակները

Եղանակների այս խումբը հիմնված է դեղանյութերի ֆիզիկական հատկությունների ստուգման կամ ֆիզիկական հաստատունների չափման վրա: Դեղանյութի ճանաչման համար հաստատում են դրա ագրեգատային վիճակը, գույնը, հոտը, համը, բյուրեղների ձևը կամ ամորֆ նյութի տեսքը, խոնավածուծ լինելը, օդում հողմնահարման աստիճանը, կայունությունը լույսի, օդի թթվածնի նկատմամբ, ցնդողականությունը, դյուրաշարժությունը, դյուրավառությունը (հեղուկների):

Դեղանյութի անսխալ ճանաչման համար անհրաժեշտ է որոշել ֆիզիկական հաստատունները՝ հալման (քայքայման), պնդացման, եռման ջերմաստիճանները, խտությունը, մածուցիկությունը: Իսկության կարևոր ցուցանիշը պատրաստուկի լուծելիությունն է ջրում, թթվային ու հիմնային լուծույթներում, օրգանական լուծիչներում: Պինդ նյութերի համասեռությունը որոշվում է հալման ջերմաստիճանով: Դեղագործական վերլուծությունում այն կիրառվում է պինդ դեղանյութերի մեծ մասի իսկությունը և բարձրորակությունը բացահայտելու համար: Հալման ջերմաստիճանը անհատական մաքուր նյութի համար հաստատուն մեծություն է: Նույնիսկ չնչին քանակի խառնուրդի առկայությունը, որպես կանոն, իջեցնում է նյութի հալման կետը, որը թույլ է տալիս դատելու դրա մաքրության աստիճանի մասին: Այս սկզբունքի հիման վրա հաստատվում կամ ժխտվում է հայտնի

և փորձարկվող նյութերի նույնությունը, դրանց խառնուրդի հալման ջերմաստիճանի միջոցով:

Հալման ջերմաստիճանի որոշման համար ՊՖՀ-ը առաջարկում է մազանոթային եղանակը, որով հաստատվում է պատրաստուկի իսկությունը և մոտավոր մաքրության աստիճանը: Քանի որ դեղապատրաստուկներում ՖՀ-ով կամ ԺՖՀ-ով թույլատրվում է խառնուրդների որոշ պարունակություն, ապա ֆարմակոպեաների մեծ մասը, այդ թվում և ՊՖՀ-ը առաջարկում է հալման կետի ջերմաստիճանային միջակայք: Հալման ջերմաստիճանի որոշման սարքը նկարագրված է ՊՖՀ -ում (766) և ՊՖՀI-ում (116): Ժամանակակից սարքերից է «Կոֆլերի նստարանը», որի միջոցով հալման ջերմաստիճանային միջակայքը որոշվում է մանրադիտակով, 0,5 0C-ի ճշտությամբ:

Հալման ջերմաստիճանի հետ զուգընթաց ՊՖՀI-ը առաջարկում է նաև այնպիսի հաստատունների որոշումը, ինչպիսիք են պնդացման (ՊՖՀI, 1, 20) ու եռման (ՊՖՀI, 1, 21) ջերմաստիճանները: ՊՖՀI-ում (24-26) նկարագրված է նաև խտության որոշման եղանակը խտաչափի օգնությամբ:

ՊՖՀ-ում լուծելիությունը դիտարկվում է ոչ թե որպես ֆիզիկական հաստատուն, այլ փորձարկվող պատրաստուկի մոտավոր բնութագրման միջոց:

Աղյ. 1. Լուծելիությունը բնութագրող պայմանական տերմինները (ՊՖՀ);

պայմանական տերմիններ	1գ պատր-ը լուծելու համար անհրաժեշտ
	լուծիչի քանակը մլ-ով
շատ հեշտ լուծ. (շ.հ.լ.)	1-ից ոչ ավել
հեշտ լուծ. (հ.լ.)	1 - 10
լուծվող (լ.)	10 - 30
դժվար լուծ. (դ.լ.)	30 - 100
քիչ լուծ. (ք.լ.)	100 - 1000

շատ քիչ լուծ. (շ.ք.լ.)	1000 - 10000
գործն. չլուծ. (գ.չ.)	10000 -ից բարձր

Հալման ջերմաստիճանի հետ զուգընթաց նյութի լուծելիությունը հաստատուն ջերմաստիճանի և ճնշման տակ գործնականորեն բոլոր դեղերի իսկությունը և բարձրորակությունը հաստատող պարամետրերից մեկն է: Տարբեր դասերին պատկանող օրգանական դեղանյութերի ճանաչման համար շատ հեռանկարային է «ֆազային լուծելիության եղանակի» կիրառումը: Այն հիմնված է Հիբբսի ֆազերի կանոնի վրա, որը սահմանում է հավասարակշռության պայմաններում ֆազերի թվի և բաղադրամասերի թվի միջև եղած կախվածությունը: Լուծիչի հաստատուն ծավալում ֆազային լուծելիության սահմանման էությունը պատրաստուկի զանգվածի մեծացող քանակների հաջորդաբար ավելացումն է: Հավասարակշռության վիճակի հասնելու համար խառնուրդը հաստատուն ջերմաստիճանում երկար ժամանակ թափահարում են, այնուհետև դիագրամի օգնությամբ որոշում են լուծված դեղանյութի պարունակությունը, այսինքն սահմանում են, թե փորձարկվող պատրաստուկը խառնուրդ է, թե անհատական նյութ: Ֆազային լուծելիության եղանակը կիրառելի է բոլոր լուծելի նյութերի որակական և քանակական վերլուծման, ինչպես նաև պատրաստուկների մաքրված նմուշների (մինչև 99,5% մաքրության աստիճանով) ստացման և կայունության ուսումնասիրման համար: Եղանակը հնարավորություն է տալիս տարբերելու օպտիկական իզոմերները և պոլիմորֆ ձևերը:

5.2.2. Դեղերի իսկության որոշման քիմիական եղանակները

Անօրգանական դեղանյութերի իսկությունը հաստատվում է մոլեկուլի բաղադրության մեջ մտնող կատիոնների և անիոնների ճանաչման քիմիական եղանակներով: Ջրում առաջացած անլուծելի նյութը, որն ստացվում է անիոնների ու կատիոնների նստեցման ռեակցիաներով, կարող է բնութագրվել գույնով, թթուներում, հիմքերում, օրգանական լուծիչներում լուծելիությամբ, ռեակտիվի ավելցուկի հետ լուծելի կոմպլեքս միացություն առաջացնելու ընդունակությամբ և այլն: Նատրիումի դիհիդրոանտիմոնատը (նաև մագնիումի), ի տարբերություն

↓դեպքում, չեզոք կամ հիմնային միջավայրում նատրիումի իոնները կարելի է հայտնաբերել՝

$$KH_2SbO_4 + NaCl \rightarrow NaH_2SbO_4\downarrow + KCl$$

Նատրիումի իոնները կարելի է նստեցնել նաև ցինկուրանիլացետատով՝ $NaZn[(UO_2)_3(CH_3COO)_9] \cdot 9H_2O\downarrow$, գինեթթվով՝ կալիումի իոնները - $C_4H_5O_6K\downarrow$, ամոնիումի օքսալատով՝ կալցիումի իոնները - $C_2O_4Ca\downarrow$:

Մետաղների իոնները ճանաչվում են դրանց առաջացրած տարբեր գույնի նստվածք սուլֆիդներով (սնդիկը՝ սև, ցինկը՝ սպիտակ, զառիկը՝ վառ դեղին, բիսմութը՝ շագանակագույն): Ամոնիումի հիդրոքսիդով նստեցնում են ցինկի, պղնձի և արծաթի հիդրոքսիդները: Այդ սպիտակ նստվածքները լուծվում են ամոնիակի լուծույթի ավելցուկում, ջրալուծ կոմպլեքսային աղերի առաջացման պատճառով՝

$$Zn^{+2} + 2\,OH^- \rightarrow Zn(OH)_2\downarrow; \quad Zn(OH)_2 + NH_4OH \rightarrow [Zn(NH_3)_4](OH)_2$$

Նույն ձևով ստացվում են $[Cu(NH_3)_4](OH)_2$ և $[Ag(NH_3)_2OH$ կոմպլեքսները: Սնդիկի երկվալենտ աղերը կալիումի յոդիդի հետ (մոլյար հարաբերությամբ) առաջացնում են սնդիկի դիյոդիդի կարմիր նստվածք, որը ռեակտիվի ավելցուկում վերածվում է անգույն, լուծելի կոմպլեքսային աղի՝

$$Hg^{+2} + 2\,J^- \rightarrow HgJ_2\downarrow \rightarrow K_2[HgJ_4]$$

Սնդիկի երկվալենտ աղերը նատրիումի հիդրոքսիդի լուծույթի հետ առաջացնում են սնդիկի օքսիդի դեղին նստվածք՝ $HgO\downarrow$:

Կալիումի հեքսացիանաֆերրատը (III) երկվալենտ երկաթի ռեակտիվն է (կապույտ նստվածք)՝

$$K_3[Fe(CN)_6] + Fe^{+2} \rightarrow FeK[Fe(CN)_6]\downarrow + 2K^+$$

Հեքսացիանաֆերրատը (II)-ը հայտնաբերում է Zn^{+2} իոնը (սպիտակ ժելեանման նստվածք)՝

$$K_4[Fe(CN)_6] + Zn^{+2} \rightarrow K_2Zn[Fe(CN)_6]\downarrow + 2\,K^+$$

Մագնեզիում ամոնիում ֆոսֆատի սպիտակ նստվածքի առաջացման ռեակցիան օգտագործում են Mg^{+2}, $PO4^{-3}$, AsO_4^{-3} իոնների հայտնաբերման համար՝

$$Mg^{+2} + NH_4^+ + PO_4^{-3}(AsO_4^{-3}) \rightarrow MgNH_4PO_4\downarrow\ (MgNH_4AsO_4\downarrow)$$

Արսենիտ և արսենատ իոնները կարելի է հայտնաբերել և միմյանցից տարբերել արծաթի նիտրատի լուծույթով՝

$$AsO_3^{-3} + 3\,Ag^+ \rightarrow Ag_3AsO_3\downarrow\ (\text{դեղին})$$

$$AsO_4^{-5} + 3\,Ag^+ \rightarrow Ag_3AsO_4\downarrow\ (\text{շագանակագույն})$$

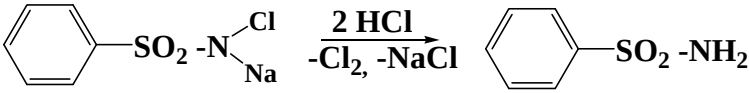
Նատրիումի թիոսուլֆատը նույնպես կարելի է հայտնաբերել արծաթի նիտրատով, նախ առաջանում է սպիտակ նստվածք, որն այնուհետև դեղնում է, գորշանում և սևանում՝

$$S_2O_3^{-2} + 2\,Ag^+ \rightarrow Ag_2S_2O_3\downarrow \rightarrow Ag_2SO_3 + S\downarrow \text{ (դեղին)}$$

$$Ag_2SO_3 + S + H_2O \rightarrow Ag_2S\downarrow \text{ (սև)} + H_2SO_4$$

Հալոգենիդները ևս հայտնաբերվում են արծաթի նիտրատով: Քլորի օքսիդիչ հատկությունները կիրառվում են բրոմիդների ու յոդիդների ճանաչման և ազատ քլորի հայտնաբերման համար: Անջատված բրոմը քլորոֆորմային շերտին հաղորդում է նարնջագույն, իսկ յոդը՝ մանուշակագույն:

Քլորի ստացման աղբյուր կարող է ծառայել նաև քլորամինը թթվային միջավայրում՝



$$2\,Br^-\,(2J^-) + Cl_2 \rightarrow Br_2\,(J_2) + 2\,Cl^-$$

Յոդիդ իոնի օքսիդացման համար օգտագործվում են ավելի նուրբ օքսիդիչներ՝

$$2\,\underline{NaNO_2} + 2\,NaJ + 2\,H_2SO_4 \rightarrow J_2 + 2\,NO\uparrow + 2\,Na_2SO_4 + 2\,H_2O$$

$$2\,\underline{FeCl_3} + 2\,KJ \rightarrow 2\,FeCl_2 + 2\,KCl + J_2$$

$$5\,KBr + KBrO_3 + 3\,H_2SO_4 \rightarrow 3\,Br_2 + 3\,K_2SO_4 + 3\,H_2O$$

Անօրգանական թթուների ազդեցության տակ կարբոնատներն ու հիդրոկարբոնատները ճանաչվում են անջատվող ածխաթթու գազով: Այս նպատակի համար Ca^{+2} իոններ կիրառելիս կարբոնատներն անմիջապես առաջացնում են նստվածք (**$CaCO_3\downarrow$**), իսկ հիդրոկարբոնատները նույն նստվածքն առաջացնում են եռացնելուց հետո՝

$$Ca(HCO_3)_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + H_2O + CO_2\uparrow$$

Ամոնիումի աղերը կծու ալկալիների ազդեցության տակ անջատում են ամոնիակ, որը հայտնաբերվում է հոտով կամ թրջված կարմիր լակմուսի թղթի գունափոխմամբ: Իսկ եթե խիտ աղաթթվում թաթախված ապակյա ձողը պահենք կոլբայի բերանին՝ կանջատվի ծուխ (NH_4Cl):

Թթուների ազդեցության տակ նիտրիտներից անջատվում են ազոտի օքսիդներ, որոնցից դիօքսիդը գորշ-կարմրավուն գույնի է:

Նոսր աղաթթվից թիոսուլֆատ-իոնը քայքայվում և վերածվում է ծծմբի օքսիդի ու լավ մանրատված ծծումբի (դեղին նստվածք)՝

$$S_2O_3^{-2} + 2HCl \rightarrow SO_2\uparrow + S\downarrow + H_2O + 2Cl^-$$

Նատրիումի աղերից անգույն բոցը դեղնում է, կալիումի աղերից այն դառնում է մանուշակագույն, կալցիումի դեպքում՝ աղյուսա-կարմիր, լիթիումից՝ վառ կարմիր: Էթանոլում լուծված բորի պատրաստուկները այրվում են կանաչ երիզ ունեցող բոցով: Այս եղանակով հայտնաբերվում են նատրիումի, կալիումի, կալցիումի, լիթիումի, բորի ատոմները անօրգանական և էլեմենտօրգանական դեղանյութերում: Վերջիններում ծծումբի, ֆոսֆորի, հալոգենների, զառիկի, բիսմութի, սնդիկի ատոմները իոնացված չեն և դրանց հայտնաբերելու անհրաժեշտ պայմանը էլեմենտօրգանական միացությունների նախնական միներալացումն է:

Թիֆենը, նորսուլֆազոլը, ֆտալազոլը, թիոֆոսֆամիդը, թիամինը, մեթիլթիոուրացիլը - 10%-անոց նատրիումի հիդրօքսիդում տաքացնելիս թիոեթերային և թիոկետոնային ծծումբը վերածվում է սուլֆիդի և հայտնաբերվում է նատրիումի նիտրոպրուսիդով, կապարի ացետատով կամ թթվի ազդեցության տակ ծծմբաջրածնի անջատումով: Սուլֆաթթուների ածանցյալները, սուլֆանիլամիդային պատրաստուկները խիտ ազոտական թթվում եռացնելիս (թաց միներալացում) կամ կալիումի նիտրատի ու կարբոնատի հետ համատեղ հալելիս (չոր միներալացում) մոլեկուլում պարունակվող ծծումբը վերածվում է սուլֆատ-անիոնի և հեշտությամբ հայտնաբերվում Ba^{+2} կատիոններով: Նույն ձևով հայտնաբերվում են կոբալտը (ցիանակոբալամինում), յոդը (թիրեոիդինում) և ֆոսֆորը:

Յոդ պարունակող ալիֆատիկ, արոմատիկ, հետերոցիկլիկ շարքի ածանցյալները այրիչի բոցի վրա պահելիս կամ խիտ ծծմբական թթվով ազդելիս անջատում են յոդ, որը մանուշակագույն փառով ծածկում է փորձանոթի պատերը:

Ֆոսֆատ-անիոնը հայտնաբերվում է մագնեզիալ խառնուրդով (տես վերևը) և ամոնիումի մոլիբդատով (դեղին նստվածք)՝

$$H_3PO_4 + 12(NH_4)_2MoO_4 + 21HNO_3 \rightarrow (NH_4)_3PO_4.12MoO_3\downarrow + 21\ NH_4NO_3 + 12H_2O$$

Բիսմութ, զառիկ և սնդիկ պարունակող էլեմենտօրգանական դեղանյութերի միներալացման ձևերն են մոխրացումը (այրում, շիկացում), միներալացումը օքսիդիչների կամ վերականգնիչների միջոցով: Զառիկ և սնդիկ պարունակող միացություններին մոխրացման չեն ենթարկում, քանի որ այդ պայմաններում դրանք ցնդում են (սուբլիմվում): Որպես օքսիդիչ կիրառում են ծծմբական և ազոտական թթուների խառնուրդը, խիտ ծծմբական թթուն ջրածնի պերօքսիդի կամ կալիումի պերմանգանատի առկայությամբ, իսկ որպես վերականգնիչ՝ խիտ ծծմբական թթվի ու կալիումի սուլֆիդի խառնուրդը:

Օրգանական դեղանյութերի ճանաչման ֆարմակոպեական եղանակները մասամբ դիտարկվել են «ֆունկցիոնալ վերլուծություն» բաժնում (3.3.3.):

Աղերի և կոմպլեքս միացությունների ստացումը

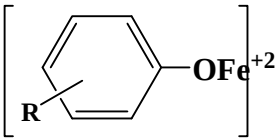
Երկաթի (III), պղնձի (II), արծաթի, կոբալտի, սնդիկի (II), կադմիումի, կապարի, ծարիրի (անտիմոն) անօրգանական աղերը լայնորեն կիրառվում են օրգանական միացությունների՝ կարբոնաթթուների (այդ թվում ամինաթթուների, օքսիթթուների), բարբիտուրատների, սպիրտների, ֆենոլների, սուլֆանիլամիդների, որոշ ալկալոիդների, հորմոնների, հակաբիոտիկների ճանաչման համար: Ռեակցիայի արդյունքում, ի հաշիվ մոլեկուլում կարբօքսիլ խմբի, ֆենոլային հիդրօքսիլի, իմիդային խմբի, երկրորդային ամինի և սպիրտային հիդրօքսիլի՝ առաջանում են համապատասխան աղեր կամ կոմպլեքս միացություններ:

Ճանաչման համար օգտվում են օրգանական թթուների (բենզոական, սալիցիլաթթու և այլն) նատրիումական (կալիումական) աղերի չեզոքացման ռեակցիաներից՝

$$R - COONa + HCl \rightarrow R - COOH + NaCl$$

Առաջացած՝ ջրում չլուծվող թթուները նստեցվում են, լվացվում, չորացվում: Դրանք ճանաչվում են հալման ջերմաստիճանով կամ ծանր մետաղների իոններ-ի հետ տված գունավոր ռեակցիաներով: Եթե կարբոնաթթուն ջրում քիչ է լուծվում, նախ այն վերածում են նատրիումական կամ ամոնիումային աղի և նոր միայն իրագործում ռեակցիան ծանր մետաղների աղերի հետ:

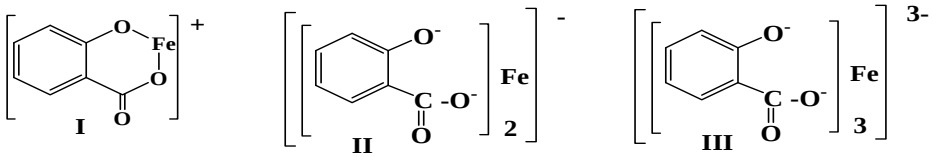
Դեղագործական վերլուծությունում մեծ կիրառում ունի երկաթի (III) քլորիդը: Փոխազդելով ֆենոլների (ֆենոլ,ռեզորցին...) հետ առաջացնում է կապույտ կամ մանուշակագույն գունավորված երկաթի ֆենոլյատի կոմպլեքսային իոններ՝



Մոլեկուլում ֆենոլային հիդրօքսիլ խումբ պարունակող դեղերը՝ պարաամինաֆենոլի, չտեղակալված ֆենոլային հիդրօքսիլով սալիցիլամիդի, 8-օքսիխինոլինի, 4-օքսիկումարինի ածանցյալները, սալիցիլաթթվի էսթերները, օքսիպիրիդինների և ֆլավանոիդների խմբին պատկանող վիտամինները, ամինաֆենոլի ածանցյալ հորմոնային պատրաստուկները, տետրացիկլինները, ստրեպտոմիցինի հիմնային հիդրոլիզի արդյունքը (մալթոլ), դի- (պ-օքսիֆենիլ)- հեքսանի ածանցյալ համադրական էստրոգենները, ացետատ-, գլյուկոնատ- իոնները, տերպինհիդրատը երկաթի (III) քլորիդի լուծույթի հետ տալիս են գունավոր արգասիքներ:

Սալիցիլատ- և ամինասալիցիլատ- իոնների հետ գունավոր միացություններ-ի առաջացումը պայմանավորված է ֆենոլային հիդրօքսիլի և կարբօքսիլ խմբի

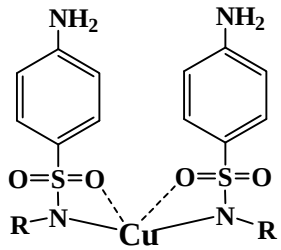
առկայությամբ: Երկաթի (III) աղերի հետ առաջացած գունավոր արգասիքների բաղադրությունը և հատկությունները կախված են միջավայրի pH-ից: Օրինակ, սալիցիլաթթուն առաջացնում է մանուշակագույն՝ pH = 1-ի (I), կարմիր՝ pH = 2,5-ի (II), և դեղին գունավորում՝ pH = 7,4-ի դեպքում (III)՝



Ծանր մետաղների աղերը օգտագործվում են (որպես ազդանյութ) բազմազան քիմիական կառույց ունեցող օրգանական թթուների՝ լիմոնաթթվի, բենզոական թթվի, ցինխոնինաթթվի, ամինաթթուների, պ-ամինասալիցիլաթթվի ճանաչման համար:

Երկաթի (III), արծաթի, պղնձի (II), կոբալտի իոնների օգնությամբ ապացուցվում է իմիդային խմբի առկայությունը սուլֆանիլամիդներում, բարբիտուրատներում, պուրինի ածանցյալներում:

Պղնձի (II) աղերը չեզոք միջավայրում սուլֆանիլամիդային պատրաստուկների հետ առաջացնում են կոմպլեքսային միացություններ, որոնց լուծելիությամբ և գունավորման տարբերությամբ կարելի է պատրաստուկները միմյանցից զանազանել:

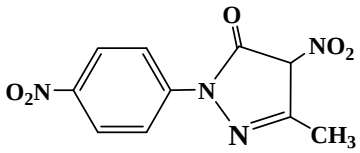


Բարբիտուրատները կոբալտի և կալցիումի աղերի առկայությամբ վերածվում են կապտամանուշակագույն կոմպլեքս միացությունների, իսկ պղնձի (II) աղերից՝ տարբեր գույնի (երկնագույնից մինչև յասամանագույն) կոմպլեքսների: Ռեակցիան իրագործվում է pH-ի որոշակի արժեքների դեպքում:

Օրգանական հիմքերի և դրանց աղերի ճանաչման համար լայնորեն կիրառվում են ***նստեցնող*** կամ ***ընդհանուր ալկալոիդային*** ռեակտիվները, որոնցից առավել օգտագործելի են կոմպլեքսային անօրգանական և որոշ օրգանական միացություններ (տես. աղյ. 5.2):

Աղյ. 5.2. Նստեցնող ազդանյութեր:

ռեակտիվի անվանումը	քիմիական բաղադրությունը	նստվածքի բնույթը
Յոդի լուծ. և կալիումի յոդիդ (Վագներ-Բուշարդ)	$K[I_3]$	գորշ
Բիսմութի յոդիդի լուծը կալիումի յոդիդում (Դրագենդորֆ)	$K[BiI_4]$	նարնջավուն կամ կարմիր
Սնդիկի յոդիդի լուծը կալիումի յոդիդում (Մայեր)	$K_2[HgI_4]$	սպիտակ կամ բաց դեղին
Կալիումի յոդիդի լուծը կալիումի յոդիդում (Մարմե)	$K_2[CdI_4]$	սպիտակ
ֆոսֆորավոլֆրամական թթու (Շեյբլեր)	$H_3PO_4 \cdot 12\ WO_3 \cdot 2H_2O$	սպիտակ
ֆոսֆորամոլիբդենական թթու (Զոնենշտեյն)	$H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$	գորշ կամ բաց դեղին
սիլիկավոլֆրամական թթու (Բերտրան)	$SiO_2 \cdot 12WO_2 \cdot 2H_2O$	սպիտակ
սնդիկի դիքլորիդ (սուլեմա)	$HgCl_2$	սպիտակ
պիկրինաթթու (2,4,6-տրինիտրոֆենոլ)	$C_6H_2(NO_2)_3OH$	դեղին
տանինի ջրային կամ սպիրտային լուծույթ	-	սպիտակ կամ բաց դեղին

պիկրոլոնաթթու-1-(պ-նիտրոֆենիլ) -3-մեթիլ-4-նիտրոպիրազոլոն-5		դեղին

Ալկալոիդների ճանաչման համար ամենակիրառականն են պիկրինաթթուն, Վագներ-Բուշարդի, Դրագենդորֆի, Մայերի, Մարմեի ռեակտիվները: Սրտային գլիկոզիդների համար՝ Բալյետի ռեակցիան (պիկրինաթթվի հետ): Նույն նպատակի համար ռեակտիվ են ծառայում նաև խիտ ծծմբական ու ազոտական թթուները, դրանց խառնուրդը (էրդմանի ռեակտիվ), մոլիբդենական թթուն խիտ ծծմբական թթվի հետ (Ֆրեդեի ռ.), վանադիումական և խիտ ծծմբական թթուների խառնուրդը (Մանդելինի ռ.), մրջնալդեհիդը խիտ ծծմբական թթվում (Մարկի ռ.): Այս ռեակցիաների հիմքում ընկած են օքսիդացման և կոնդենսման պրոցեսները: Դեղանյութերի մի մասը խիտ ծծմբական թթվի հետ գունավոր արգասիքներ են առաջացնում միայն որոշ նյութերի՝ ռեզորցինի (գլուտամինաթթու), ջրածնի պերօքսիդի (նովոկային), նինհիդրինի (կելլին), b-նավթոլի (պլատիֆիլին), վանիլինի (մենթոլ, վալիդոլ), ազոտական թթվի և սառցային քացախաթթվի (թիմոլ), ամոնիումի վանադատի (նովոկայինամիդ), ֆլորոգլյուցինի (կոտարնինի քլորիդ) առկայությամբ: Խիտ ծծմբական թթվի զուգակցումը կալիումի բիքրոմատի, ազոտական թթվի հետ ուժեղացնում է ռեակտիվի օքսիդիչ հատկությունները, որն անհրաժեշտ է ստրիխնինի, սեկուրինինի, գրիզեոֆուլվինի հայտնաբերման համար: Խիտ ծծմբական թթուն ռեակտիվ է ոչ միայն օրգանական հիմքերի, այլև կարդենոլիդների շարքին պատկանող սրտային գլիկոզիդների համար: Սրտային գլիկոզիդների շաքարային մասի հայտնաբերման համար կիրառվում է խիտ ծծմբական թթվի և սառցային քացախաթթվի զուգակցումը, որը պարունակում է 0,05% երկաթի (III) քլորիդ:

Ճանաչման ռեակցիաներում օգտվում են նաև ծծմբական թթվի ջրազրկող (դեհիդրատացնող) հատկությունից: Գոյություն ունեն նաև այլ ռեակցիաներ, որոնց կծանոթանաք առանձին դեղապատրաստուկներն ուսումնասիրելիս:

5.3. Դեղանյութերի որակի փորձարկումները

5.3.1. Դեղանյութերի անորակության պատճառները

Պատրաստուկներում խառնուրդների հիմնական աղբյուրներն են սարքավորումները, ելանյութերը, լուծիչները, կատալիզատորները, դեղերի ստացման

ժամանակ օգտագործված այլ նյութեր: Նյութը, որից պատրաստված է սարքը (մետաղ, ապակի) կարող է աղբյուր ծառայել ծանր մետաղների և զառիկի խառնուրդների համար:

Համադրական դեղերը սովորաբար պարունակում են օրգանական համադրության ելանյութերի և միջանկյալ արգասիքների մնացորդներ, իսկ բուսական և կենդանական հումքից ստացվող պատրաստուկները հաճախ պարունակում են օտար բնական նյութեր:

Դեղանյութերի աղտոտման պատճառ կարող է դառնալ քիմիադեղագործական ձեռնարկությունների արտադրամասերի փոշոտվածությունը: Մի քանի պատրաստուկներ ստանալու ժամանակ դրանք բոլորը կարող են գտնվել օդում աէրոզոլերի տեսքով (խաչաձև փոշոտում):

Դեղերի որակի համար կարևոր նշանակություն ունեն նաև պահման պայմանները: Ավելորդ խոնավությունը կարող է հիդրոլիզի պատճառ դառնալ:

Պատրաստուկ-բյուրեղահիդրատների (նատրիումի արսենատ - $Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$, պղնձի սուլֆատ - $CuSO_4 \cdot 5H_2O$) պահման ժամանակ ընդհակառակը՝ անհրաժեշտ է պայմաններ ստեղծել բյուրեղաջրի կորուստը կանխելու համար: Դեղերի պահման և փոխադրման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել լույսի և օդի թթվածնի առկայությունը, որոնց ազդեցության տակ կարող են քայքայվել քլորակիրը, արծաթի նիտրատը, յոդիդները, բրոմիդները: Խառնուրդների պատճառ կարող են լինել նաև դեղամանները:

5.3.2. Որակի նկատմամբ ընդհանուր պահանջները

Դեղագործական վերլուծության կարևոր փուլերից մեկը դեղի մաքրության աստիճանի որոշումն է, անկախ ստացման եղանակից: Խառնուրդները բաժանվում են երկու խմբի՝ խառնուրդներ, որոնք ազդում են դեղի դեղաբանական ակտիվության վրա, և խառնուրդներ, որոնք չեն ազդում, սակայն դրանց առկայությունը համապատասխան չափով նվազեցնում է պատրաստուկի խտությունը և հետևաբար նաև ակտիվությունը: Այդ պատճառով ֆարմակոպեաները սահմանում են պատրաստուկներում այդ խառնուրդների առկայության որոշակի (թույլատրելի) սահմանները:

Որակի փորձարկման ժամանակ ընտրում են այնպիսի զգայունության ռեակցիաներ, որ հնարավոր լինի որոշելու խառնուրդների թույլատրելի սահմանները տվյալ պատրաստուկում: Այդ սահմանները նախապես որոշում են կենսաբանական փորձարկումով, հաշվի առնելով խառնուրդի հնարավոր թունավոր ազդեցությունը: Փորձարկվող նմուշում խառնուրդների առավելագույն պարու-

նակությունը կարելի է որոշել երկու ճանապարհով: Դրանցից մեկը հիմնված է նույն պայմաններում միևնույն ռեակտիվներով մշակելուց հետո պատրաստուկի և էտալոնային (ստանդարտ) լուծույթների գունավորումը և պղտորությունը համեմատելու վրա: Այս դեպքում սխալը 10%-ից չի գերազանցում: Երկրորդ ուղին - այնպիսի ռեակցիայի ընտրությունն է, որի զգայունությունը բավարար չէ թույլատրելի խառնուրդների բարձրագույն սահմանը որոշելու համար: Այս դեպքում սխալը կարող է գերազանցել 10%-ը:

Որակը ստուգելիս անհրաժեշտ է խստորեն պահպանել ֆարմակոպեայի կողմից նախատեսված ընդհանուր ցուցումները: Ջուրը և օգտագործվող ռեակտիվները չպետք է պարունակեն այնպիսի իոններ, որոնց առկայությունը ստուգվում է: Փորձանոթները պետք է լինեն նույն տրամաչափի, անգույն, կշռանմուշները վերցվեն 0,001 գ-ի ճշտությամբ, էտալոնային և փորձարկվող լուծույթներին ռեակտիվները պետք է ավելացվեն միաժամանակ, նույն քանակով: Եթե որոշվում է խառնուրդի բացակայությունը, ապա փորձարկվող լուծույթին ավելացնում են բոլոր ռեակտիվները բացի հիմնականից, որից հետո լուծույթը բաժանում են երկու հավասար մասի և դրանցից մեկի վրա ավելացնում հիմնական ռեակտիվը: Երկու լուծույթները համեմատելիս տարբերություն չպետք է նշմարվի: Փորձարկման արդյունքների վրա կարող են ազդել ռեակտիվների ավելացման հաջորդականությունը և արագությունը:

Պատրաստի դեղաձևերի արտադրության ժամանակ խառնուրդի աղբյուր կարող են ծառայել վատ մաքրված լցանյութերը, լուծիչները և այլ օժանդակ - նյութեր: Այդ պատճառով մինչև կիրառելը, այդ նյութերի մաքրության աստիճանը ենթարկվում է մանրակրկիտ ստուգման:

Անօրգանական իոնների հայտնաբերման ընդհանուր եղանակները (5.2.2.) հիմնված են քիմիական ռեակցիաների վրա (ՊՖXI, 1, 159): ՊՖXI-ը (1, 165) առաջարկում է Cl^-, SO_4^{-2}, NH^{4+}, Ca^{+2}, Fe^{+3}, Zn^{+2}, Pb^{+2} իոնների էտալոնային լուծույթների պատրաստման ձևը:

Զառիկի հայտնաբերումը

Դեղապատրաստուկներում մանրակրկիտ ստուգվում է զառիկի միացությունների առկայությունը, որոնց համար աղբյուր կարող են ծառայել ելանյութերը, լուծիչները, սարքավորումները: Զառիկի միացությունների հայտնաբերման եղանակները (Զանգեր-Բլեկի, Բուգո-Տիլեի, Գուտցայտի, Բետրենդորֆի, Մարշի) հիմնված են մոլեկուլում գտնվող զառիկը մինչև տարրային արսեն կամ արսին (AsH_3) վերականգնելու վրա: ՊՖX-ում (753) և ՊՖXI-ում (1, 173) նկարագրված է

պատրաստուկներում զառիկի (որպես խառնուրդ) հայտնաբերման Ջանգեր-Բլեկի և Բուգո-Տիլեի եղանակները: Ըստ առաջինի, հատուկ սարքում զառիկի միացությունները, որոնք պարունակվում են փորձարկվող դեղանմուշում, վերականգնվում են ցինկի և աղաթթվի միջոցով (ստացվում է արսին)՝

$$As_2O_3 + 6Zn + 12HCl \rightarrow 6ZnCl_2 + 2AsH_3\uparrow + 3H_2O$$

Արսինը անցնում է կապարի ացետատով թաթախված բամբակի միջով (ազատվում է ծծմբաջրածնի հնարավոր խառնուրդից), և այնուհետև շփվում է սնդիկի դիքլորիդի լուծույթով թաթախված թղթի հետ և, կախված արսինի քանակից, դրան հաղորդում է նարնջավուն կամ դեղին գույն: Պրոցեսի փուլերն են՝

$$AsH_3 + HgCl_2 \xrightarrow[-HCl]{} AsH_2(HgCl) \xrightarrow[-HCl]{HgCl_2} AsH(HgCl)_2 \xrightarrow[-HCl]{HgCl_2}$$

$$\longrightarrow As(HgCl)_3 \xrightarrow[-3HCl]{AsH_3} As_2Hg_3\downarrow$$

Ռեակցիայի զգայունությունը 0,001 մգ է:

Այս եղանակով զառիկի հայտնաբերմանը խանգարում են ծարիրի, ֆոսֆորի միացությունները, ծանր մետաղների աղերը, սուլֆիդ- և սուլֆիտ-իոնները: Այդ թերությունից զերծ է Բուգո-Տիլեի ռեակցիան, որի զգայունությունը չնայած ավելի փոքր է (0,01 մգ), սակայն թույլ է տալիս հայտնաբերել զառիկը նշված նյութերի առկայությամբ: Եղանակի քիմիզմը հետևյալն է՝

$$NaH_2PO_2 + HCl \rightarrow NaCl + H_3PO_2$$

$$As_2O_3 + 3H_3PO_2 \rightarrow 2As\downarrow + 3H_3PO_3$$

$$As_2O_5 + 5H_3PO_2 \rightarrow 2As\downarrow + 5H_3PO_3$$

Ցնդող նյութերի և խոնավության որոշումը

Դեղանյութերում ջուրը կարող է գտնվել կապված կամ ազատ վիճակում: ՊՖXI-ը (1, 176) պատրաստուկներում ջրի որոշման համար առաջարկում է երեք եղանակ, որոնցից երկուսը ֆիզիկական են՝ չորացման և թորման, մեկը քիմիական՝ ակվաչափական: Հեղուկ դեղախառնուրդների խոնավությունը որոշելու համար դրանք սառեցնում են մինչև 0°C (առաջանում է պղտորություն) կամ փոխազդում պիկրինաթթվի հետ՝ գունափոխությունը ստուգելով էտալոնի օգնությամբ:

Դեղապատրաստուկը որոշակի ջերմաստիճանում չորացվում է մինչև հաստատուն զանգված և որոշվում նյութի զանգվածների տարբերությունը չորացումից առաջ և հետո: Այս է ***չորացման*** եղանակի էությունը: Չորացման պրոցեսի պայմաններն ու ջերմաստիճանը նշված են ՊՖX-ի մասնավոր հոդվածներում: Ջրի և օրգանական լուծիչի խառնուրդը թորվում է ավելի ցածր ջերմաստիճա-

նում, քան դրանցից յուրաքանչյուրը: Այս երևույթի վրա է հիմնված ***թորման*** եղանակը: Որպես օրգանական լուծիչ ՊՖX-ը առաջարկում է տոլուոլը կամ քսիլոլը: Փորձարկվող պատրաստուկում ջրի պարունակությունը որոշվում է պրոցեսի ավարտից հետո, ընդունիչում գոյացած ծավալով: Ակվաչափական եղանակի տարբերակներից մեկը Ֆիշերի եղանակն է, որի միջոցով հայտնաբերվում է ինչպես ազատ, այնպես էլ բյուրեղահիդրատային ջրի գումարային պարունակությունը օրգանական ու անօրգանական դեղանյութերում, լուծիչներում (ՊՖXI, 1, 177):

Դեղանյութերում խոնավությունը կարելի է որոշել նաև լուսաչափական, բևեռագրական (պոլյարագրաֆիա), էլեկտրահաղորդաչափական (կոնդուկտոմետրիկ), պոտենցաչափական եղանակներով:

Միջավայրի pH-ի որոշումը

Մաքրության աստիճանի մասին կարևոր տեղեկություն է տալիս պատրաստուկի լուծույթի pH-ը, որով կարելի է դատել թթվային կամ հիմնային բնույթի խառնուրդների առկայության մասին: Ազատ անօրգանական կամ օրգանական թթուների, ազատ հիմքերի հայտնաբերման, այսինքն թթվայնության ու հիմնայնության որոշման սկզբունքը պատրաստուկի լուծույթում կամ ջրային լուծամզվածքում այդ նյութերի չեզոքացումն է ինդիկատորների առկայությամբ (ֆենոլֆտալեին, մեթիլ կարմիր, թիմոլֆտալեին, բրոմֆենոլային կապույտ...): Միջավայրի pH-ը նյութի քիմիական հատկությունների ցուցանիշ է: Պատրաստուկների որակի ստուգումն ու քանակական վերլուծությունն իրագործելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել լուծույթների թթվայնության կամ հիմնայնության աստիճանը: Դեղերի պահման ժամկետը, կիրառման յուրահատկությունները կախված են լուծույթների pH-ի արժեքից: pH-ի մոտավոր արժեքը (մինչև 0,3 սխալով) կարելի է որոշել ինդիկատորային թղթի միջոցով: ՊՖXI-ը այդ նպատակի համար առաջարկում է լուսաչափական ու պոտենցաչափական եղանակները (1, 113-120):

Որակի պարզումը ըստ ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների

Պատրաստուկի ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունները մոտավոր պատկերացում են տալիս խառնուրդների առկայության մասին և որոշում դրա պիտանելիությունը դեղաձևերի պատրաստման համար: Որոշվում է ***լուծույթների թափանցիկությունը, պղտորությունը*** (ՊՖX, 757, ՊՖXI, 1, 198), **գունավորումը** (ՊՖX, 758, ՊՖXI, 1, 194):

Շատ հաճախ օրգանական բնույթի խառնուրդների հայտնաբերման համար օգտվում են խիտ ծծմբական թթվից, որը հանդես է գալիս որպես օքսիդիչ կամ ջրազրկող միջոց: Ռեակցիայի արդյունքում ստացվում են գունավոր արգասիք-

ներ, որոնք գույնի ուժգնությամբ չպետք է գերազանցեն համապատասխան գունավոր էտալոնը:

Պատրաստուկների որակի ստուգման ժամանակ որոշվում է նաև մոխիրը (ՊՖXI, 2, 24), սուլֆատային մոխիրը (ՊՖXI, 2, 25):

Որոշ դեղապատրաստուկների համար որակական ցուցանիշ է դրանց ***ադսորբցիայի հատկությունը և մանրատվածության (դիսպերսման) աստիճանը,*** իսկ օրգանական դեղապատրաստուկների համար՝ շիկացումից հետո ***մնացորդի բաղադրությունը, վերականգնիչների*** (կալիումի պերմանգանատի լուծույթի գունազրկումով), ***ներկող նյութերի*** (ջրային լուծամզվածքի անգունությամբ) առկայությունը:

Յուղերի, ճարպերի, մոմերի, որոշ էսթերների որակի գնահատման համար օգտագործում են քիմիական հաստատուններ՝ թթվային թիվը (ՊՖXI, 1, 191), օճառացման թիվը (1, 192), եթերային թիվը (1, 192), յոդային թիվը (1, 193), Ռեյխտեր-Մեյսլի թիվը (ՊՖX, 812):

Յուրատեսակ խառնուրդների հայտնաբերումը

Դեղապատրաստուկի որակին ճիշտ գնահատական կարելի է տալ միայն համադրության միջանկյալ կամ քայքայման արգասիքների, ուղեկցող կենսաբանական ակտիվ նյութերի (եթե ելանյութը ունի բուսական կամ կենդանական ծագում) առկայությունը ստուգելուց հետո: Որպես կանոն, նշված յուրատեսակ խառնուրդները ազդում են ոչ միայն դեղաբանական ակտիվության բնույթի վրա, այլև կարող են թունավորել օրգանիզմը: Այդպիսի խառնուրդների քանակը խստորեն չափորոշվում է ՊՖX-ի և այլ ՉՏՓ-ի կողմից: Չնայած այդ խառնուրդների և ՊՖX-ով դրանց հայտնաբերման եղանակների բազմազանությանը, այդ փորձարկումների համար կարելի է առանձնացնել որոշ ընդհանուր սկզբունքներ:

1. Հալման ջերմաստիճանի, լուծելիության, տեսակարար պտտման, լուծույթների կլանման տեսակարար ցուցիչի, եռման ջերմաստիճանի, խտության և այլ ֆիզիկական հաստատունների որոշման վրա են հիմնված որակի գնահատման եղանակները: Այդ հաստատունները թույլ են տալիս ոչ միայն ճանաչել, այլև գնահատել դեղապատրաստուկների որակը, գաղափար կազմել դրանց մաքրության աստիճանի մասին:

2. Տվյալ պատրաստուկի համար հնարավոր խառնուրդ հանդիսացող նյութից պատրաստվում է սահմանային թույլատրելի քանակ պարունակող էտալոնային լուծույթ և դրա ու փորձարկվող լուծույթի վրա ավելացվում է համապատասխան ռեակտիվ: Երկրորդ լուծույթի գույնի ուժգնությունը կամ օպալեսցենտումը չպետք է գերազանցի առաջինը (էտալոնին):

3. Փորձարկվող պատրաստուկը և դրա մեջ սպասվելիք խառնուրդի ստանդարտային նմուշը (վկա) ենթարկում են միաժամանակյա թղթային քրոմատագրառման, որի արդյունքները հայտածում են ռեակտիվների օգնությամբ կամ լաքաների գունավորումը դիտում են ուլտրամանուշակագույն լույսի տակ: Երբեմն խառնուրդի բացակայությունը կամ թույլատրելի սահմանը հաստատվում է ըստ փորձարկվող պատրաստուկի Rf-ի արժեքի, կամ վկայի ու փորձարկվող պատրաստուկի լաքաների դիրքի, մեծության, գույնի ուժգնության համեմատությամբ: Այս եղանակը մեծ կիրառում ունի գլիկոզիդների և հորմոնների որակի գնահատման ժամանակ:

4. Մեծ կիրառում ունեն խառնուրդի և որևէ ռեակտիվի ընտրողական փոխազդեցության վրա հիմնված եղանակներ, որոնց արդյունքում ստացվում է օպալեսցենցում, նստվածք, գույն: Սրանք համեմատվում են համապատասխան պղտոր կամ գունավոր էտալոնների հետ:

5. Հաճախ կիրառում են եղանակներ, որոնց իրագործման ժամանակ զուգակցվում են խառնուրդների լուծազատումը (լուծիչի հետագա հեռացումով) և մնացորդի կշռումը: Մնացորդը չպետք է գերազանցի նմուշի 0,1-0,2%-ը: Չոր մնացորդի քանակական պարունակությունը կարելի է որոշել նաև որևէ տիտրաչափական եղանակով: Եթե պատրաստուկը ջրում գործնականորեն չի լուծվում, ապա խառնուրդը դրանից կորզում են ջրով և հայտնաբերում որևէ գունավոր ռեակցիայով:

ՊՖX-ը և այլ ՉՏՓ-ը սահմանում են համադրությունից մնացած որոշ ելանյութ խառնուրդների (և՛ անօրգանական, և՛ օրգանական բնույթի) թույլատրելի սահմանները:

5.4. Դեղանյութերի քանակական որոշման հիմնական եղանակները

Դեղագործական վերլուծության եզրափակիչ փուլը դեղանյութի քանակական որոշումն է, երբ փորձարկվող նյութը արդեն ճանաչված է, պարզված է խառնուրդների թույլատրելի առկայությունը: Քանակական որոշման համար ընտրվում է այնպիսի եղանակ, որը հնարավորություն կտա գնահատելու մոլեկուլի դեղաբանական ակտիվ մասը: Դեղանյութերի քանակական գնահատման համար կիրառվող եղանակները չորսն են՝ ֆիզիկական, քիմիական, ֆիզիկաքիմիական և կենսաբանական: Էթիլ սպիրտի քանակական որոշումը իրագործվում է ֆիզիկական եղանակով՝ խտությունը չափելով (ՊՖXI, 1, 26): Թուրմերում սպիրտի որոշման համար գոյություն ունի հատուկ սարք, որը նկարագրված է ՊՖXI-ում (1, 27): Քիմիական եղանակներից կիրառվում են ծանրաչափականը (կշռային),

որն աստիճանաբար փոխարինվում է ավելի ժամանակակից եղանակներով, տիտրաչափականը (ծավալաչափային), գազաչափականը և քանակական տարրային վերլուծությունը:

ՊՖՀ-ը առաջարկում է ծանրաչափական եղանակը խինինի հիդրոքլորիդի (էջ 175), դիհիդրոքլորիդի (172), խինինի սուլֆատի (176), բիգումալի (132), բենզիլպենիցիլինի (979), պրոգեստերոնի (560) քանակական վերլուծման համար: - Այն հնարավոր է կիրառել նաև ալկալոիդների, որոշ վիտամինների վերլուծման նպատակով: Ալկալոիդները նստեցվում են պիկրատների, պիկրոլոնատների, սիլիցիումվոլֆրամատների, տետրաֆենիլբորատների, թիամին բրոմիդը՝ սիլիցիումվոլֆրամատի (687) տեսքով:

Դեղագործական վերլուծությունում ամենատարածվածը տիտրաչափական եղանակն է, որն աչքի է ընկնում բավականին բարձր ճշտությամբ և փոքր աշխատատարությամբ, ի տարբերություն նախորդի: Տիտրաչափական եղանակի էությունը վերլուծման ենթարկվող նյութի ճշգրիտ կշռանմուշի լուծույթին տիտրանտի անհրաժեշտ ճշգրիտ քանակի աստիճանական ավելացումն է մինչև համարժեքության պահը, որը որոշվում է ինդիկատորների օգնությամբ, պոտենցաչափական կամ այլ եղանակով: Տիտրաչափական եղանակները լինում են նստեցնող, թթվահիմնային, օքսիդավերականգնման, կոմպլեքսաչափական և նիտրիտաչափական: Նստեցնող եղանակներից է արգենտաչափությունն ու մերկուրիչափությունը: Կախված դեղանյութի քիմիական հատկություններից՝ արգենտաչափությունը կարելի է իրագործել ուղղակի կամ հակադարձ տիտրումով: Առաջին դեպքում որպես ինդիկատոր ծառայում է կալիումի քրոմատը (Մորի եղանակ)՝

$$NaCl + AgNO_3 \text{ (տիտրանտ)} \rightarrow AgCl\downarrow + NaNO_3$$

Համարժեքության պահին սպիտակ նստվածքը անմիջապես պատվում է նարնջագույն արծաթի քրոմատով՝

$$2AgNO_3 + K_2CrO_4 \rightarrow Ag_2CrO_4\downarrow + 2KNO_3$$

Հետադարձ տիտրման ժամանակ արծաթի նիտրատը վերցվում է ավելցուկով և ավելցուկը տիտրվում է ամոնիումի ռոդանիդով, երկաթ-ամոնիակային շիբի (ինդիկատոր) առկայությամբ (Ֆոլգարդի եղանակ), մինրև Երկաթի (III) ռոդանիդի ստացումը՝ լուծույթն անմիջապես կարմրում՝

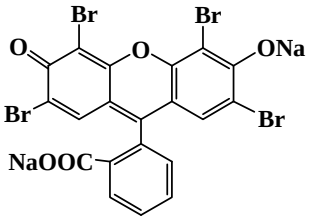
$$AgNO_3 + NH_4SCN \rightarrow AgSCN\downarrow + NH_4NO_3$$

Համարժեքության պահին՝

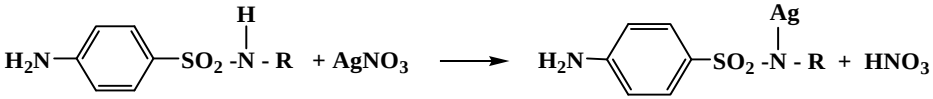
$$3NH_4SCN + FeNH_4(SO4)_2 \rightarrow Fe(SCN)_3 + 2(NH_4)_2SO_4$$

Այս եղանակը կոչվում է նաև ռոդանաչափություն կամ թիոցիանաչափություն: Մորի եղանակի դեպքում pH-ի սահմաններն են 7-10,5: Ջրածնի պրոտոննե-

րի խտության մեծացումը շատ է փոքրացնում ինդիկատորի զգայունությունը, որի պատճառով թթվային միջավայրում հալոգենիդների քանակական որոշումը իրագործվում է Ֆոլգարդի եղանակով: Յոդիդները չի կարելի որոշել Մորի եղանակով, քանի որ $AgNO_3$-ի լուծույթով տիտրելիս առաջանում է AgI-ի կոլոիդ նստվածքը, որն օժտված է մեծ ադսորբցիոն ունակությամբ և դժվարացնում է համարժեքության պահի որոշումը: Այդ պատճառով օգտագործվում են ադսորբցիոն ինդիկատորներ (Ֆայանսի եղանակ), որոնց կիրառման ոլորտը սահմանափակվում է pH-ի որոշակի արժեքներով և տիտրվող իոնի խտությամբ: Յոդիդ իոնները $AgNO_3$-ի լուծույթով տիտրելիս համարժեքության պահին արծաթի իոնների (Ag^+) ավելցուկը ադսորբվում է AgI-ի մակերեսին և հեշտացնում ինդիկատորների (ֆլուորեսցեինի դինատրիումական աղ, նատրիումի էոզինատ...) անիոնների ադսորբցիան կոլոիդ մասնիկի մակերեսին, գունափոխելով այն դեղինից վարդագույն: Էոզինը (Na-ի էոզինատ) այլ կերպ կոչվում է տետրաբրոմֆլուորեսցեինի դինատրիումական աղ՝



Ուղղակի արգենտաչափական տիտրումով քանակապես կարելի է որոշել օրգանական հիմքերի յոդմեթիլատները (մետացին), դիյոդմեթիլատները (դիտիլին), յոդէթիլատները (կվատերոն), ինչպես նաև սուլֆանիլամիդները, որոնք կարող են առաջացնել արծաթի աղեր՝

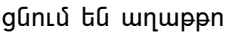


Դեղանյութում կովալենտ կապով կապված հալոգենները այսպիսի քանակական վերլուծման ենթարկելու համար նախ անհրաժեշտ է դրանք միներալացնելով վերածել իոնականի, կամ կծու ալկալիի լուծույթով ենթարկել դեհալոգենացման: Որոշ դեպքերում միներալացման կամ դեհալոգենացման կարիք չի զգացվում՝ քլորբութին, սարկոլիզին, յոդոֆորմ: Սպիրտային լուծույթում այդ դեղանյութերը արծաթի նիտրատի տիտրված լուծույթի ավելցուկի հետ եռացնելիս քանակապես վերածվում են արծաթի հալոգենիդի: Ավելցուկը որոշվում է Ֆոլգարդի եղանակով: Մերկուրիչափությունը հիմնված է երկվալենտ սնդիկի աղերի

(մերկուրի-իոնների) տիտրված լուծույթների կիրառման վրա, որոնք քլորիդների, բրոմիդների, ցիանիդների, ռոդանիդների հետ առաջացնում են վատ դիսոցվող միացություններ: Տիտրման վերջը որոշվում է ինդիկատորներով: Տիտրման համար սովորաբար վերցվում են սնդիկի նիտրատի կամ պերքլորատի լուծույթներ, իսկ քլորիդ-իոնի որոշման համար որպես ինդիկատոր օգտագործում են նատրիումի նիտրոպրուսիդ, որը սնդիկի իոնների հետ տալիս է սպիտակ նստվածք: Համարժեքության պահին ստացվում է չանհետացող պղտորություն: Կարելի է օգտվել նաև ադսորբցիոն ինդիկատորներից (դիֆենիլկարբազիդ), որոնք սնդիկի (II) իոնների հետ առաջացնում են գունավոր միացություններ: Տիտրումը կարելի է իրագործել այլ օտար իոնների առկայությամբ: Հաճախ որպես ինդիկատոր վերցվում է **$Fe(SCN)_3$**, որը համարժեքության պահին գունազրկվում է, հենց որ լուծույթում հայտնվում են սնդիկի (II) իոններ: Այդ պահը կարելի է որոշել նաև պոտենցաչափությամբ:

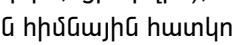
Ջրային կամ անջուր միջավայրում թթվահիմնային տիտրումը (չեզոքացում) դեղագործական վերլուծության ամենաշատ կիրառվող եղանակներից է: Ջրային միջավայրում թթվային հատկություններով օժտված և ջրում լուծելի նյութերը տիտրում են նատրիումի հիդրոքսիդի լուծույթով, իսկ հիմնային բնույթի նյութերը՝ աղաթթվի կամ ծծմբական թթվի լուծույթով: Շատ կարևոր է համապատասխան ինդիկատորի ընտրությունը, քանի որ համարժեքության պահին խառնուրդի pH-ը պետք է գտնվի ընտրած ինդիկատորի գույնի անցման pH-ի միջակայքում: Սովորաբար դրանք ներկեր են, որ գունափոխվում են pH-ի լայն սահմաններում՝ 1-ից մինչև 10,5: Դեղագործական վերլուծությունում ամենից հաճախ օգտագործում են մեթիլօրանժը (3,1-4,4), մեթիլկարմիրը (4,8-6,0), բրոմթիմոլային կապույտը (6,0-7,6), ֆենոլային կարմիրը (6,4-8,0), ֆենոլֆտալեինը (8,2-10,0), թիմոլֆտալեինը (9,4-10,6):

Անօրգանական և օրգանական թթուների նատրիումական աղերի տիտրման համար որպես տիտրանտ վերցնում են աղաթթուն ***(ացիդաչափություն)***: Նույն ձևով որոշվում են նաև օրգանական հիմքերն ու ալկալոիդները (հեքսամեթիլենտետրամին, ամիդոպիրին, կոդեին, ցիտիզին), որոնք ջրային կամ սպիրտային լուծույթներում ցուցաբերում են հիմնային հատկություններ՝



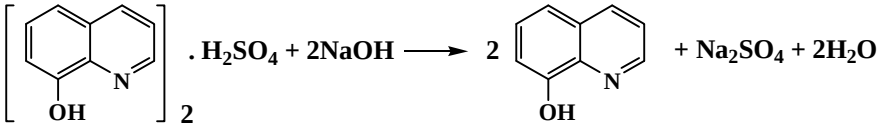
$$R_3N + HA \rightarrow [R_3N.H]^+.A^-$$

Անօրգանական (աղաթթու, բորաթթու) և օրգանական թթուները (քացախաթթու, լիմոնաթթու, գլուտամինաթթու, ասկորբինաթթու, սալիցիլաթթու, սալյուզիդ...) քանակապես որոշում են ***ալկալիչափությամբ***՝



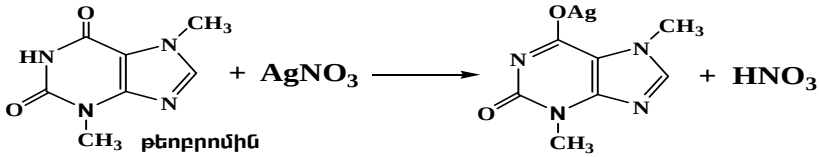
$$R - COOH + NaOH \rightarrow R - COONa + H_2O$$

Օրգանական հիմքերի, այդ թվում ալկալոիդների և վիտամինների հիդրոքլորիդները, սուլֆատները, ֆոսֆատները, նիտրատները (խինոզոլ, սեկուրինինի նիտրատ, պիրիդոքսինի հիդրոքլորիդ...), օրգանական հիմքերի լակտատներն ու հիդրոտարտրատները նույնպես որոշվում են ալկալիչափությամբ՝



խինոզոլ

Թեոբրոմինի և թեոֆիլինի քանակական վերլուծման համար ՊՖՀ-ը առաջարկում է արգենտաչափության և չեզոքացման եղանակի զուգակցումը՝

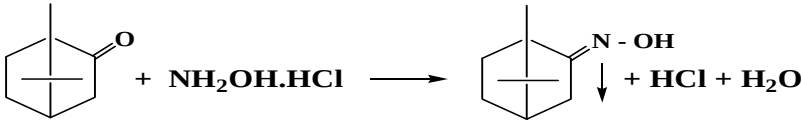


թեոբրոմին

$$HNO_3 + NaOH \rightarrow NaNO_3 + H_2O$$

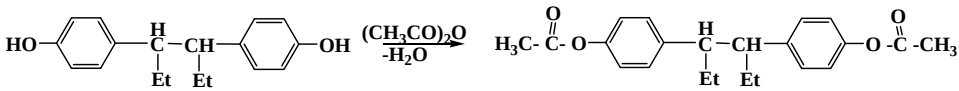
Անջատվում է համապատասխան քանակությամբ ազոտական թթու, որը տիտրվում է նատրիումի հիդրոքսիդով:

Հիդրոքսիլամինի հիդրոքլորիդի ու կետոածանցյալների փոխազդեցության արդյունքում օքսիմի հետ միաժամանակ ազատվում է համապատասխան քանակությամբ քլորաջրածին, որը և տիտրում են ալկալիի լուծույթով (***օքսիմային եղանակ***)՝



կամֆորա

Սպիրտների շարքին պատկանող պատրաստուկները անջուր միջավայրում ացիլացվում են քացախաթթվի անհիդրիդի ավելցուկով: Խառնուրդը ջրի հետ տաքացնելիս այդ ավելցուկը վերածվում է քացախաթթվի, որն էլ որոշում են ալկալիչափությամբ՝

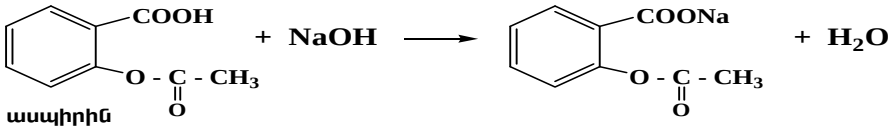


դիէթիլստիլբէստրոլ

$$(CH_3CO)_2O + H_2O \rightarrow 2CH_3COOH$$

էսթերներին պատկանող պատրաստուկների հիդրոլիզը կատարվում է նատրիումի հիդրոքսիդի տիտրված լուծույթով, որի ավելցուկը նույնպես որոշվում է չեզոքացման եղանակով (մեթիլսալիցիլատ, ֆենիլսալիցիլատ, վալիդոլ...):

Եթե պատրաստուկը վատ է լուծվում ջրում, կամ ջրային լուծույթներն ունեն թույլ թթվային կամ հիմնային բնույթ, ապա ալկալիչափական տիտրման ժամանակ օգտագործում են ***խառը լուծիչներ***: Ացետիլսալիցիլաթթվի (ասպիրին) սպիրտային լուծույթը 8-10°C ջերմաստիճանում (լուծիչի ու ջերմաստիճանի ընտրությունը թույլ են տալիս խուսափել հիդրոլիզից) տիտրվում է նատրիումի հիդրոքսիդի լուծույթով ֆենոլֆտալեինի առկայությամբ (ՊՖՀ)՝



Պ-ամինաբենզոական թթվի (նովոկային, նովոկայինամիդ, դիկային), խինոլինի, ակրիդինի, ֆենթիազինի ածանցյալների քանակական որոշման ժամանակ օգտվում են միմյանց մեջ չլուծվող լուծիչների (ջուր-քլորոֆորմ) համակարգից: Տիտրման ընթացքում անջատվող օրգանական հիմքը ջրայինից անցնում է քլորոֆորմային շերտ, որով և բացառվում է դրա ազդեցությունը տիտրման արդյունքների վրա: Երբեմն օրգանական հիմքը կորզում են քլորոֆորմով (կամ եթերով) և լուծիչը հեռացնելուց հետո այն որոշում են ացիդաչափությամբ: Քլորական թթվով օրգանական հիմքերի և դրանց աղերի տիտրումը անջուր միջավայրում իրագործվում է անջուր քացախաթթվում կամ քացախաթթվական անհիդրիդում: Որպես ինդիկատոր կիրառվում են բյուրեղական մանուշակագույնը, մեթիլօրանժը կամ տրոպեոլին 00-ը: Տիտրանտի ու ինդիկատորի լուծույթները պատրաստվում են անջուր քացախաթթվում: Պրոցեսն ընթանում է մի քանի փուլով՝

$$HClO_4 + CH_3COOH \rightleftharpoons CH_3COOH_2^+ + ClO_4^-$$

$$R_3N + CH_3COOH \rightarrow [R_3NH]^+ + CH_3COO^-$$

$$CH_3COOH_2^+ + CH_3COO^- \rightarrow 2CH_3COOH$$

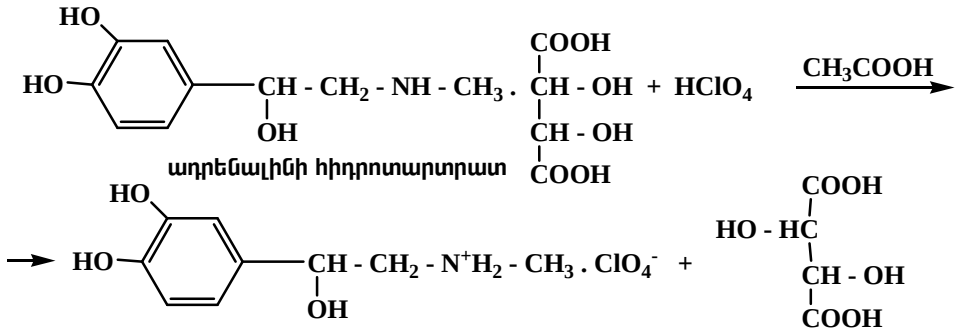
$$[R_3NH]^+ + ClO_4^- \rightarrow [R_3NH]^+ . ClO_4^-$$

Գումարային հավասարումը՝

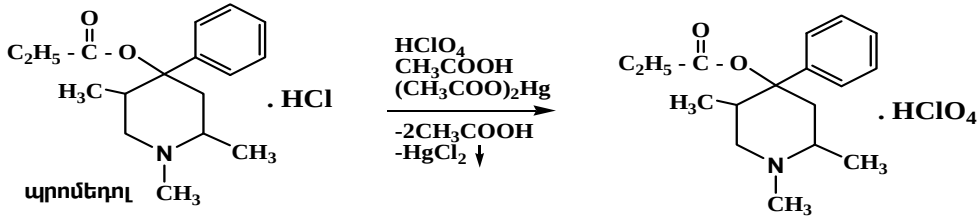
$$R_3N + HClO_4 \rightarrow [R_3NH]^+ . ClO_4^-$$

Անջուր քացախաթթուն պրոտոգենային լուծիչ է և ուժեղացնում է օրգանական հիմքի հիմնային հատկությունները, որը հնարավորություն է տալիս այն քանակապես տիտրելու քլորական թթվով:

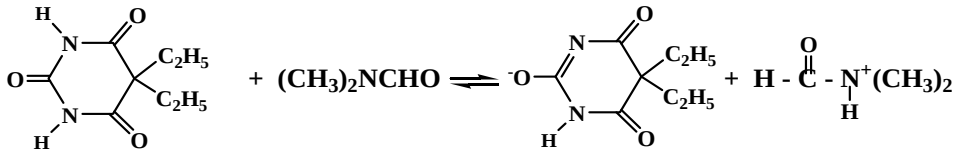
Թույլ օրգանական հիմքերի աղերի ($R_3N \cdot HA$) տիտրման (անջուր միջավայրում) ռեակցիայի քիմիզմը կարելի է արտահայտել գումարային հավասարումով (ինդիկատոր- մեթիլային մանուշակագույն)՝

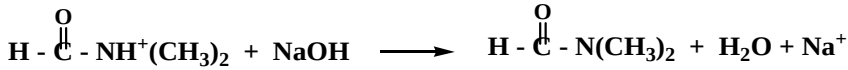


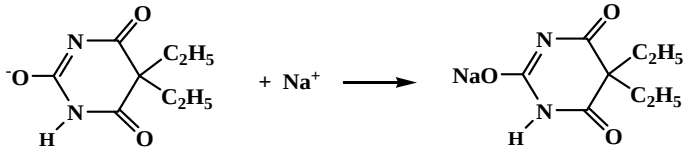
Բացառություն են կազմում չորրորդային ամոնիումային հալոգենիդները և հալոգենաջրածնական թթուների աղերը (հիդրոքլորիդներ, հիդրոբրոմիդներ, հիդրոյոդիդներ), քանի որ հալոգեն-իոնները ցուցաբերում են թթվային հատկություններ նույնիսկ անջուր քացախաթթվում և ճշտորեն տիտրել հնարավոր չէ: Այս դեպքում տիտրման միջավայրում անհրաժեշտ է սնդիկի ացետատի առկայությունը, որը կապելով հալոգեն-իոններին վերածվում է դժվար դիսոցվող միացության՝



Թույլ թթվային հատկություններով օժտված օրգանական նյութերի անջուր տիտրումը սովորաբար իրագործվում է դիմեթիլֆորմամիդում (լուծիչ), կամ բենզոլի հետ դրա խառնուրդում, ինչպես նաև պիրիդինում, էթիլենդիամինում (ինդիկատոր- թիմոլային կապույտ): Այս դեպքում լուծիչը ուժեղացնում է այդ օրգանական նյութերի (ֆենոլների, կարբոնաթթուների, ամինաթթուների, սուլֆանիլամիդների, բարբիտուրատների...) թթվային հատկությունները և հնարավորություն տալիս դրանց տիտրելու նատրիումի մեթիլատով՝







Բացառված չէ, որ վերլուծման ենթարկվող դեղանյութերի և տիտրանտի միջև տիտրման ընթացքում տեղի ունենա օքսիդա-վերականգնման ռեակցիա:

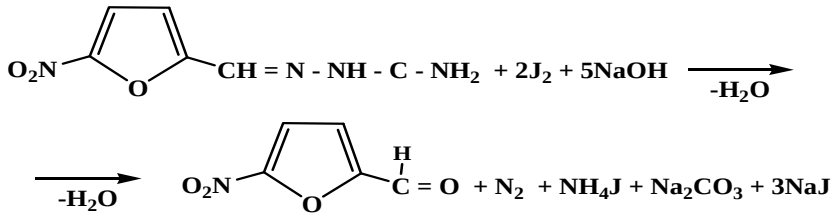
Օքսիդավերականգնման տիտրումը սովորաբար իրագործվում է թթվային միջավայրում: Քանակական վերլուծության այդ եղանակին են պատկանում յոդաչափությունը, յոդքլորաչափությունը, բրոմատաչափությունը, յոդատաչափությունը, դիքրոմատաչափությունը, պերմանգանատաչափությունը, ցերիումաչափությունը:

Յոդաչափությամբ քանակապես որոշում են անօրգանական և օրգանական այն դեղանյութերը, որոնք ընդունակ են օքսիդանալ կամ վերականգնվել, ինչպես նաև յոդի հետ առաջացնել տեղակալման արգասիքներ: Բացի դրանից, - յոդաչափությամբ որոշում են օքսիդիչ տիտրանտի ավելցուկը (հակադարձ տիտրում), վերևում նշված օքսիդա-վերականգնման եղանակները կիրառելիս: Յոդիդիոնների օքսիդացումից առաջացած կամ հակադարձ տիտրման դեպքում յոդաչափությունից մնացած ավելցուկ ազատ յոդը տիտրում են նատրիումի թիոսուլֆատով՝

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaCl + Na_2S_4O_6$$

Որպես ինդիկատոր օգտագործում են օսլան:

Դիտարկենք յոդաչափության տարբեր ձևերի կիրառումը կոնկրետ օրինակով: Ֆուրացիլինը տիտրվում է յոդի լուծույթով հիմնային միջավայրում: Ընթանում են հետևյալ ռեակցիաները՝

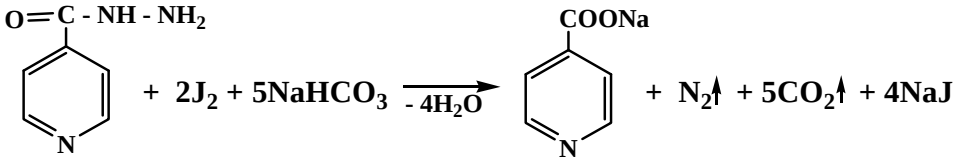


$$J_2 + 2NaOH \rightarrow NaJ + NaJO + H_2O$$

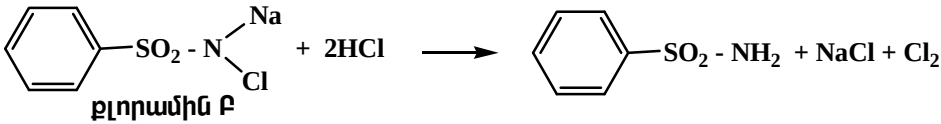
Պրոցեսի ավարտից հետո լուծույթը թթվեցվում է, անջատված ավելցուկ յոդը տիտրվում է նատրիումի թիոսուլֆատով՝

$$NaJO + NaJ + H_2SO_4 \rightarrow J_2 + Na_2SO_4 + H_2O$$

Իզոնիազիդի քանակական որոշումը յոդաչափությամբ իրագործվում է թույլ հիմնային միջավայրում՝

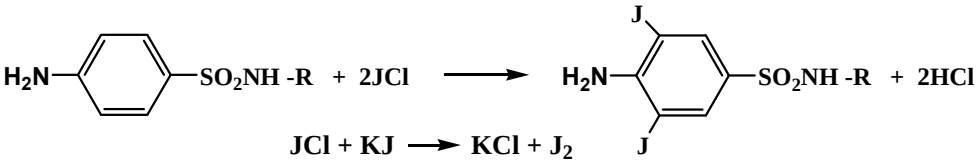


Որոշ պատրաստուկներ ակտիվ քլորի առկայության պատճառով կալիումի - յոդիդից դուրս են մղում յոդ, որը որոշվում է նատրիումի թիոսուլֆատով՝



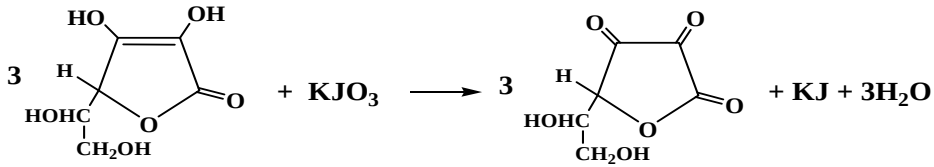
$$Cl_2 + 2KJ \rightarrow 2KCl + J_2$$

Յոդքլորաչափությունը նման է յոդաչափությանը և տարբերվում է նրանով, որ տիտրանտ է ծառայում կայուն յոդմոնոքլորիդի լուծույթը: Սուլֆանիլամիդների օրինակով դիտարկենք այս եղանակի ուրվագիծը՝



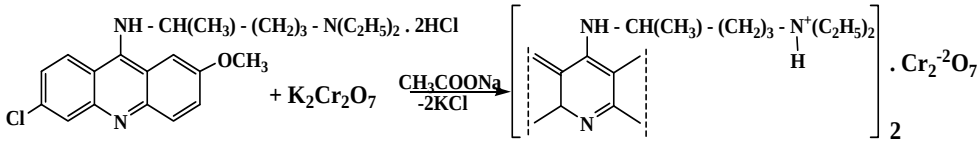
Անջատված յոդը տիտրվում է նատրիումի թիոսուլֆատով:

Յոդատաչափությունը կիրառենք ասկորբինաթթվի նկատմամբ: Համարժեքության պահին կալիումի յոդատի ավելցուկը թթվային միջավայրում օքսիդացնում է յոդիդը և առաջացած յոդը հայտնաբերվում է օսլայով:



$$KJO_3 + 5KJ + 6HCl \rightarrow 3J_2 + 6KCl + 3H_2O$$

Բրոմատաչափությունը սկզբունքորեն նման է յոդատաչափությանը: Այս երկու եղանակները զուգահեռ կիրառվում են ալկալիական մետաղների ու օրգանական հիմքերի յոդիդների տիտրման համար: ***Դիքրոմատաչափությունը*** հիմնված է կալիումի դիքրոմատի տիտրված լուծույթով օրգանական հիմքերի որոշ աղերի նստեցման վրա: Անլուծելի ակրիխինի դիքրոմատը ֆիլտրում են, իսկ տիտրանտի ավելցուկը որոշում են յոդաչափությամբ՝

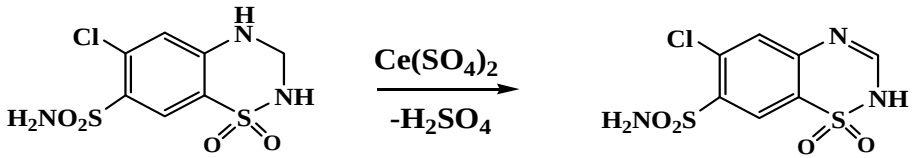


$$K_2Cr_2O_7 + 6KJ + 7H_2SO_4 \rightarrow Cr_2(SO_4)_3 + 3J_2 + 4K_2SO_4 + 7H_2O$$

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

Պերմանգանատաչափության եղանակը կիրառելիս օգտվում են թթվային միջավայրում կալիումի պերմանգանատի օքսիդիչ հատկությունից, որը ուղղակի տիտրման ժամանակ և՛ տիտրանտ է, և՛ ինդիկատոր: Դրա ավելցուկը լուծույթին հաղորդում է վարդագույն գունավորում: Հակադարձ տիտրման ժամանակ տիտրանտի ավելցուկը որոշվում է յոդաչափությամբ:

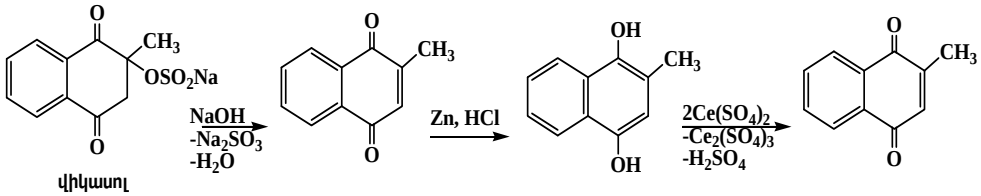
Ցերիումաչափության ժամանակ տիտրանտ է ծառայում ցերիումի սուլֆատը, որը թթվային միջավայրում օքսիդիչ է և վերականգնվում է մինչև Ce^{+3}-ի (ինդիկատոր-դիֆենիլամին կամ օրթո-ֆենանտրոլին): Հակադարձ տիտրման ժամանակ տիտրանտի ավելցուկը (քառավալենտ ցերիումի սուլֆատը) որոշվում է - յոդաչափությամբ՝



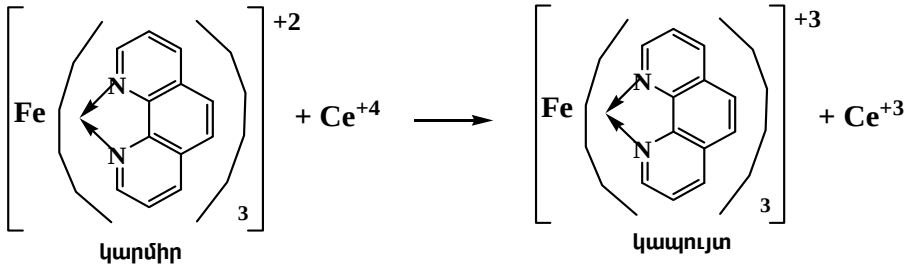
դիքլոթիազիդ

$$2Ce(SO_4)_2 + 2KJ \rightarrow J_2 + Ce_2(SO_4)_3 + K_2SO_4$$

Վիկասոլը քանակապես որոշելու համար նախ այն քայքայում են հիմնային միջավայրում՝ նատրիումի սուլֆիտի և 2-մեթիլ-1,4-նավթոխինոնի (նստվածք): Վերջինս քլորոֆորմով կորզում են, մաքրում և վերականգնում ցինկի փոշու միջոցով՝ աղաթթվի առկայությամբ, որից հետո միայն տիտրում ցերիումի սուլֆատով, օ-ֆենանտրոլինի (ինդիկատոր) ներկայությամբ՝



Համարժեքության պահին օ-ֆենանտրոլինը կարմրից գունափոխվում է կապույտի՝



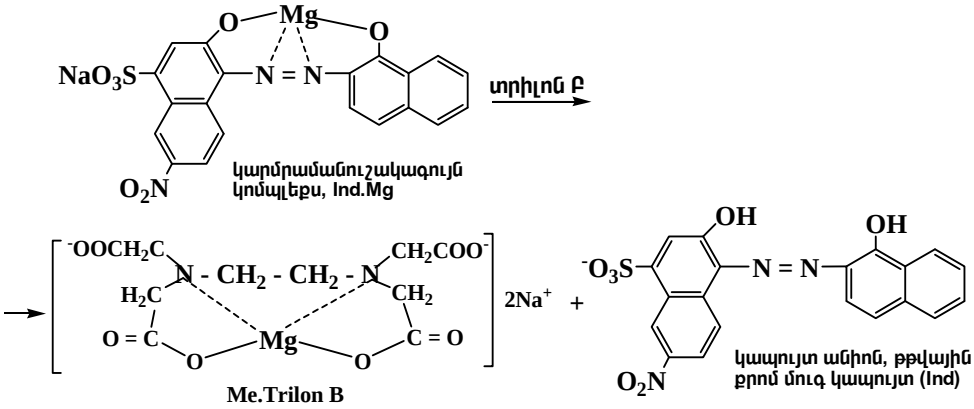
որը դեղին գույնի տիտրանտի հետ առաջացնում է կանաչ գունավորում:

Կոմպլեքսաչափությունը հիմնված է տրիլոն Բ-ի (էթիլենդիամինտետրաքացախաթթվի դինատրիումական աղ - ԷԴՏԱ) կամ ուրիշ կոմպլեքսների հետ երկ-, եռ-, քառլիցքավորված մետաղի իոնների ջրալուծ կոմպլեքսների առաջացման վրա: Եղանակը կիրառելի է այն անօրգանական և էլեմենտօրգանական պատրաստուկների համար, որոնց դիսոցումից առաջանում են մետաղի կատիոններ:

Կոմպլեքսաչափության պարտադիր պայմանը որոշակի սահմաններում pH-ի արժեքների պահպանումն է, որ իրականացվում է բուֆերային լուծույթների միջոցով: Ինդիկատոր են ծառայում թթվային քրոմ սևը, թթվային քրոմ մուգ կապույտը, պիրոկատեխինային մանուշակագույնը, մուրեքսիդը և այլն, որոնք մետաղի իոնների հետ առաջացնում են անկայուն, վառ գունավորված կոմպլեքսներ: Վերջիններս տրիլոն Բ-ով տիտրելիս քայքայվում են, համարժեքության պահին գունափոխվելով՝

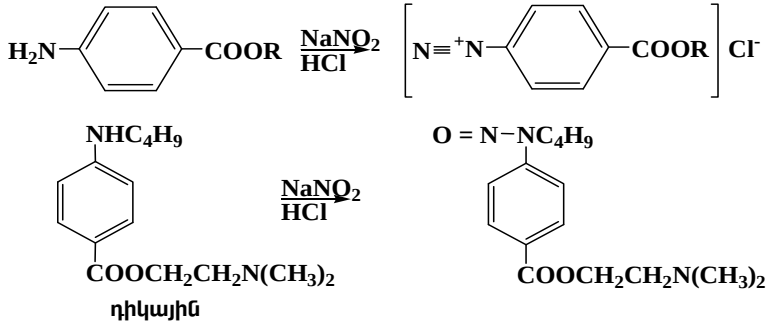
$$Me^{+n} + Ind.(\text{կապույտ}) \rightarrow Me.Ind\ (\text{կարմիր})$$

Me.Ind + Trilon B → Me.Trilon B + Ind (կապույտ)



Այս եղանակը կիրառելի է մագնեզիումի, ցինկի, կալցիումի, կապարի, բիսմութի միացությունների քանակական որոշման համար:

Նիտրիտաչափությունը կիրառվում է առաջնային և երկրորդային արոմատիկ ամինների քանակական որոշման համար թթվային միջավայրում (տիտրանտը - նատրիումի նիտրիտ): Առաջնային ամինները առաջացնում են դիազոնիումի աղեր, երկրորդային ամինները՝ նիտրոզոմիացություններ՝



Համարժեքության պահը որոշվում է երեք եղանակով՝ ներքին ինդիկատորներով (տրոպեոլին-ՕՕ, չեզոք կարմիր, տրոպեոլին-ՕՕ -ն մեթիլենային կապույտի հետ), արտաքին ինդիկատորներով (յոդօսլայական թուղթ) կամ պոտենցաչափությամբ:

Գազաչափական եղանակը դեղագործական վերլուծությունում կիրառվում է թթվածնի ու ցիկլոպրոպանի որոշման համար (ՊՖIX, 349, ՊՖX, 228):

Քանակական ***տարրային*** վերլուծության հիմքում ընկած է ածխածին, ջրածին, թթվածին պարունակող օրգանական մոլեկուլի նախնական քայքայումը մի-

ներալացումով, որ իրականացվում է օքսիդիչների կամ վերականգնիչների օգնությամբ: Արդյունքում ստացված իոնները որոշվում են համապատասխան տիտրաչափական եղանակներով:

Տարրային վերլուծությունը օգտագործում են ազոտ, հալոգեններ, ծծումբ, ինչպես նաև զառիկ, բիսմութ, սնդիկ, ծարիր պարունակող օրգանական և էլեմենտօրգանական միացությունների քանակական որոշման համար: Օրգանական միացություններում ազոտի որոշման ֆարմակոպեական եղանակը հայտնի է Կելդալի եղանակ անունով (տես 3.3.2, ՊՖX, 762; ՊՖXI, 1, 180):

Տարրային վերլուծության թվին է պատկանում թթվածնի միջավայրում ***այրման*** եղանակը, որը կիրառելի է էլեմենտօրգանական միացություններում հալոգենների, ծծմբի, ֆոսֆորի որոշման համար: ՊՖX-ը (764) այս եղանակը առաջարկում է յոդօրգանական դեղանյութերում յոդի որոշման համար: Եղանակը հնարավոր է կիրառել նաև ծծումբ պարունակող օրգանական դեղանյութերի սարրային վերլուծության ժամանակ:

Զառիկ պարունակող օրգանական դեղանյութերի (օսարսոլ, նովարսենոլ, միարսենոլ) քանակական վերլուծության համար նախ օքսիդիչների առկայությամբ (խիտ ազոտական և ծծմբական թթուների խառնուրդ) միներալացվում է մոլեկուլի օրգանական մասը: Արդյունքում ստացվում է As^{+3} և As^{+5} իոնների խառնուրդ: Վերջիններս հիդրազինի սուլֆատի հետ տաքացնելիս վերականգնվում են մինչև As^{+3} (III), որն էլ որոշվում է բրոմատաչափությամբ (տիտրանտ՝ կալիումի բրոմատ, ինդիկատոր՝ մեթիլային կապույտ, կալիումի բրոմիդի առկայությամբ)՝

$$2H_3AsO_4 + NH_2 - NH_2 \rightarrow N_2\uparrow + 2H_3AsO_3 + 2H_2O$$

$$KBrO_3 + 5KBr + 3H_2SO_4 \rightarrow 3Br_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O$$

$$H_3AsO_3 + Br_2 + H_2O \rightarrow H_3AsO_4 + 2HBr$$

Համարժեքության պահին լուծույթը գունազրկվում է :

Սնդիկօրգանական դեղանյութերը (պրոմերան) եռացող ջրային բաղնիսի վրա 0,1 Ն-ոց աղաթթվի լուծույթի հետ տաքացնելիս սնդիկը քանակապես վերածվում է սնդիկի դիքլորիդի, որը կալիումի յոդիդի (ավելցուկով) հետ փոխազդելով վերածվում է ջրալուծ կոմպլեքսային աղի՝

$$HgCl_2 + 2KJ \rightarrow HgJ_2\downarrow + 2KCl$$

$$HgJ_2 + 2KCl \rightarrow K_2HgJ_4$$

Թթվի ավելցուկը տիտրվում է հիմքով:

Վերլուծական ֆիզիկաքիմիական ժամանակակից եղանակները դասական քանակական եղանակների նկատմամբ ունեն մի շարք առավելություններ:

Ֆիզիկաքիմիական եղանակները հիմնվելով դեղանյութերի ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների վրա աչքի են ընկնում արագությամբ, ընտրողականությամբ, բարձր զգայունությամբ, ավտոմատացման ու միասնականացման (ստանդարտացման) հնարավորությամբ: Այս եղանակներից ՊՖՀ-ում ընդգրկված են սպեկտրալուսաչափությունը ԻԿ-մարզում, ֆլուորաչափությունը, բևեռաչափությունը, նրբաշերտ քրոմատագրությունը: Այս եղանակները դիտարկվել են 3-րդ գլխում (դեղանյութերի ստացումն ու հետազոտումը):

Փորձարկվող նյութի լուծույթում լույսի ճառագայթի բեկման ցուցիչի (բեկումաչափություն), բևեռացված լույսի հարթության պտտման (բևեռաչափություն), ինտերֆերենցիայի (վերադրաչափություն) որոշումն է ընկած ***օպտիկական*** եղանակների հիմքում: ՊՖՀ-ում բեկումաչափությունը օգտագործվում է հեղուկ դեղանյութերի ճանաչման, իսկ ներդեղատնային վերահսկողությունում՝ հեղուկ դեղաձևերի, այդ թվում կրկնակի ու եռակի խառնուրդների քանակական վերլուծման համար:

Մոլեկուլում ասիմետրիկ ածխածնի ատոմ ունեցող մոտ 60 դեղանյութերի ճանաչման համար, որոնց մեծ մասը պատկանում է ալկալոիդների, հորմոնների, վիտամինների, հակաբիոտիկների, տերպենների դասերին, ՊՖՀ-ը առաջարկում է բևեռաչափությունը, որի հետ մեկտեղ վերջին տարիներին զարգացում է ստացել սպեկտրաբևեռաչափական քանակական վերլուծությունը:

Դեղագործական ու թունաբանական վերլուծությունում անհատական դեղանյութերի ճանաչման համար իր նշանակությունը չի կորցրել քիմիական ***մանրադիտությունը***: Հեռանկարային է հատկապես էլեկտրոնային մանրադիտության կիրառումը ֆիտոքիմիական վերլուծությունում: Այս եղանակը հնարավորություն է տալիս ստանալ շատ փոքր առարկաների մեծացված պատկերը, որովհետև ի տարբերություն օպտիկական մանրադիտության, այս դեպքում առարկան ենթարկվում է բարձր էներգիայով օժտված էլեկտրոնային փնջի ազդեցությանը: Ցրված էլեկտրոններից առաջացած պատկերը դիտվում է ֆլուորեսցենցվող էկրանի վրա:

Աբսորբցիոն (ճառագայթակլանման) եղանակները հիմնված են լուսակի (սպեկտր) տարբեր մարզերում նյութի լուսակլանման հատկությունների վրա:

Ատոմաաբսորբցիոն սպեկտրալուսաչափությունը (ԱԱՍ) ատոմային կլան-ման սպեկտրով տարրի որակական և քանակական որոշման եղանակ է: Այն կիրառում են շրջակա միջավայրի (հող, ջուր, օդ) որակի հսկողության, սննդի և դրա պատրաստման հումքի վերլուծման, բժշկության, մետաղագործության, քիմիական արդյունաբերության և գիտահետազոտական աշխատանքների

բնագավառներում: ԱԱՍ եղանակը հիմնված է փորձարկվող նյութի չեզոք ատոմների կողմից օպտիկական ճառագայթման որոշակի էներգիայով ալիքի ընտրողական կլանման չափման վրա: Ատոմիզատորում նյութի ատոմացումը իրականացնում են նմուշը 2500-3000^0 տաքացնելով, որի համար օգտվում են այրվող գազերի (ացետիլեն, երբեմն պրոպան) և օդի կամ ազոտի ենթօքսիդի (օքսիդիչներ) խառնուրդի բոցը: Առաջացած ատոմային գոլորշու միջով անց են կացնում 190-850 նմ միջակայքով ճառագայթ: Ատոմներին գրգռվում է ոչ միայն ջերմային էներգիան, այլև լույսի էներգիան: Էներգիայի կլանումից հետո գրգռված ատոմները վերադառնում են ելային վիճակի, ճառագայթելով կլանված էներգիան լույսի տեսքով: ***Ատոմաաբսորբցիոն*** սպեկտրալուսաչափությունը զգայուն եղանակ է մետաղների փոքր քանակների որոշման համար և օժտված է բարձր ընտրողականությամբ, հեռանկարային է ծանր մետաղների փոքրագույն խառնուրդների հայտնաբերման համար, հատկապես պոլիվիտամինային պատրաստուկների, ամինաթթուների, բարբիտուրատների, ալկալոիդների, որոշ հակաբիոտիկների, սնդիկ և հալոգեն պարունակող դեղանյութերի վերլուծման ժամանակ:

Դեղագործական վերլուծությունում հնարավոր է նաև ***ռենտգենյան աբսորբցիոն*** սպեկտրալուսաչափության կիրառումը, հիմնված ատոմների կողմից ռենտգենյան ճառագայթների կլանման վրա:

ՈՒՄ- ***սպեկտրալուսաչափությունը*** դեղագործությունում վերլուծման ամենապարզ և լայնորեն կիրառվող աբսորբցիոն եղանակն է (տես գլուխ 3) դեղապատրաստուկների վերլուծման բոլոր փուլերում: Դեղանյութերի ճանաչման համար կարելի է օգտվել նյութերի լուսակների ատլասներից, որտեղ դասակարգված են տեղեկությունները կորերի բնույթի վերաբերյալ, բերված են կլանման մաքսիմումի ու մինիմումի դիրքերը և դրանց համապատասխան օպտիկական խտության արժեքները:

Քանակական սպեկտրալուսաչափական վերլուծության լավագույն պայմանների անսխալ ընտրություն կարելի է կատարել միայն նախապես կլանման լուսակի բնույթի վրա իոնացման հաստատունի, լուծիչի բնույթի, միջավայրի pH-ի և այլ գործոնների ազդեցությունը պարզելուց հետո:

Լուսագունաչափական (ֆոտոկոլորիմետրիկ) եղանակով քանակական որոշումը, ի տարբերություն ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափության, իրագործվում է լուսակի տեսանելի մարզում: Հետազոտվող նյութը որևէ ռեակտիվի հետ վերածում են գունավոր միացության և այնուհետև չափում գույնի ուժգնությունը գունաչափով: Որոշման ճշտությունը կախված է քիմիական ռեակցիայի բարենպաստ

պայմանների ընտրությունից: ՊՖՀ-ը մի շարք նիտրոածանցյալների (նիտրոգլիցերին, ֆուրադոնին, ֆուրացիլին), վիտամինային պատրաստուկների (ռիբոֆլավին, ֆոլաթթու) և սրտային գլիկոզիդների քանակական որոշմա համար առաջարկվում է այս եղանակը: Մշակված են դեղածևերի բաղադրամասերի որոշման լուսագունաչափական բազմաթիվ եղանակներ:

Գունաչափության տարբերակներից են ***կոմպլեմենտային եռխթանիչը***, հիմնված երեք տարբեր երկարության ալիքների միաժամանակյա կլանումները չափելու վրա: ***Լուսատուրբիդաչափական և լուսանեֆելաչափական*** եղանակները հիմնված են որոնելի նյութի կախույթային մասնիկների կողմից կլանված կամ ցրված լույսի չափման վրա: ***Քրոնոլուսատուրբիդաչափական*** եղանակի էությունը լույսի հանգելու պրոցեսում դրա աստիճանական փոփոխությունների չափումն է: ***Ջերմանեֆելաչափությունը*** պատրաստուկի լուծույթի պղտորության չափման միջոցով որոշում է նյութի խտության կախվածությունը ջերմաստիճանից: ԻԿ-սպեկտրալուսաչափության կարևոր առավելություններն են - յուրատեսակությունը, վերլուծման արագությունը, բարձր զգայունությունը, ստացված արդյունքների ճշտությունը, բյուրեղական վիճակում նյութերի վերլուծման հնարավորությունը: Վերլուծական նպատակների համար սովորաբար օգտվում են ԻԿ-լուսակի 650-1450 սմ$^{-1}$ մարզից, որը հայտնի է ***մատնահետքերի*** մարզ անունով: Այստեղ կլանումները շատ տեղեկություններ են հաղորդում նյութի կառուցվածքի վերաբերյալ և միևնույն ժամանակ թույլ են տալիս դատել դեղանյութերի նույնականության և մաքրության աստիճանի մասին: ԻԿ-սպեկտրալուսաչափությունը օգտագործվում է նաև դեղանյութերի քանակական որոշման համար:

Դեղագործական վերլուծությունում կիրառվում է նաև ***կոմբինացված ցրման*** սպեկտրալուսաչափությունը:

Դիֆերենցված եղանակները թույլ են տալիս դեղագործական վերլուծությունում ընդլայնելու լուսաչափության կիրառման շրջանակները, հնարավորություն են ընձեռում մեծացնել վերլուծման ճշտությունը, այն իրագործել մեծ խտությունների դեպքում:

Բոցի լուսաչափությունը կիրառելիս խառնուրդում տարրի խտությունը որոշվում է բոցի կողմից առաքվող բնորոշ ճառագայթի ուժգնությամբ: Դեղագործական վերլուծությունում այս եղանակը կիրառում են այնպիսի դյուրագրգիռ տարրերի նկատմամբ, ինչպիսիք են նատրիումը և կալիումը: Բոցային լուսաչափ կոչված սարքը պիտանի է ոչ միայն այդ տարրերի քանակական վերլուծման համար, այլև անօրգանական և էլեմենտօրգանական դեղանյութերում հողալկալիա-

կան տարրերի, ինչպես նաև այդ տարրերի իոնների (խառնուրդ) հայտնաբերման համար:

Վերլուծվող նյութը ճառագայթման ենթարկելիս առաջանում է երկրորդային ճառագայթում, որի չափման վրա են հիմնված լյումինեսցենտային եղանակները՝ ֆլուորեսցենցիան, հեմիլյումինեսցենցիան, ռենտգենաֆլյուորեսցենցիան...

ՈՒՄ-ճառագայթման ազդեցությունից սովորաբար ֆլյուորեսցենտում են մոլեկուլի սիմետրիկ կառուցվածքով օրգանական միացությունները, որոնք պարունակում են զուգորդված կապեր, նիտրո, նիտրոզո, ազո, ամիդային, կարբօքսիլ կամ կարբոնիլ խմբեր: Ֆլյուորեսցենտման ուժգնությունը կախված է որ միայն - նյութերի քիմիական կառուցվածքից ու ֆիզիկական հատկություններից, այլև դրանց խտությունից, լուծիչի բնույթից, միջավայրի pH-ի արժեքից, ջերմաստիճանից, նույնիսկ չնչին քանակի խառնուրդների առկայությունից: Ֆլուորաչափությունը ֆարմակոպեական եղանակ է և կիրառվում է ամինաթթուների, պիրիմիդինի և ակրիդինի ածանցյալների, սուլֆանիլամիդների (ֆտալազոլ), որոշ հակաբիոտիկների ու վիտամինների ճանաչման համար:

Մոլեկուլում երկաթի, կոբալտի, բրոմի, արծաթի և այլ հետերոատոմներ պարունակող նյութերի քանակական վերլուծության համար հեռանկարային ***ռենտգենյան*** ֆլուորեսցենցիայի կիրառումը:

Կենսաբանական հումքում նյութերի շատ փոքր քանակների հայտնաբերման համար մեծ հնարավորություններ է ընձեռում ***հեմիլյումինեսցենցման*** եղանակը, որը չափումների համար որպես գրգռման աղբյուր օգտագործում է քիմիական ռեակցիաների ընթացքում անջատված էներգիան: Օքսիդացման ընթացքում այդպիսի էներգիա ճառագայթում են որոշ բարբիտուրատներ (հատկապես ֆենոբարբիտալը), արոմատիկ թթուների հիդրազիդները և այլն:

Ռադիոակտիվ պատրաստուկների որակի գնահատման համար սպեկտրաչափով չափում են b- կամ g- ճառագայթումը, որի վրա էլ հիմնված են ***ռադիոքիմիական*** եղանակները: Վերլուծական քիմիայում մեծ կիրառում ունեն ռադիոակտիվ իզոտոպների միջոցով (նշված ատոմներ) վերլուծության զգայուն եղանակները, որոնցից են ***իզոտոպային նոսրացումը, ռադիոչափական*** տիտրումը, ***ռադիոակտիվ ինդիկատորայինը, ակտիվացված*** վերլուծությունը, ***ռադիոիմունայինը***:

Դեղագործական վերլուծության ժամանակակից եղանակների հիմքում ընկած է նաև մագնիսական դաշտի օգտագործումը: Այդ եղանակներից են միջուկամագնիսական ռեզոնանսը (ՄՄՌ), պրոտոնամագնիսական ռեզոնանսը (ՊՄՌ),

էլեկտրոնային պարամագնիսական ռեզոնանսը (ԷՊՌ), միջուկակվադրուպոլային ռեզոնանսը (ՄԿՌ), մասս-լուսապատկերումը (տես գլ. 3):

Էլեկտրաքիմիական եղանակներից դեղագործական վերլուծությունում կիրառվում են ***պոտենցաչափությունը***՝ հիմնված փորձարկվող լուծույթի և դրա մեջ ընկղմված էլեկտրոդների միջև առաջացած պոտենցիալների տարբերության չափման վրա, ***քրոնոպոտենցաչափությունը***, ***բևեռագրությունը***՝ հիմնված փորձարկվող նյութի էլեկտրաօքսիդացման կամ էլեկտրավերականգնման ժամանակ առաջացած հոսանքի ուժի չափման վրա, բարձր զգայունությամբ օժտված ***դիֆերենցիալ*** բևեռագրությունը, ***քրոմատաբևեռագրումը***, ***օսցիլագրական*** բևեռագրությունը, ***կուլոնաչափական տիտրումը***՝ հիմնված էլեկտրոդների վրա անջատված նյութի քանակի և այդ պրոցեսի վրա ծախսված էլեկտրականության քանակի միջև եղած կապի վրա (Ֆարադեյի օրենքը), ***ամպերաչափական*** տիտրումը, ***կոնդուկտաչափությունը***: Բարձր զգայունությունը, վերարտադրման հնարավորությունը, արդյունքների ճշտությունը, կատարման արագությունը բնորոշ են էլեկտրաքիմիական եղանակներին և լայն հնարավորություններ են ստեղծում դեղագործական վերլուծության ավտոմատացման համար

Բաժանման ֆիզիկաքիմիական եղանակներից դեղավերլուծությունում կիրառվում են ***քրոմատագրությունը***, ***էլեկտրաֆորեզը*** և ***լուծազատումը***:

Քրոմատագրությունը դինամիկ պայմաններում նյութերի բաժանումը, վերլուծումը և ֆիզիկաքիմիական հատկությունների ուսումնասիրումն է սորբցիոն եղանակներով: Այն հիմնված է երկու ֆազերի միջև (շարժական և անշարժ) նյութերի բաշխման վրա: Անշարժ պինդ ֆազի համար հիմնական ֆիզիկաքիմիական պրոցեսը նյութի ադսորբցիան է դրա մակերեսի վրա: Բաժանման ճանապարհի երկայնքով մասնիկների տեղափոխման հարաբերական արագությունը կախված է անշարժ ֆազի հետ դրանց փոխազդեցությունից, որի հետևանքով յուրաքանչյուր բաղադրամաս անշարժ ֆազով անցնում է որոշակի երկարությամբ ճանապարհ: Նյութի տեղափոխման արագության (կամ ճանապարհի) հարաբերությունը լուծիչի տեղափոխման արագությանը (կամ ճանապարհին) նշանակվում է Rf-ով, որը բաժանման տվյալ պայմանների համար հանդիսանում է նյութի հաստատուն և օգտագործվում է դրա ճանաչման համար: Եղանակը հնարավորություն է տալիս փորձարկվող նմուշի բաղադրամասերի ընտրողական բաժանումը իրականացնել առավել արդյունավետ ձևով: Սա էական է, քանի որ վերլուծման ենթարկվող պատրաստուկները սովորաբար խառնուրդներ են:

Ըստ բաժանման պրոցեսի մեխանիզմի գոյություն ունեն իոնափոխանակման, ադսորբցիոն, նստեցման, բաշխիչ, օքսիդավերականգնման քրոմատագրա-

կան եղանակներ: Ըստ իրագործման ձևի՝ աշտարակային, մազանոթային և մակերեսային: Վերջինս կարելի է իրականացնել թղթի և սորբենտի բարակ շերտի վրա: Ըստ փորձարկվող նյութի ագրեգատային վիճակի՝ գազային և հեղուկային:

ՊՖՀ-ը թղթային քրոմատագրությունը առաջարկում է որոշ դեղանյութերի որակի փորձարկման և համադրության միջանկյալ արգասիքները հայտնաբերելու նպատակով:

Նրբաշերտ քրոմատագրության (ՆՇՔ) առավելությունը սարքավորման պարզությունն է, վերլուծվող նյութի չնչին քանակի (մգ) անհրաժեշտությունը, կիրառման լայն շրջանակները, որը հնարավոր է դարձնում բազմաբաղադրիչ դեղաձևերի ճանաչումը, դեղերի քանակական գնահատումը և մաքրության որոշումը:

Մի շարք դեղանյութերի ճանաչման համար ՆՇՔ-ը զուգակցում են ԻԿ-լուսապատկերման, ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափության, ինտերֆերաչափության հետ: Օրինակ սալիցիլաթթվի որոշման ժամանակ ՆՇՔ-ը զուգակցում են ստացված լաքաների ֆլուորեսցենցման ուժգնությունը չափելու հետ: Որոշ պատրաստուկների վերլուծման համար շատ հեռանկարային է ՆՇՔ-ի և էլեկտրաֆորեզի կիրառումը սորբենտի բարակ շերտում և ստացված քրոմատագրառումների ու էլեկտրաֆորեգրառումների հետագա քանակական գնահատումը գրաֆիկական, հանրահաշվական, ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափական և դենսիտաչափական եղանակներով:

Գազային քրոմատագրության (ԳՔ) ժամանակ շարժական ֆազ է հանդիսանում գազը կամ գոլորշին: Եթե անշարժ ֆազը պինդ սորբենտն է, ապա այդպիսի եղանակը կոչվում է ***գազաադսորբցիոն***, իսկ եթե անշարժ ֆազը բարձրաեռ հեղուկ է, որով պատվում են պինդ կրողի հատիկների մակերեսը կամ աշտարակի (մազանոթ) պատերը՝ ***գազհեղուկային*** քրոմատագրություն (ԳՀՔ): Վերջինս հիմնված է գազային և հեղուկ ֆազերի միջև խառնուրդների բաշխման վրա և պայմանավորված է պինդ կրողի մակերեսը պատած հեղուկ ֆազում խառնուրդի բաղադրամասերի տարբեր լուծելիությամբ: Այս եղանակը կիրառվում է, եթե բաժանվող նյութերը ցնդելի են և ջերմակայուն:

ԳՔ-ը հիմնականում օգտագործում են խառնուրդների բաժանման համար: Դեդեկտորով գրանցված ազդանշանների լարվածակետերի մակերեսի մեծությամբ կարելի է դատել նաև խառնուրդի յուրաքանչյուր բաղադրամասի քանակական պարունակության մասին:

ԳՀՔ-ի առավելությունը բազմակողմանիությունն է (կարելի է բաժանել գազեր, հեղուկներ, պինդ նյութեր), մի քանի տասնյակ բաղադրամասեր պարունա-

կող բարդ խառնուրդների բաժանման ունակությունը, կարճատևությունը (5-20 րոպե), մեծ զգայունությունը (մինչև 10^{-13} գ), վերլուծվող նմուշի փոքր քանակը (մինչև 10^{-4}գ), համեմատաբար փոքր հարաբերական սխալը (0,01-1,5%):

Հեղուկային քրոմատագրությունում (ՀՔ) շարժական ֆազ է ծառայում հեղուկը: Կախված անշարժ ֆազի բնույթից գոյություն ունեն պինդ-հեղուկային և հեղուկ-հեղուկային քրոմատագրություններ: Այս եղանակներով օրգանական համադրական և բնական միացությունների բարդ խառնուրդները բաժանվում են առանձին բաղադրամասերի, անկախ մոլեկուլի զանգվածից: 10-15 նյութերից բաղկացած խառնուրդի գնահատման համար ծախսվում է 20-30 րոպե և ստացվում են սպեկտրային մաքրությամբ նյութեր (զգայունությունը 10-6գ): Այս եղանակը մեծ կիրառում ունի քիմիադեղագործական արդյունաբերության արտադրանքի վերահսկման և ալկալոիդների, հակաբիոտիկների, ստերոիդների... վերլուծման համար:

Արդյունավետ է ՀՔ-ի զուգակցումը ՈՒՄ-, ԻԿ- լուսապատկերման և մասսսպեկտրաչափության հետ:

Լուծազատումը (էքստրակտում) դեղավերլուծությունում կիրառում են հատկապես դեղաձևերի բաղադրիչների բաժանման համար, որի հիմնական պայմանը այնպիսի էքստրագենտի ընտրությունն է, որը չի խառնվում ելային ֆազի հետ, հեշտությամբ անջատվում է դրանից և կորզվող նյութից: Լուծազատումը զուգակցում են լուսաչափության հետ:

էքստրակտային-լուսաչափական եղանակը հիմնված է այն գունավոր արգասիքների ստացման վրա, որոնք ընդունակ են լուծազատվելու որևէ օրգանական լուծիչով: Այդ եղանակն ընդգրկված է ՊՖՀ-ում և արտասահմանյան ֆարմակոպեաներում: Որպես ռեագենտ են ծառայում տարբեր ներկեր և մետաղների աղեր (մեթիլ օրանժ, տրոպեոլին ՕՕ, բրոմֆենոլային կապույտ, բրոմկրեզոլային կանաչ, բրոմկրեզոլային պուրպուր...): Օրգանական հիմքերի հետ ներկերը առաջացնում են գունավոր ասոցիատներ, որոնք այնուհետև լուծազատվում են օրգանական լուծիչներով (հիմնականում քլորոֆորմով): Ստացված ասոցիատի լուծամզվածքի լուսակլանման ուժգնությունը չափում են այնպես, ինչպես լուսագունաչափական վերլուծությունում:

Բազմազան են նաև վերլուծության ջերմային եղանակները, որոնք հիմնված են փորձարկվող նյութի բյուրեղական և հեղուկ ֆազերի միջև հավասարակշռության վիճակի ճշգրիտ գրառման (մինչև 0,1°C-ի ճշտությամբ) վրա:

Հալույթը դանդաղ տաքացնելով կամ սառեցնելով սահմանվում է այն ջերմաստիճանը, որի դեպքում առաջանում և անհետանում են բյուրեղները: Եղանա-

կը կիրառելի է մի ամբողջ շարք դեղանյութերի ճանաչման համար: Ջերմային վերլուծությունն ունի բազմաթիվ ձևափոխություններ՝ ***ջերմամանրադիտակային, դերիվատագրական, դիֆերենցիալ տեսադաշտային գունաչափություն***, որը այլ ֆիզիկաքիմիական եղանակների հետ զուգակցված կիրառվում է բարձրաստիճան մաքրությամբ ստանդարտային նմուշների որակի գնահատման համար, ***դիֆերենցիալ մանրագունաչափությունը***, հիմնված հալման էնթալպիայի որոշման վրա և կիրառվում է ջերմաանկայուն նյութերի քանակական որոշման, մաքրության աստիճանը, կայունությունը, պոլիմորֆ ձևերի առկայությունը բացահայտելու նպատակով, ***ջերմաֆրակտագրությունը*** և այլն, որոնց կիրառումը դեղավերլուծությունում դեռևս բավարար չէ:

Վերլուծության կենսաբանական եղանակների հիմքում ընկած է դեղապատրաստուկների որակի կենսաբանական գնահատումը ըստ դեղաբանական արդյունավետության կամ թունավորության: Այս եղանակը կիրառվում է, երբ ֆիզիկական, քիմիական և ֆիզիկաքիմիական եղանակներով չի հաջողվում որոշակի եզրահանգումներ անել պատրաստուկի որակի կամ թունավորության մասին: Կենսաբանական փորձարկումներն իրականացվում են փորձակենդանիների, առանձին մեկուսացված օրգանների (արգանդի ելուստ, մաշկի հատվածներ), բջիջների առանձին խմբերի (արյան ձևական տարրեր), մանրէների որոշակի շտամների վրա: Պատրաստուկի ակտիվությունը արտահայտում են ազդման միավորներով (ԱՄ- ԺՊ.):

Ըստ ՊՖX-ի կենսաբանական վերահսկման են ենթակա սրտային միջոցները, հորմոնները, հակաբիոտիկները, նովարսենոլը, միարսենոլը: Սրտային միջոցների կենսաբանական գնահատականը հիմնված է դրանց թունավոր դեղաբաժիններով կենդանու սրտի սիստոլիկ կանգ առաջացնելու ունակության վրա: Ակտիվությունը գնահատելիս սահմանում են փորձարկվող նյութի և ստանդարտային նմուշի ամենափոքր քանակությունը, որոնք առաջացնում են փորձակենդանիների սրտի սիստոլիկ կանգ: Այնուհետև հաշվարկում են ԱՄ-ի պարունակությունը ըստ ստանդարտային նմուշի: Հակաբիոտիկների կենսաբանական գնահատումը իրականացնում են՝ ագարում դիֆուզիոն եղանակով համեմատելով ստանդարտային և փորձարկվող լուծույթների կողմից տեստ-մանրէների աճի ճնշման գոտիները (ՊՖX, 943; ՊՖXI, 1, 221):

Ադրենալինի ակտիվությունը որոշելու համար համեմատում են փորձարկվող և ստանդարտային դեղապատրաստուկների՝ ճագարների զարկերակային ճնշումը բարձրացնելու հատկությունները: Ինսուլինի կենսաբանական ակտիվությունը որոշելիս համադրվում են փորձարկվող և ստանդարտային նմուշների

հիպոգլիկեմիկ ունակությունները: Փորձարկվող կորտիկոտրոպինը (АКТ) համադրում են ստանդարտային նմուշի հետ, բացահայտելու դրա կողմից արու առնետների մակերիկամներում ասկորբինաթթվի նվազեցման ունակությունը: Նովարսենոլի ու միարսենոլի ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների որոշումից (ՊՖX, 433, 473) անկախ, ստուգվում է այդ դեղապատրաստուկների յուրաքանչյուր շարքի (սերիայի) թունավորությունը սպիտակ մկների վրա: Բացի դրանից փորձարկման համար առանձնացնում են վարակված մկներ, ընտրողաբար ստուգում այդ դեղապատրաստուկների հակատրիպանոզոմային ակտիվությունը:

Ստուգվում է նաև որոշ դեղապատրաստուկների (հորմոններ, հակաբիոտիկներ, շիճուկներ, պատվաստանյութեր) մանրէազերծվածությունը (ՊՖX, 954; ՊՖXI, 2, 187):

Դեղերի ներերակային ներարկման ժամանակ պիրոգեն նյութերը ընկնելով արյան հոսքի մեջ կարող են առաջացնել ջերմաստիճանի բարձրացում, զանազան փոփոխություններ օրգանիզմի տարբեր օրգաններում և համակարգերում: Ժամանակակից պատկերացումներով պիրոգենների մեծ մասը էնդոտոքսիններ են: Դրանք լիպոպոլիսախարիդային բնույթի, մինչև 8 մլն-ի հասնող մոլեկուլային զանգվածով բարձրամոլեկուլային միացություններ են (50 նմ - 1 մկմ չափսի մասնիկներ): Ստուգվում է ներարկման նպատակներով օգտագործվող ջրի և ներարկվող լուծույթների պիրոգենությունը: Շատ երկրների ֆարմակոպեաներ (նաև ՊՖX-ը) պիրոգենության ստուգման համար առաջարկում են կենսաբանական եղանակ, որը սակայն պիրոգեն նյութերի քանակական գնահատականը չի տալիս (ՊՖX, 953, ՊՖXI, 2, 183):

Պիրոգեններ պարունակող լուծույթները խինոնով մշակելուց հետո տետրաբրոմֆենոլֆտալեինի հետ ռեակցիա չեն տալիս: Պիրոգենները, եթե գերազանցում են 1 մկգ-ը, ծծմբական թթվի առկայությամբ տրիպտոֆանի հետ առաջացնում են գորշմորու գույն: Պիրոգեն պարունակող մանրէների կուլտուրայից ստացված ֆիլտրատի լուծույթները ՈՒՄ-լուսակի 260 նմ մարզում բացահայտում են թույլ արտահայտված կլանման մաքսիմում: Պիրոգենների լուծույթները խինոնով մշակելիս դառնում են կարմիր, և ՈՒՄ-լուսակի 390 նմ մարզում հայտնվում է լուսակլանման մաքսիմում: Թորած ջրում և ներարկվող լուծույթներում պիրոգենները որոշ ներկերի հետ առաջացնում են լյումինեսցենցիա: Պիրոգենային կուլտուրաների ֆիլտրատները, նույնիսկ խիստ նոսրացված վիճակում, ճնշող ազդեցություն են թողնում թթվածնի բևեռագրական մաքսիմումի վրա, որը

հնարավորություններ է ստեղծում բևեռագրությունը կիրառելու պիրոգենների հայտնաբերման համար:

Այսպիսով, պիրոգենային նյութերի քիմիական բնույթի պարզաբանումը թույլ կտա լուծելու աշխատատար կենսաբանական վերահսկումը ֆիզիկաքիմիականով փոխարինելու գերխնդիրը:

ԳԼՈՒԽ 6. ԴԵՂԱՁԵՎԵՐԻ ՈՐԱԿԻ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՍԿԶԲՈՒՆՔՆԵՐԸ

6.1. Դեղաձևերի դասակարգումը և վերլուծման յուրահատկությունները

Դեղաձևերը պատրաստում են բժշկական արդյունաբերության գործարանները, դեղագործական ֆաբրիկաները և դեղատները: Գործարաններում պատրաստված դեղաձևերը կոչվում են պատրաստի դեղամիջոցներ (ՊԴՄ), որոնց որակի վերահսկումը իրագործվում է ՉՏՓ-ի, ՊՖ-ի, ՖՀ-ի, ԺՖՀ-ի պահանջներին համապատասխան:

Դեղավերլուծությունում կարևոր նշանակություն ունի դեղաձևի ագրեգատային վիճակը, որից կախված է նմուշի ընտրությունը և դրա նախապատրաստումը վերլուծման համար: Ըստ ագրեգատային վիճակի դեղաձևերը դասակարգվում են պինդ (փոշիներ, դեղահաբեր, դրաժե, հատիկներ...), հեղուկ (իսկական և կոլոիդ լուծույթներ, սուսպենզիաներ, էմուլսիաներ, կաթիլներ, լինիմենտներ...), փափուկ (քսուկներ, մոմիկներ, ժելատինե դեղապատիճներ...), գազային (աէրոզոլեր, գազեր): Դեղաձևերը կարող են պարունակել մեկ, երկու, երեք և ավելի դեղանյութեր, ըստ որի տարբերում են միա-, երկ-, եռ-, քառ- և ընդհանրապես բազմաբաղադրիչ դեղախառնուրդներ: Դեղաձևերի որակը գնահատելու համար իրագործում են դեղաձևի բաղադրության մեջ մտնող յուրաքանչյուր բաղադրամասի որակական և քանակական վերլուծությունը: Որպես կանոն, որակի ստուգման (ըստ ՊՖX-ի) ենթարկվում են միայն ներարկվող լուծույթները: Որոշվում է լուծույթի թափանցիկությունը, գույնը, միջավայրի pH-ը կամ լուծույթի թթվայնությունը (հիմնայնությունը), ինչպես նաև ծանր մետաղների առկայությունը թույլատրելի սահմաններում: Քանակական որոշման բարդությունը կախված է դեղաձևի բաղադրամասերի քանակից: Բժշկության մեջ կիրառվող հեղուկ դեղաձևերի մեծ մասը բաղկացած է մեկ դեղանյութից: Սակայն այդպիսի լուծույթներում ևս հնարավոր է դեղանյութի և լուծիչի փոխազդեցության հետևանքով անցանկալի արգասիքների առաջացումը, որը պետք է հաշվի առնել վերլուծութ-

յան ժամանակ: Հեղուկ դեղաձևերը, բացի դեղանյութերից ու լուծիչներից, երբեմն պարունակում են տարբեր կայունացուցիչներ (ստաբիլիզատոր՝ նատրիումի սուլֆիտ, հիդրոսուլֆիտ), հակամանրէային հավելումներ (բենզոական թթու), այսինքն իրենցից ներկայացնում են բազմաբաղադրիչ լուծույթներ:

Պինդ դեղաձևերը պարունակում են լցանյութեր, կայունացուցիչներ, օժանդակ նյութեր: Նույնիսկ մեկ դեղանյութ պարունակող դեղահաբերի, դրաժեի, դեղահատիկների, լինիմենտների, քսուքների, դեղապատիճների վերլուծության ժամանակ, որպես կանոն, դրանք նախապես բաժանում են լցանյութից: Վերլուծությունից առաջ գազային դեղաձևերը բաց են թողնում լուծիչի միջով և այնուհետև դեղանյութի լուծույթը ենթարկում փորձարկման: Դեղահաբերը, բացի դեղանյութից, պարունակում են նաև օսլա, բուսաշաքար, կաթնաշաքար, տալկ, դոնդողանյութ (ժելատին) և այլն: Բազմաբաղադրիչ դեղաձևերի վերլուծության բնորոշ յուրահատկությունն այն է, որ անհատական նյութերի որոշման եղանակները խառնուրդների նկատմամբ կիրառելիս դրական արդյունք չեն տալիս: Այդ պատճառով անհրաժեշտ է ընտրել այնպիսի պայմաններ, որոնք թույլ տան վերլուծելու մի դեղանյութը մյուսի առկայությամբ, կամ նախապես դրանք բաժանել միմյանցից և օժանդակ նյութերից, որը խիստ աշխատատար պրոցես է: Խառնուրդի բաղադրամասերը միմյանց առկայությամբ վերլուծելու համար նախ փորձարկման են ենթարկում ***նմուշօրինակ*** (մոդելային) ***խառնուրդները***, որոնք պատրաստվում են խիստ որոշակի քանակի դեղանյութերից և համապատասխան լցանյութերից՝ պահպանելով դեղահաբերի ստացման տեխնոլոգիական կանոնները: Այդ նմուշօրինակի նկատմամբ կիրառում են վերլուծման տարբեր եղանակներ, որոնցից ընտրվում է առավել ճշմարտանմանը:

Դեղախառնուրդների քանակական վերլուծության համար շատ մեծ կիրառում ունեն տիտրաչափական, իսկ վերջերս նաև ֆիզիկաքիմիական եղանակները: Անկախ ագրեգատային վիճակից, միաբաղադրիչ և բազմաբաղադրիչ դեղաձևերը ենթարկվում են որակական և քանակական յուրատեսակ վերլուծության:

6.2. Միաբաղադրիչ դեղաձևերի ֆարմակոպեական վերլուծությունը

Միաբաղադրիչ դեղաձևերի իսկության որոշումը, որպես կանոն, կատարում են քիմիական ռեակցիաների օգնությամբ, որոնք կիրառվում են ֆարմակոպեական հոդվածներում տվյալ դեղաձևի բաղադրության մեջ մտնող անհատական - նյութերի նկատմամբ: Որոշ դեղանյութեր օրգանական լուծիչներով նախապես կորզվում են դեղաձևից և լուծիչի հեռացումից հետո ենթարկվում փորձարկման:

Երբեմն ներարկվող լուծույթները մինչև վերջ գոլորշիացնում են և չոր մնացորդը ենթարկում փորձարկման՝ ըստ տվյալ դեղանյութի վերաբերյալ ֆարմակոպեական հոդվածի: Օրգանական հիմքերի աղերի լուծույթները, որպես կանոն, նախապես չեզոքացնում են ալկալիներով և այնուհետև օրգանական հիմքը կորզում օրգանական լուծիչով:

Դեղահաբերը և դրաժեները նախ տրորելով վերածում են փոշու, հետո թափահարում են ջրի կամ այլ լուծիչի հետ (սպիրտ, եթեր, քլորոֆորմ, ացետոն, բենզոլ, աղաթթվի, քացախաթթվի, ամոնիակի կամ նատրիումի հիդրոքսիդի լուծույթներ) և ֆիլտրում: Ֆիլտրատը ենթարկվում է իսկության փորձարկման՝ օգտվելով տվյալ դեղանյութի համար ՊՖՀ-ի կողմից առաջարկած ռեակցիայից: Վատ լուծելիության դեպքում լուծազատումը կարելի է կատարել տաքացման պայմաններում:

Քսուքներից դեղանյութը նախ կորզվում է եթերով կամ այլ լուծիչով, հետո նոր ենթարկվում փորձարկման:

Յուղային լուծույթներից ևս դեղանյութը կորզվում է բենզոլի, պետրոլեինի եթերի, քլորոֆորմի կամ լուծիչների խառնուրդի օգնությամբ, իսկ անջատված դեղանյութերի իսկությունը որոշվում է հալման ջերմաստիճանով, գունավոր ու նստեցնող ռեակցիաներով, կամ էլ նրբաշերտ քրոմատագրությամբ: Կարելի է օգտագործել նաև ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափությունը (ՊՖՀ):

Ֆարմակոպեական դեղաձևերի բաղադրամասերի քանակական վերլուծությունը իրագործվում է մի քանի փուլով (նմուշի ընտրում, կշռանմուշի վերցնում, դեղանյութի կորզում, վերլուծման անհրաժեշտ պայմանների ստեղծում, դեղանյութի պարունակության որոշման համար չափումների իրականացում ու արդյունքների ամփոփում)՝ համաձայն համապատասխան ֆարմակոպեական հոդվածների:

Դեղաձևերում ֆարմակոպեական դեղապատրաստուկների քանակական գնահատման համար ամենից հաճախ օգտագործում են ***տիտրաչափական*** եղանակները, որոնցից էլ ամենատարածվածը չեզոքացումն է անջուր և ջրային միջավայրում: Մի շարք պատճառներով տիտրաչափական եղանակները միշտ չէ, որ կիրառելի են դեղաձևերի վերլուծման համար: Ֆիզիկաքիմիական եղանակները աչքի են ընկնում բարձր զգայունությամբ, ուրույնությամբ, դեղանյութի մոլեկուլի դեղաբանական ակտիվ մասի վերլուծման հնարավորությամբ, որի պատճառով դրանց կիրառման շրջանակները գնալով ընդլայնվում են: Հաճախ առանձին դեղանյութը որոշվում է տիտրաչափությամբ, իսկ դեղաձևում՝ ֆիզիկաքիմիական եղանակներով:

Երբեմն տիտրաչափությունը ցածր զգայունության պատճառով նպատակահարմար չէ կիրառել: Հնարավորին չափ ճշգրիտ արդյունքների ստացման համար երբեմն անհրաժեշտ է լինում վերլուծման ենթարկել դեղաձևերի մեծ քանակներ: Օրինակ 20 մլ 0,1 ն-ոց տիտրանտի լուծույթ ծախսելու դեպքում անհրաժեշտ են 500 մլ 0,2%-ոց պլատիֆիլինի հիդրոտարտրատի, 670 մլ 0,1%-ոց ատրոպինի սուլֆատի, 1500 մլ 0,05%-ոց սկոպոլամինի հիդրոբրոմիդի ներարկվող լուծույթներ, ռեզերպինի 0,1 մգ-ոց 40 դեղահաբ: Այդ պատճառով տիտրաչափությունն այս դեպքում փոխարինված է զգայուն ֆիզիկաքիմիական եղանակներով: Վերլուծության օպտիկական (սպեկտրագունաչափություն, լուսագունաչափություն) և էքստրակտային-լուսաչափական եղանակները ամենից հաճախ կիրառում են դեղաձևերում դեղանյութերի փոքր քանակների որոշման համար:

Ամենից շատ կիրառվող եղանակներից է սպեկտրալուսաչափությունը, որը օգտագործում են հակաբիոտիկների (լևոմիցետինի, գրիզեոֆուլվինի դեղահատեր), հորմոնների (սինէստրոլի, պրեդնիզոնի, պրեգնինի, պրեդնիզոլոնի, մեթիլտեստոստերոնի, կորտիզոնի ացետատի դեղահատեր), վիտամինների (ռիբոֆլավին, ռետինոլի ացետատ, ցիանակոբալամին, ռուտին) քանակական վերլուծության և դեղաձևերում ֆենթիազինի ածանցյալների, ինչպես նաև նատրիումի քրոմատի, ֆոսֆատի, օ-յոդհիպուրատի նշանված ռադիոակտիվ ատոմներով լուծույթներում ռադիոակտիվ տարրերի պարունակությունը որոշելու համար:

Միաբաղադրիչ դեղաձևերի քանակական որոշման ժամանակ սպեկտրալուսաչափությունը օգտագործելիս հնարավոր է կիրառել հաշվարկման երեք տարբերակ՝ չափարկային կորագծով (կալիբրային գրաֆիկ), կլանման տեսակարար ցուցիչով և ըստ ստանդարտային նմուշի: Չափարկային կորագիծը կառուցվում է ստանդարտային նմուշի միջոցով, տեղադրելով դեղանյութի պարունակության (աբսիս) և համապատասխան օպտիկական խտության (օրդինատ) արժեքները: - Այնուհետև չափվում է վերլուծման ենթարկվող և մինչև որոշակի սահման նոսրացված դեղաձևի օպտիկական խտությունը ու կորագծով որոշվում դրա պարունակությունը: Անհրաժեշտության դեպքում դեղանյութը նախապես կորզվում է դեղաձևից: Սա հաշվարկի պարզագույն տարբերակն է:

Կլանման տեսակարար ցուցիչն օգտագործելիս հաշվարկները բերված են ՊՖ-ի համապատասխան հոդվածներում:

Դեղանյութի պարունակությունը նույն ձևով են հաշվարկում նաև լուսագունաչափական եղանակով:

Կիրառվում են նաև ***էքստրակտային լուսաչափությունը, էքստրակտային ֆլուորաչափությունը, պղտորաչափությունը*** (տուրբիդաչափություն):

Կենսաբանական եղանակները դեղավերլուծությունում օգտագործում են դեղաձևերում որոշ սրտային գլիկոզիդների քանակական գնահատման համար: Միկրոկենսաբանական եղանակով որոշում են հակաբիոտիկների ակտիվությունը:

Այսպիսով, դեղաձևերի քանակական գնահատման համար կիրառվող քիմիական, ֆիզիկաքիմիական և կենսաբանական եղանակներից ամենից շատ օգտագործվում է քիմիականը: Իրենց նշանակությունը չեն կորցրել և կենսաբանական եղանակները, սակայն դրանց աշխատատարությունն ու արդյունքների ցածր ճշտությունը ստիպում են դրանք փոխարինել ֆիզիկաքիմիականով:

Կենսաբանական եղանակով սրտային գլիկոզիդներ պարունակող դեղաձևի ակտիվությունը որոշելիս դեղանյութի պարունակությունը հաշվարկում են 1 մլ լուծույթին կամ մեկ հաբին ընկնող ազդման միավորներով (ԱՄ):

6.3. Բազմաբաղադրիչ դեղախառնուրդների տիտրաչափական վերլուծությունը:

Բազմաբաղադրիչ դեղախառնուրդների վերլուծման համար տիտրաչափական եղանակների կիրառումը հիմնված է դեղաձևի բաղադրամասերի ֆիզիկական և քիմիական յուրահատկությունների վրա: Ընդ որում, որքան շատ է այդ հատկությունների նմանությունը, այնքան դժվարանում է յուրաքանչյուր բաղադրամասի որոշումը:

Երեք և ավելի բաղադրամասերի դեպքում հազվադեպ է հաջողվում գտնել դեղաձևի բոլոր բաղադրամասերի վերլուծման համար պիտանի միասնական եղանակ: Այդ պատճառով օգտվում են մի քանի եղանակների զուգակցումից՝ հիմնվելով բաղադրամասերի ֆիզիկական ու քիմիական այնպիսի յուրահատկությունների վրա, ինչպիսիք են՝ լուծելիությունը, թթվա-հիմնային ու օքսիդավերականգնման հատկությունները, տարբեր ռեակտիվների ու տիտրանտների հետ փոխազդելու հնարավորությունը:

Բազմաբաղադրիչ խառնուրդներում դեղանյութերի քանակական քիմիական վերլուծությունը կարելի է իրագործել առանց բաղադրամասերի առանձնացման կամ դրանց նախնական բաժանման: Առաջին դեպքում պետք է ընտրել այնպիսի պայմաններ, որ մի բաղադրամասը չխանգարի մյուսի որոշմանը: Այս դեպքում օգտագործում են խառնուրդում պարունակվող նյութերի հատկությունների տարբերությունը (թթվա-հիմնային, կոմպլեքսագոյացման հաստատուն, լուծելիության արտադրյալ...): Հաճախ երկու բաղադրամասն էլ տիտրվում են միաժամանակ, այնուհետև քանակապես որոշում են բաղադրիչներից մեկի պարունակութ-

յունը, միայն տվյալ նյութի կատիոնները, անիոնները կամ ֆունկցիոնալ խմբերը որոշելու միջոցով: Հաշվարկը կատարվում է առաջին (գումարային) և երկրորդ տիտրման վրա ծախսված միևնույն նորմալությամբ տիտրանտների միլիլիտրերի տարբերությամբ: Խառնուրդում օրգանական հիմքերի աղերի (հիդրոքլորիդներ, հիդրոբրոմիդներ, հիդրոյոդիդներ) և հալոգենիդների (կալիումի, նատրիումի քլորիդներ) առկայության դեպքում նախ արգենտաչափությամբ որոշում են հալոգենիդների գումարը (ինդիկատոր՝ բրոմֆենոլային կապույտ), այնուհետև չեզոքացման եղանակով որոշում կապված թթուն (ֆենոլֆտալեին): Հալոգենիդի պարունակությունը որոշում են ծախսված միևնույն նորմալությամբ տիտրանտների ծավալների տարբերությամբ: Արգենտաչափությունը կիրառելիս տիտրման հետ մեկտեղ տեղի է ունենում հալոգենիդի նստեցում: Եթե այդ նստվածքում եղած - նյութերը խանգարում են մյուս բաղադրամասերի որոշմանը, ապա վերջիններս տիտրվում են նստվածքի ֆիլտրելուց հետո (ֆիլտրատում): Նույն ձևով են վարվում նաև յոդաչափության կամ բրոմատաչափության ժամանակ, եթե այդ պայմաններում առաջանում են անլուծելի միացություններ:

Կոմպլեքսաչափությունը կիրառում են այն դեպքում, երբ խառնուրդի բաղադրամասերից մեկը կալցիումի, մագնեզիումի, ցինկի, սնդիկի կամ այլ ծանր մետաղի աղ է: Եթե նախապես այլ եղանակով տիտրված է միևնույն անիոնով աղերի գումարը, ապա աղերից մեկի պարունակությունը սահմանում են կոմպլեքսաչափությամբ և հետո հանում են բաղադրամասերի գումարից:

Օգտվելով տարբեր ինդիկատորներից կարելի է ընտրել պայմաններ երկու աղերի խառնուրդի (մագնեզիումի, կալցիումի) կոմպլեքսաչափական որոշման համար, առանց դրանց նախնական բաժանման:

Տարբեր ինդիկատորների խելամիտ կիրառման պայմաններում ջրային լուծույթներում թթվային կամ հիմնային հատկություններով օժտված մի քանի նյութերի խառնուրդի տիտրաչափական վերլուծությունը հնարավորություն է տալիս հրաժարվել այնպիսի աշխատատար գործողություններից, ինչպիսիք են բաղադրամասերի առանձնացումը, ֆիլտրումը, գոլորշիացումը:

Տարբեր դեղախառնուրդների քանակական գնահատման համար գոյություն ունեն բազմաթիվ տարբերակներ: Ինդիկատորների տարափոխությունը հնարավոր է հետևյալ դեպքերում.

1. Եթե խառնուրդում գտնվում են հիմնային հատկություններով միմյանցից զգալիորեն տարբերվող երկու նյութեր, ապա օգտվելով տարբեր ինդիկատորներից հաջորդաբար տիտրում են նախ մեկ, ապա մյուս բաղադրամասը: Տարբեր

դիսոցման հաստատուն ունեցող թթուների կամ հիմքերի խառնուրդը տիտրելիս նախ տիտրում են ուժեղ թթուն (կամ հիմքը), հետո թույլը:

2. Եթե խառնուրդի բաղադրամասերից մեկը թթու է, իսկ մյուսը աղ կամ հիմք, ապա միևնույն կշռանմուշում նախ տիտրում են թթուն, իսկ հետո՝ առաջացած աղի և հիմքի գումարը: Հաշվարկը կատարվում է թթուների և հիմքերի տիտրված լուծույթների ծախսված ծավալների տարբերությամբ: Այդպես կարելի է որոշել սալիցիլաթթվի ու ամիդոպիրինի խառնուրդը: Տիտրումը կարելի է իրագործել նաև տարբեր կշռանմուշներում: Օրինակ ֆենոբարբիտալի և ամիդոպիրինի խառնուրդում նախ որոշվում է առաջինը՝ ալկալիչափությամբ, հետո երկրորդը՝ թթվաչափությամբ:

3. Անջուր տիտրման եղանակով, առանց բաղադրամասերի նախնական բաժանման, կարելի է քանակապես որոշել երկբաղադրիչ դեղաձևը: Այդ նպատակի համար կիրառվող եղանակներից մեկը այն է, որ յուրաքանչյուր բաղադրամաս տիտրվում է այն լուծիչում, որտեղ ցուցաբերում է միայն թթվային կամ հիմնային հատկություններ: Այսպես կարելի է վերլուծել թթվի ու հիմքի, թթվի ու աղի, հիմքի ու աղի խառնուրդները: Մյուս եղանակը հիմնված է միևնույն լուծիչում տարբեր իոնացման հաստատուններ ունեցող դեղանյութերի դիֆերենցված տիտրման վրա: Այս ձևով տիտրում են հիմքերի ու աղերի և հիմքերի խառնուրդները: Օրինակ սառցային քացախաթթվում կարելի է առանց առանձնացման հաջորդաբար որոշել համեմատաբար ուժեղ (դիբազոլ, դիմեդրոլ, պապավերին) և թույլ (պուրինային ալկալոիդներ) օրգանական հիմքերի խառնուրդները:

4. Դեղաձևի մի կշռանմուշի հաջորդական տիտրումը նախ ջրային, ապա անջուր միջավայրում կարելի է կիրառել այն դեպքում, երբ բինար դեղաձևի բաղադրության մեջ մտնում են թույլ հիմքեր (պուրինային ալկալոիդներ) և համեմատաբար ուժեղ հիմնային հատկություններով ալկալոիդներ: Եռբաղադրիչ դեղաձևում ացետիլսալիցիլաթթուն որոշում են ալկալիի ջրային լուծույթով (չեզոքացում), իսկ այնտեղ գտնվող կոդեինի ֆոսֆատը և նատրիումի կոֆեինի բենզոատը՝ անջուր տիտրման եղանակով:

6.4. Բաղադրամասերի քանակական վերլուծությունը նախնական բաժանման ենթարկելուց հետո

Եթե դեղանյութը քանակապես անջատված է խառնուրդից, դրա որոշման համար կիրառում են ֆարմակոպեական եղանակներ:

Լուծազատման (կորզման) եղանակով խառնուրդների բաժանումը հիմնված է ջրում և օրգանական լուծիչներում բաղադրամասերի տարբեր լուծելիության կամ թթվահիմնային հատկությունների տարբերության վրա:

Դեղանյութերի լուծելիությունը (ջրում, թթվային ու հիմնային լուծույթներում, օրգանական լուծիչներում) բերված է ֆարմակոպեական համապատասխան հոդվածներում: Հենվելով դեղանյութերի լուծելիության տարբերության վրա՝ կարելի է իրագործել դեղախառնուրդների բաժանումը բաղադրամասերի:

1. Եթե խառնուրդում առկա են ջրում լավ լուծվող և գործնականում չլուծվող նյութեր, ապա բաժանումը իրագործվում է խառնուրդը ջրով մշակելու և այնուհետև ֆիլտրելու եղանակով:

2. Ջրի հետ չխառնվող օրգանական լուծիչներում (քլորոֆորմ, եթեր) լուծվող դեղանյութերը կարելի է բաժանել այդ լուծիչներում չլուծվող նյութերից նույն լուծիչներով լուծազատման եղանակով:

3. Որոշ ալիֆատիկ թթուներից և ֆենոլի ածանցյալներից օրգանական լուծիչներում լուծվող նյութերը բաժանելու համար թթուները ալկալիներով մշակելով վերածում են ջրալուծ աղերի ու ֆենոլյատների և հետո նոր միայն նյութերը կորզում ջրի հետ չխառնվող լուծիչով (քլորոֆորմ, եթեր):

4. Քլորոֆորմում կամ եթերում լուծվող նյութերը օրգանական հիմքերից անջատելու համար վերջիններս նախապես թթուներով չեզոքացնելով վերածում են ջրալուծ աղերի:

5. Օրգանական հիմքերի աղերում կապված թթուն ալկալիներով չեզոքացնելուց հետո ստացված հիմնային ձևերը խառնուրդից կորզվում են քլորոֆորմով կամ եթերով, որից հետո հեռացվում է լուծիչը և իրականացվում տիտրումը:

Հաճախ խառնուրդը քանակապես բաժանելու հնարավորություն չի լինում: Օրգանական լուծիչում ջրի հետքեր չպետք է լինեն, այլապես այդպիսի լուծիչով չոր դեղաձևերի բաժանումը հանգեցնում է ջրում լուծելի նյութերի մասնակի կորստի:

Չեզոքացման եղանակով օրգանական թթուների և հիմքերի աղեր պարունակող որոշ խառնուրդների քանակական վերլուծությունը իրագործվում է օրգանական լուծիչների առկայությամբ (քլորոֆորմ, եթեր), որոնք կորզում են տիտրման ընթացքում անջատված օրգանական թթուն կամ հիմքը: Դա անհրաժեշտ է, քանի որ ցուցաբերելով թթվային կամ հիմնային հատկություններ, դրանք կարող են ազդել տիտրման արդյունքի վրա: Այդպես են որոշվում կոֆեինի նատրիումի բենզոատի և օրգանական հիմքերի (այդ թվում և ալկալոիդների) խառնուրդները: Եթե խառնուրդում պարունակվում է օրգանական հիմքի հիդրոքլորիդ և անօր-

գանական թթու, նախ տիտրում են կապված և ազատ թթուների գումարը, այնուհետև առանձին տիտրում են քլորիդ-իոնը (օրգանական հիմքի հետ կապված) արգենտաչափությամբ: Տիտրման վրա ծախսված նատրիումի հիդրօքսիդի և արծաթի նիտրատի նույն նորմալությամբ լուծույթների ծախսի տարբերությամբ հաշվարկում են խառնուրդի պարունակությունը:

6.5. Բազմաբաղադրիչ դեղախառնուրդների վերլուծման ֆիզիկաքիմիական եղանակները

6.5.1. Խառնուրդների քանակական վերլուծությունը առանց բաղադրամասերի նախնական առանձնացման

Բեկումաչափությունը, ինտերֆերաչափությունը և ֆլուորիչափությունը շատ հաճախ օգտագործում են դեղաձևերի հապճեպ (էքսպրես) վերլուծության ժամանակ: Որպես կանոն, այս եղանակների կիրառման հնարավորությունները սահմանափակվում են երկբաղադրիչ խառնուրդներով: Էլեկտրաքիմիական եղանակներից բազմաբաղադրիչ դեղաձևերի քանակական որոշման համար օգտագործում են բևեռագրությունը և պոտենցաչափությունը: Քանակական վերլուծության մեծ հնարավորություններով է օժտված անջուր միջավայրում տիտրման և պոտենցաչափական եղանակների զուգակցումը:

Բազմաբաղադրիչ դեղախառնուրդների վերլուծման ժամանակ բավականին մեծ կիրառում ունեն լուսաչափական եղանակները: Բարդ դեղախառնուրդներում, որպես կանոն, բաղադրամասերից մեկի պարունակությունը պարզում են լուսագունաչափությամբ, ընտրելով համապատասխան գունավոր ռեակցիաներ: Օրինակ ֆենոլհիպոքլորիտային ռեակցիայով խառնուրդում կարելի է հայտնաբերել կոֆեինը, որին չեն խանգարում մոտ 20 այլ հնարավոր բաղադրամասեր: Անալգինի, կոֆեինի, սալիցիլատների առկայությամբ պարացետամոլի քանակական գնահատականը կարելի է տալ դիազոտացման և ազոզուգակցման ռեակցիաներով նախնական հիդրոլիզից հետո: Ացետիլսալիցիլաթթու և կոդեին պարունակող դեղաձևում ֆենացետինը լուսաչափում են քրոմական թթվի և ամոնիումի ցիտրատի հետ տված ռեակցիայի հիման վրա:

Առանց բաղադրամասերի նախնական բաժանման քանակական որոշման սպեկտրալուսաչափական եղանակը հիմնված է միևնույն երկարությամբ ալիքի ներքո խառնուրդի բոլոր բաղադրամասերի օպտիկական խտության արժեքների գումարելիության (ադիտիվության) վրա:

Կապված յուրաքանչյուր բաղադրամասի լուսակլանման բնույթից, երկ- կամ բազմաբաղադրիչ դեղախառնուրդների սպեկտրալուսաչափական վերլուծությունը կարելի է իրագործել տարբեր եղանակներով՝

1. Դեղածևը պարունակում է երկու նյութ, որոնցից մեկը ունի առավելագույն լուսակլանում մի մարզում, որտեղ մյուսը ՈՒՄ-լույսը չի կլանում: Այս դեպքում վերլուծումը կատարվում է միաբաղադրիչ դեղածևերի նման:

2. Երկու նյութերից յուրաքանչյուրն ունի իր առավելագույն լուսակլանումը, և այդ մարզերում երկրորդ բաղադրիչը օպտիկապես թափանցիկ է: Սա լավագույն տարբերակն է: Յուրաքանչյուր բաղադրամաս վերլուծման է ենթարկվում իր առավելագույն լուսակլանմանը համապատասխան:

3. Դեղածևը բաղկացած է երկու նյութից, որոնցից մեկի առավելագույն կլանման մարզում երկրորդն ունի որոշ լուսակլանում, իսկ երկրորդի առավելագույն կլանման մարզում առաջինը օպտիկապես թափանցիկ է: Այս դեղախառնուրդները վերլուծում են ***մեկուսացված աբսորբցիայի*** եղանակով: Դեղանյութը, որի առավելագույն լուսակլանման մարզում մյուսը օպտիկապես թափանցիկ է, որոշվում է միաբաղադրիչ դեղածևի նման: Երկրորդ բաղադրիչի (X_2) պարունակությունը (գր-ով) հաշվում են հետևյալ բանաձևով՝

$$X_2 = \frac{\left(A_2 - \frac{A_1E_3}{E_1}\right) W.b}{E_2 . a . 100}$$

որտեղ A_1-ը լուծույթի օպտիկական խտությունն է առաջին բաղադրիչի առավելագույն լուսակլանման մարզում: A_2-ը լուծույթի օպտիկական խտությունն է երկրորդ բաղադրիչի համապատասխան մարզում, այսինքն երկու բաղադրիչների լուծույթների լուսակլանման գումարը: E_1-ը առաջին բաղադրիչի կլանման տեսակարար ցուցիչն է դրա առավելագույն լուսակլանման մարզում: E_2-ը երկրորդ բաղադրիչի կլանման տեսակարար ցուցիչն է դրա առավելագույն լուսակլանման մարզում: E_3-ը առաջին բաղադրիչի կլանման տեսակարար ցուցիչն է երկրորդի առավելագույն կլանման մարզում: a- վերլուծման ենթարկվող դեղածևի կշռանմուշը կամ ծավալը: W- նոսրացումը: b-ն դեղածևի ընդհանուր զանգվածն է կամ ծավալը: Այս եղանակը կիրառվում է խառնուրդում պապավերինի ու ռիբոֆլավինի կամ սալիցիլաթթվի առկայությամբ ացետիլսալիցիլաթթվի վերլուծման համար:

4. Եթե երկբաղադրիչ դեղախառնուրդի բաղադրիչների կլանման մարզերը վերադրվում են, ապա քանակական վերլուծման համար կարելի է օգտվել ***Ֆիրորդտի հաշվողական*** եղանակից, որը կիրառելի է, եթե երկու տարբեր երկա-

ության ալիքների դեպքում նկատվում է երկու նյութերի կլանման ինտենսիվության նկատելի տարբերության:

Նախապես ստանդարտային նմուշի օգնությամբ որոշվում է վերլուծման համար ընտրված յուրաքանչյուր երկարության ալիքի պայմաններում երկու բաղադրիչների կլանման տեսակարար ցուցիչներն առանձին-առանձին: Այնուհետև յուրաքանչյուր բաղադրիչի որոշման համար սահմանվում է վերլուծվող խառնուրդի լուծույթի օպտիկական խտությունը երկու նախատեսված երկարության ալիքների պայմաններում: Հաշվարկը կատարվում է հետևյալ բանաձևով՝

$$C_1 = \alpha_1 A_1 - \beta_1 A_2 \qquad C_2 = \alpha_2 A_2 - \beta_2 A_1$$

նախապես հաշվալով $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ գործակիցների արժեքները՝

$$\alpha_1 = \frac{E_2''}{E_1'.E_2'' - E_2'.E_1''} \qquad \alpha_2 = \frac{E_2'}{E_1'.E_2'' - E_2'.E_1''}$$

$$\beta_1 = \frac{E_1'}{E_1'.E_2'' - E_2'.E_1''} \qquad \beta_2 = \frac{E_1''}{E_1'.E_2'' - E_2'.E_1''}$$

որտեղ E_1', E_2' -ալիքի l_1 երկարության դեպքում I և II բաղադրիչների կլանման տեսակարար ցուցիչներն են: E_1' և E_2''- նույնը՝ ալիքի l_2 երկարության դեպքում: A_1 և A_2- խառնուրդների օպտիկական խտությունները ալիքների l_1 և l_2 երկարության դեպքում: Ֆիրորդտի եղանակը կիրառելի է ռեզորցին-սալիցիլաթթու, ռեզորցին-նովոկային, սալիցիլաթթու-բենզոական թթու, սալիցիլամիդ-պարաամինաբենզոական թթու, սալիցիլամիդ-կոֆեին, ամիդոպիրին-նատրիումի բենզոատ և նատրիումի սալիցիլատ, ամիդոպիրին-կոֆեին և նատրիումի սալիցիլատ, պապավերին-թեոբրոմին, ամիդոպիրին-բուբադիոն և այլ համակարգերի նկատմամբ:

Կլանման մարզերի ավելի շատ վերադրումների դեպքում սխալների քանակը փոքրացնելու նպատակով մեծացնում են վերլուծական ալիքների թիվը (ըստ երկարության) և քանի որ այս դեպքում վերակազմված հավասարումների համակարգի լուծումը շատ աշխատատար խնդիր է, հաշվարկները կատարում են հաշվիչ մեքենայի՝ ԷՀՄ միջոցով, և կիրառում են ինչպես եռ- և քառաբաղադրիչ խառնուրդները, որոնք պարունակում են դիպրոֆիլին, այնպես էլ ատրոպինը իր քայքայման արգասիքների առկայությամբ վերլուծելիս:

Գոյություն ունեն նաև վերլուծման ***դիֆերենցիալ լուսաչափության***, ***օրթոգոնալ ֆունկցիաների***, ***նոմոգրառումների*** կիրառման և այլ եղանակներ:

6.5.2. Խառնուրդների քանակական որոշումը բաղադրամասերի նախնական բաժանումից հետո

Խառնուրդի բաժանումը հիմնված է բաղադրամասերի լուծելիության տարբերության վրա: Երկուսից ավելի լուսակլանող նյութեր պարունակող դեղածևերը, որպես կանոն, նախապես բաժանում են առանձին ֆրակցիաների՝ կիրառելով տարբեր լուծիչներ (եթեր, քլորոֆորմ, թթվային ու հիմնային լուծույթներ և -այլն): Եթե ֆրակցիան պարունակում է մեկ դեղանյութ, դա փորձարկում են սպեկտրալուսաչափությամբ որպես անհատական դեղանյութ: Երկու բաղադրիչների առկայության դեպքում օգտվում են ***մեկուսացված աբսորբցիայի***, ***Ֆիրորդտի*** և այլ եղանակներից: Բաժանումից հետո սպեկտրալուսաչափությանը զուգընթաց կարելի է կիրառել այլ լուսաչափական եղանակներ: Խառնուրդում կոֆեինի որոշման ժամանակ այն թթվային լուծույթից կարելի է անջատել քլորոֆորմով: Այս եղանակը կիրառելի է կոֆեինի, ստրիխնինի, կորազոլի խառնուրդների վերլուծման ժամանակ:

Կոֆեինը ի տարբերություն շատ ալկալոիդների հիմնային ձևերի, լուծվում է ջրում: Այդ պատճառով ացետիլսալիցիլաթթվի, ֆենացետինի ու կոֆեինի խառնուրդը վերլուծելիս նախ մշակում են ջրով և հետո ամոնիակաջրով: Ջրային լուծույթում որոշում են կոֆեինը, ամոնիակաջրում՝ ացետիլսալիցիլաթթուն, մնացորդում՝ ֆենացետինը:

Էքստրակտային լուսաչափության եղանակը թույլ է տալիս խառնուրդից անջատել նյութեր և ստացված լուծամզվածքը ենթարկել քանակական վերլուծման: Այս եղանակի կիրառումը մեծ հնարավորություններ է ստեղծում ալկալոիդների վերլուծման համար:

Իոնափոխանակիչ քրոմատագրությունը կիրառում են օրգանական և անօրգանական դեղախառնուրդները բաժանելու համար: Իոնափոխանակիչ աշտարակներում բաժանումից հետո անհատական նյութերը քանակապես որոշում են տիտրաչափությամբ կամ ֆիզիկաքիմիական եղանակներով: Զուգակցելով իոնափոխանակիչ քրոմատագրությունն ու չեզոքացումը, կարելի է որոշել ալկալոիդների աղերի և օրգանական հիմքերի (ամիդոպիրին, հեքսամեթիլենտետրամին...) խառնուրդները: Վերջիններս ադսորբվում են կատիոնիտներով և ալկալոիդների աղերի որոշմանը չեն խանգարում:

Կատիոնիտների օգնությամբ ջրում քիչ լուծվող դեղանյութերի (բարբիտուրատներ) առկայությամբ որոշում են ալկալոիդների աղերը: Այս խառնուրդների բաժանումը իրագործվում է ֆիլտրումով, իսկ այնուհետև ֆիլտրատը բաց են թողնում կատիոնիտային աշտարակի միջով: Իոնափոխանակիչ քրոմատագրութ-

յամբ բաժանվում են ամիդոպիրինն ու ֆենոբարբիտալը, կոֆեինն ու ացետիլսալիցիլաթթուն, սալիցիլաթթուն և դրա ածանցյալները և այլն:

Նրբաշերտ քրոմատագրությունը (ՆՇՔ) կիրառվում է հատկապես տարբեր դասերի պատկանող դեղանյութեր պարունակող դեղախառնուրդների բաժանման համար: ՆՇՔ-ի օգնությամբ նյութերը բաժանելուց հետո, անմիջականորեն քրոմատագրի վրա կամ նյութերի լվացումից հետո իրագործում են քանակական վերլուծությունը (որևէ եղանակով):

Դեղածևերի քանակական որոշման համար կիրառվող ***թղթային*** քրոմատագրության հիմքում ընկած են նույնատիպ ընդհանուր սկզբունքներ: Բաղադրիչների քրոմատագրական բաժանումից հետո դրանց քանակական վերլուծությունը իրագործում են՝

ա) չափելով առաջացած լաքաների մակերեսը հարթաչափությամբ, նախապես ստանդարտային նմուշների տարբեր քանակներ քրոմատագրելուց և խտության ու լաքայի մակերեսի միջև եղած կապը արտահայտող կալիբրային (տրամաչափարկային) կորագիծը կազմելուց հետո:

բ) Օպտիկական խտաչափությամբ քրոմատագրի վրա լաքայի գույնի ուժգնության որոշումով:

գ) Լվանալով թղթային քրոմատագրի կտրտված մասերը, որոնցից յուրաքանչյուրի վրա գրառվել է միայն մեկ բաղադրամաս, և լվացման արդյունքները ենթարկելով քանակական վերլուծման սպեկտրալուսաչափությամբ, լուսագունաչափությամբ կամ բևեռաչափությամբ:

Վերջին տարիներին դեղանյութերի վերլուծությունում լայնորեն կիրառվում է **գ*ազ-հեղուկային*** քրոմատագրությունը (ԳՀՔ): Այս դեպքում, ի տարբերություն քրոմատագրական մյուս եղանակների, վերլուծվող խառնուրդների քանակական գնահատման համար չի պահանջվում զուգակցում այլ եղանակների հետ: ԳՀՔ-ի միջոցով կարելի է բաժանել ու որոշել էֆեդրինի ու ֆենոբարբիտալի, պիրազոլի ածանցյալների, սալիցիլատների, որոշ ալկալոիդների դեղախառնուրդները:

Բարձր ճնշման հեղուկ քրոմատագրությունը (ԲՃՀՔ) ԳՀՔ-ի նկատմամբ ունի մի շարք առավելություններ: ՈՒՄ-դետեկտորի կիրառումը թույլ է տալիս վերլուծել 400-ից բարձր մոլեկուլային զանգվածով բարձրաեռ նյութերի բարդ խառնուրդները: Բաժանումը սովորաբար իրագործում են սիլիկագելով լցված 2 մմ տրամագծով ու 2,5 մ երկարությամբ աշտարակներում: Շարժական ֆազը մեթանոլի ու դիքլորէթանի խառնուրդն է: ԲՃՀՔ-ն օգտագործում են քիմիական կառուցվածքով նման նյութերի՝ ֆենթիազինի ածանցյալների, սուլֆանիլամիդների, տետրացիկլինների, ինչպես նաև ալկալոիդների եռբաղադրիչ խառնուրդների

(հիոսցիամին-էրգոտամին, կոդեին-մորֆին-դիոնին, կոֆեին-թեոֆիլին-թեոբրոմին) բաժանման ու քանակական որոշման համար:

Բազմաբաղադրիչ խառնուրդների քանակական վերլուծման համար հաճախ զուգակցում են տիտրաչափական ու ֆիզիկաքիմիական եղանակները: Երեք և ավելի բաղադրիչներ պարունակող դեղախառնուրդների վերլուծության համար այս մոտեցումը բավականին արդյունավետ է:

6.6. Դեղաձևերի շտապ-վերլուծություն (էքսպրես-անալիզ)

Դեղատներում պատրաստվող դեղաձևերի որակի նկատմամբ առաջադրվող բարձր պահանջով է պայմանավորված ներդեղատնային վերահսկման անհրաժեշտությունը: Քանի որ դեղատներում դեղերի պատրաստումը ժամանակի տեսակետից սահմանափակված է, ապա դրանց որակը գնահատվում է վերլուծման շտապ-եղանակներով: Շտապ-վերլուծության առավելություններն են՝ դեղաձևերի նվազագույն քանակների օգտագործումը, կատարողականության պարզությունն ու արագությունը, բավարար ճշտությունը և դեղաձևերի վերլուծման հնարավորությունն առանց դեղանյութի անջատման: Ներկայումս դեղատներում լայնորեն կիրառվում են և՛ որակական, և՛ քանակական շտապ-վերլուծության տարբեր եղանակներ (քիմիական, ֆիզիկաքիմիական):

6.6.1. Որակական շտապ-վերլուծություն

Դեղանյութերի որակական շտապ-վերլուծությունը տարբերվում է մակրովերլուծությունից նրանով, որ այս դեպքում ծախսվում են նյութերի ու ռեակտիվների քիչ քանակներ: Լուծույթներն ու դեղափոշիները վերլուծում են առանց դեղանյութերի նախնական բաժանման, եթե լցանյութերը որակական ռեակցիաներին չեն խանգարում: Որակական շտապ-վերլուծության ժամանակ օգտվում են անօրգանական նյութերի համապատասխան կատիոնների, անիոնների, օրգանական նյութերի ֆունկցիոնալ խմբերի նստեցման կամ գունավոր քիմիական ռեակցիաներից: Գունավոր ռեակցիաներն իրագործում են ֆիլտրի թղթի վրա կամ հախճապակյա թասիկներում, իսկ նստեցման ռեակցիաները՝ ժամացույցի ապակու վրա: Ֆիլտրի թղթի վրա իրականացվող ռեակցիաների զգայունությունը կարելի է մեծացնել օգտվելով ֆիզիկական երևույթներից: Օրինակ լուծույթում դեղախառնուրդի բաղադրամասերի դիֆուզիայի արագության տարբերության հաշվին կարելի է առանց բաղադրիչների անջատման միաժամանակ ճանաչել երկու և նույնիսկ երեք դեղանյութ: Դրանք ռեակտիվի հետ առաջացնում են տարբեր գույնի, կենտրոնից տարբեր հեռավորության վրա գտնվող գունավոր-

ված օղակներ: Հիդրոկարբոնատների և ալկալոիդների դեղախառնուրդի վրա խիտ ծծմբական թթվով ազդելիս միաժամանակ առաջանում է գազ և գունավոր միացություն: Եթե հնարավոր չէ վերլուծությունն իրագործել առանց բաղադրամասերի բաժանման, ապա կիրառում են նույն սկզբունքները, ինչ որ մակրովերլուծությունում՝ հիմնված դեղանյութերի լուծելիության տարբերության վրա: Շատ հեռանկարային է որակական շտապ-վերլուծությունում ռեակտիվային թղթերի, ծողիկների, թաղանթների կիրառումը:

Երկ- և բազմաբաղադրիչ խառնուրդներում դեղանյութերի ճանաչման համար կարելի է կիրառել ***միկրոբյուրեղագոյացումը***:

Նախապես քրոմական խառնուրդով մշակված, ջրով մանրակրկիտ լվացված ու չորացված առարկայական ապակու վրա ստանում են միկրոբյուրեղներ (բյուրեղացնելով լուծույթներից), որոնք մանրադիտակով (70-300 անգամ խոշորացնող) դիտելիս ճանաչվում են իրենց ձևով:

Որակական շտապ-վերլուծությունում կիրառվում են նաև ***բևեռաչափությունը***, ***բեկումաչափությունը***: Ներդեղատնային վերահսկողության համար մատչելի է ***ֆլուորիչափությունը***: Բյուրեղների կամ լուծույթների ֆլուորեսցենցման բնույթով կարելի է ճանաչել որոշ ալկալոիդներ, վիտամիններ: Ֆլուորեսցենցումը (լուսածորում) գրգռելով հարուցելու համար՝ փորձարկվող նյութի լուծույթները ենթարկում են 365-366 նմ երկարության ալիքներով ՈՒՄ-ճառագայթման: Որոշ դեղանյութեր այդ հատկությունը չունենալով կարող են փոխազդել մի շարք ռեակտիվների հետ՝ առաջացնելով ֆլուորեսցենցվող արգասիքներ:

Շտապ-վերլուծության համար հեռանկարային է հատկապես թղթային և նրբաշերտ քրոմատագրությունը:

Թուրմերի, լուծամզվածքների (էքստրակտ), եփուկների որակական շտապ-վերլուծության համար կարելի է զուգակցել ***ադսորբման քրոմատագրությունն ու լյումինեսցենտային*** վերլուծությունը. նախ իրականացնել ալյումինի օքսիդով լցված աշտարակներում դեղաձևի բաղադրամասերի բաժանումը առանձին գոտիների և այնուհետև դրանք ճանաչել ՈՒՄ-ճառագայթման միջոցով: Կարելի է կիրառել նաև ալկալոիդներին, գլիկոզիդներին, դաբաղային և այլ նյութերին բնորոշ խմբակային ռեակցիաներ:

6.6.2. Քանակական շտապ-վերլուծություն

Այսպիսի վերլուծություն կարելի է իրագործել տիտրաչափական կամ ֆիզիկաքիմիական եղանակներով, դեղաձևի քանակի փոքր ծախսով: Քանակական շտապ-վերլուծությունը չի պահանջում նյութի արտազատում, գոլորշիացում,

ֆիլտրում և հետևաբար ընթանում է ժամանակի նվազագույն ծախսով: Տիտրման ճշտությունը մեծացնելու նպատակով օգտագործում են 0,01 և 0,02 ն-ոց տիտրված լուծույթներ, տիտրումը կատարում են 1-10 մլ տարողությամբ կիսամիկրոկամ միկրոբյուրետներով: Հալոգենիդների նման վերլուծության համար տիտրաչափական եղանակներից կիրառում են արգենտաչափությունն ու մերկուրիչափությունը, ցինկի, մագնեզիումի, կալցիումի համար՝ կոմպլեքսաչափությունը, օրգանական հիմքերի աղերի համար՝ ալկալիչափությունը և այլն (5.4):

Ներդեղատնային վերահսկողության պատասխանատու փուլը խտանյութերի որակի գնահատումն է: Դրանց տիտրաչափության արդյունքների հաշվարկը հեշտացնելու համար մշակված են հատուկ աղյուսակներ:

Ֆիզիկաքիմիական եղանակներից ***բեկումաչափությունը*** կիրառելի է խտանյութերում, միաբաղադրիչ և երկբաղադրիչ հեղուկ կամ ջրում լուծելի չոր դեղաձևերում դեղանյութերի, ինչպես նաև ջրասպիրտային լուծույթներում էթանոլի պարունակությունը որոշելու համար: Բազմաբաղադրիչ դեղախառնուրդների վերլուծման ժամանակ բեկումաչափությունը երբեմն զուգակցում են տիտրաչափական եղանակների հետ:

Դեղաձևերում ոչ մեծ խտությամբ (0,1-2%) դեղանյութերի որոշման համար կիրառում են ***ինտերֆերաչափությունը***, որը հիմնված է փորձարկվող լուծույթի բեկման ցուցիչի (n) և էտալոնային լուծույթի հայտնի բեկման ցուցիչի (n_0) տարբերության հաշվարկի վրա: Այդ նպատակով կարելի է օգտագործել կալիբրային կորագծեր կամ բանաձևեր: Կիրառվում է նատրիումի քլորիդի, ցինկի սուլֆատի, բորաթթվի, ալկալոիդների հիդրոքլորիդների, նովոկայինի, դիկայինի, դիբազոլի ... շտապ-վերլուծության համար:

Կիրառվում են նաև ***ֆլուորիչափությունը***, ***լուսագունաչափությունը***, ***դիֆերենցված լուսաչափական*** եղանակները:

ԳԼՈՒԽ 7. ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆՆ ՈՒ ՊԱՀՄԱՆ ԺԱՄԿԵՏԸ

7.1. Կայունությունը որպես դեղի որակի կարևոր չափանիշ

Դեղանյութերի կայունությունն ու որակը սերտորեն շաղկապված են: Դեղերի կայունության ուսումնասիրումը, որը կախված է տարբեր գործոններից, ինչպես նաև դեղանյութերի պիտանելիության ճշգրիտ ժամկետի սահմանումը կարևորագույն խնդիրներից է, որի լուծմանը մասնակցում են դեղագործության տարբեր բնագավառերի, այդ թվում դեղագիտական քիմիայի մասնագետները: Դե-

ղանյութերի հաստատուն որակը դրանց կայունության չափանիշն է: Դեղի մեջ դեղաբանական ակտիվ նյութի քանակական պարունակության նվազումը անկայունության նշան է: Այդ պրոցեսի տևողությունը բնութագրվում է դեղանյութի քայքայման արագության հաստատունով: Սակայն ակտիվ նյութի պարունակության նվազումը չպետք է ուղեկցվի թունավոր նյութերի առաջացումով կամ դեղանյութի ֆիզիկաքիմիական հատկությունների փոփոխմամբ: Որպես կանոն, պատրաստի դեղաձևում դեղանյութի քանակի նվազումը 3-4 տարվա (դեղատնային պայմաններում պատրաստված դեղաձևերում՝ 3 ամսվա) ընթացքում չպետք է գերազանցի 10%-ը:

Պիտանելիության ժամկետը այն ժամանակահատվածն է, որի ընթացքում դեղամիջոցը իր որակական ու քանակական բնութագրերով համապատասխանում է ՊՖ-ի կամ այլ ՉՏՓ-ի պահանջներին: Պիտանելիության ժամկետանց պատրաստուկը չի կարելի օգտագործել առանց որակի վերստուգման ու սահմանված պիտանելիության ժամկետի համապատասխան փոփոխման: Պիտանելիության ժամկետ և կայունություն հասկացողությունների միջև գոյություն ունի որոշակի փոխադարձ կապ:

Դեղանյութերի կայունության և դրանց դեղաբանական ակտիվության միջև նույնպես գոյություն ունի որոշակի կապ: Դեղանյութի քայքայումը կարելի է նկատել արտաքին տեսքից, սակայն քայքայման արգասիքների առաջացումը միշտ չէ, որ ուղեկցվում է դեղաբանական ակտիվության նկատելի նվազմամբ: Դա բացատրվում է նրանով, որ արտաքին փոփոխությունների պատճառ կարող է հանդիսանալ դեղանյութի չնչին քանակների քայքայումը, որը հանգեցնում է ոչ թունավոր կամ ինդիֆերենտ (անտարբեր) արգասիքների առաջացման: ՉՏՓ-ը թույլ է տալիս դեղանյութերում այդպիսի խառնուրդների որոշակի քանակություն: Երբեմն դեղամիջոցի արտաքին տեսքը չի փոխվում, սակայն վերլուծման ժամանակ հայտնաբերվում են քայքայման արգասիքներ, որոնք թունավոր են կամ օժտված են այլ դեղաբանական ազդեցությամբ: Այդպիսի խառնուրդների առկայությունը խստորեն վերահսկվում է ՉՏՓ-ի պահանջների համաձայն:

Կայունությունը դեղամիջոցի որակի կարևորագույն բնութագրերից է: Բժշկական արդյունաբերության ձեռնարկությունները պետք է երաշխավորեն դեղաձևում դեղապատրաստուկի թերապևտիկ դեղաբաժնի պարունակությունը որոշակի ժամանակահատվածում: Որակի չափանիշերը արտահայտվում են ՉՏՓ-ում և ունեն օրենսդիր բնույթ:

Նախկինում կայունության գնահատումը կատարվում էր զգայաորոշումով՝ համի, գույնի, թանձրության փոփոխմամբ, նստվածքի առաջացումով և այլն:

Վերջին տասնամյակներում կայունության փորձարկումը դրված է գիտական հիմքի վրա՝ օգտագործելով գիտատեխնիկական նվաճումները վերլուծության ասպարեզում: Դեղերը պահելու ընթացքում տեղի ունեցող քիմիական պրոցեսների ուսումնասիրումն ու դրանց զսպման ձևերի ստեղծումը կարող են նպաստել դեղանյութերի կայունության աճին: Այս խնդիրների լուծումը հնարավոր է միայն դեղանյութերի քայքայման արգասիքների առկայությամբ դրանց վերլուծման եղանակների մշակման հիման վրա:

Տնտեսական տեսակետից ևս կարևոր նշանակություն ունի դեղանյութերի կայունության բարձրացումը:

Սահմանափակ պիտանելիության ժամկետների հետևանքով անպետքացած դեղերի դուրս գրումը կապված է մեծ վնասների հետ:

7.2. Դեղերը պահելու ընթացքում տեղի ունեցող ֆիզիկական ու քիմիական պրոցեսները

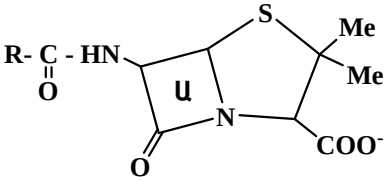
Դեղերը պահելու ընթացքում տեղի ունեցող պրոցեսները կարող են հանգեցնել դրանց քիմիական բաղադրության ու ֆիզիկական հատկությունների փոփոխման (նստվածքագոյացում, գույնի ու ագրեգատային վիճակի փոփոխություն ...): Այդ պրոցեսները բերում են դեղաբանական ակտիվության աստիճանական նվազման կամ դեղաբանական այլ ազդեցությամբ խառնուրդների առաջացման: Ֆիզիկական գործոններից դեղերի կայունության վրա ամենից շատ ազդում են ջերմաստիճանը, լույսը, խոնավությունը, թթվածինը:

Ջերմաստիճանի բարձրացումը կտրուկ մեծացնում է քիմիական ռեակցիաների արագությունը: Նույնիսկ ամենացածր ջերմաստիճանային գործակցի (2) դեպքում ջերմաստիճանը 20°-ից 100°C հասցնելիս ռեակցիայի արագությունը մեծանում է 256 անգամ: Հետևաբար անհրաժեշտ է այս կամ այն դեղապատրաստուկի համար սահմանել ճշգրիտ ջերմաստիճանային պայմաններ:

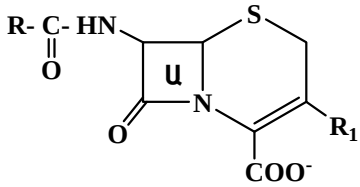
Ջերմաստիճանը բարձրացնելիս դեղանյութերը ենթարկվում են բազմաթիվ ձևափոխությունների, փոխելով իրենց բնորոշ կենսաբանական ակտիվությունը: Դրանք կարող են քայքայվել, փոխել խմբերի տարածական դասավորվածությունը, դիսոցվել և այլն: Ջերմությունից բյուրեղահիդրատներից ու հեղուկ դեղաձևերից ցնդում են ջուրը և այլ դյուրաեռ բաղադրամասեր, փոքրանում է ադսորբցիան և որոշ դեղաձևերում ադսորբված դեղանյութերը անջատվում են ադսորբենտից:

Պենիցիլինների ու ցեֆալոսպորինների մոլեկուլներում առկա է խիստ անկայուն 4-անդամանի լակտամային օղակը (Ա): Այդ է պատճառը, որ նշված հա-

կաբիոտիկները արդյունաբերության մեջ ստանում են բացառապես կենսաբանական համադրությամբ: Ա օղակը զգայուն է հատկապես ջերմության նկատմամբ և քայքայվում է, վերածվելով ակտիվազուրկ բաղադրամասերի, քանի որ մոլեկուլի կառույցի ու ակտիվության միջև եղած կապի հիմնական պայմաններից մեկը այդ օղակի գոյությունն է: ՊՖ-ն այդ դեղապատրաստուկները պահելու համար պահանջում է սենյակային ջերմաստիճան (18°C):



պենիցիլիններ



ցեֆալոսպորիններ

Ջերմության նկատմամբ զգայուն են տետրացիկլինների օքսիածանցյալները՝ մոլեկուլի 5-րդ դիրքում հիդրոքսիլ խմբի առկայության պատճառով (օքսիտետրացիկլին, ռոնդոմիցին, վիբրամիցին, նաև մորֆոցիկլին):

Մոլեկուլում ջերմության նկատմամբ զգայուն խմբեր են պարունակում նաև ամինագլիկոզիդային հակաբիոտիկները (ստրեպտոմիցին, դիհիդրոստրեպտոմիցին, նեոմիցին, մոնոմիցին, կանամիցին, գենտամիցին, սիզոմիցին, ամիկացին...), որոնք պահելու համար պահանջվում է 20°C-ից ցածր ջերմաստիճան, իսկ տոբրամիցինը պահելու ջերմաստիճանը չպետք է գերազանցի +4°C-ը:

Ֆունկցիոնալ խմբերով հարուստ են նաև մակրոլիդ-հակաբիոտիկները (էրիտրոմիցինը, օլեանդոմիցինը իրենց դեղաձևերով), որոնց մոլեկուլները ևս ջերմությունից ենթարկվում են բարդ փոխարկումների՝ վերածվելով թունավոր, ակտիվազուրկ արգասիքների:

Բուսական ու կենդանական ծագում ունեցող դեղերը, դրանց լուծամզվածքները, հորմոնային, վիտամինային, ֆերմենտային դեղապատրաստուկները, շիճուկները, արյան փոխարինողները, ներերակային դեղաձևերը պահելու համար պահանջվում է առավել ցածր ջերմաստիճան:

Միևնույն ժամանակ օգտվելով քիմիական ռեակցիայի արագության և ջերմաստիճանի միջև եղած կապից, մշակված են արագացված եղանակներ դեղերի կայունության փորձարկման համար:

Լույսի կլանումից նյութի մեջ քիմիական փոխարկումների հնարավորության գաղափարը նորություն չէ: Այդ տեսության առաջին քանակական ձևակերպումը տրվել է դեռևս 1855թ.: Ֆոտոռեակցիաների արագության ու ժամանակի

միավորի ընթացքում կլանված լույսի էներգիայի կախվածությունը բացատրվում է էյնշտեյնի օրենքով, համաձայն որի յուրաքանչյուր կլանված ֆոտոն (հո) առաջացնում է մեկ մոլեկուլի փոփոխություն:

Ֆոտոքիմիական ռեակցիաները ընթանում են գազային, հեղուկ և պինդ դեղաձևերում ու խիստ բազմազան են՝ ֆոտոմիացման, ֆոտովերախմբավորման, ֆոտոքայքայման, ֆոտոսենսիբիլացման, ֆոտոօքսիդացման, ֆոտովերականգնման, ֆոտոպոլիմերացման, ֆոտոտաուտոմերման, ֆոտոիզոմերման, ֆոտոհիդրոլիզի, ֆոտոիոնացման: Կլանելով լույսի քվանտը, մոլեկուլն անցնում է ֆոտոգրգռված սինգլետ (single-միայնակ) վիճակի, որը տևում է 10^{-8} - 10^{-3} վրկ: Դրանից հետո դեզակտիվացման պրոցեսների հետևանքով անցնում է առավել կայուն վիճակի: Թե քիմիական պրոցեսներից որը կգերադասի մոլեկուլը, կախված է դրա քիմիական կառույցից ու յուրահատկություններից, տարածական կառուցվածքից: Այսինքն լույսի քվանտը ընդունելուց հետո գրգռված մոլեկուլը ձգտում է կայունացման և ընտրում է այն ուղին,որն իր համար ձեռնտու է էներգետիկ տեսակետից:

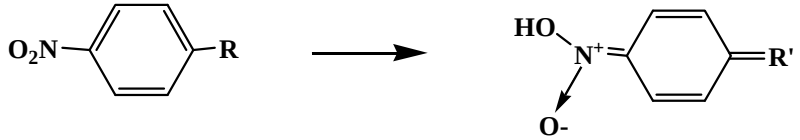
Ֆոտոքիմիական ռեակցիաների այսպիսի բազմազանությունը ապացույց է, որ ոչ մի քիմիական միացություն չի կարող զերծ մնալ նման ազդեցությունից, և պատահական չէ, որ դեղերի 90%-ի պահման համար պահանջվում է լույսից ապահով տեղ: Լույսի ազդեցությանը ենթակա են բնական, արոմատիկ, հետերոցիկլիկ, չհագեցած միացությունները, ֆենոլները, ամինները, ամինաթթուները, ալդեհիդներն ու կետոնները, կոնդենսացված արոմատիկ օղակները, նիտրոմիացությունները և այլն: Նշված ֆունկցիոնալ խմբերն ընկած են բոլոր օրգանական դեղապատրաստուկների հիմքում: Առաջացած արգասիքները զուրկ են ակտիվությունից, և հետևաբար ճառագայթման ենթարկված դեղերն իրենց նպատակին չեն ծառայում: Սակայն եթե հաշվի առնենք, որ այդ արգասիքները կարող են վնասակար լինել օրգանիզմի համար, ապա կառաջանան շատ դժվար ախտորոշվող բազմաթիվ հիվանդություններ (դեղային հիվ.):

Դեղագիտական քիմիայում ֆոտոքիմիական ռեակցիաներն օգտագործվում են դեղերի համադրման նպատակով: Ստերինները, որոնք մեծ քանակությամբ գտնվում են բուսական ու կենդանական ճարպերում, ՈՒՄ-ճառագայթման ենթարկելիս վերածվում են հակառախիտային ակտիվությամբ օժտված միացությունների (վիտ. D): Ֆոտոլիզի ընթացքում այլ գործոնների հետ միասին խիստ կարևոր է նաև ֆոտոլիզի տևողությունը: Պրոցեսի երկարատևությունը հանգեցնում է խիստ թունավոր տոքսիստերինի և սուպրաստերինի առաջացման: Այսինքն արևի լույսի ներքո դեղաձևում պրոցեսը կարող է շարունակվել: Իսկ ստե-

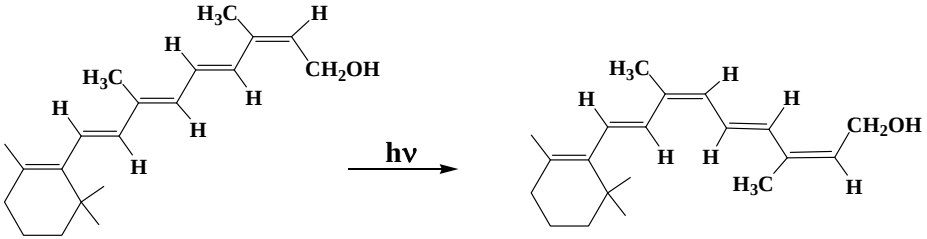
ռինները ցիկլոպենտանպերհիդրոֆենանտրենի ածանցյալներն են, որն ընկած է բազմաթիվ դեղանյութերի քիմիական կառուցվածքի հիմքում (հորմոնները, սրտային գլիկոզիդները իրենց դեղաձևերով, ստերոիդային ալկալոիդները, սապոնինները...):

Ֆոտոհիդրոլիզը լույսի ազդեցության տակ մոլեկուլի փոխազդեցությունն է խոնավության հետ: Այն տեղի է ունենում չհագեցած կապեր պարունակող դեղանյութերում, երբ կրկնակի կապը փոխազդում է ջրի մոլեկուլի հետ: Այսպես, ռետինոլը (վիտ. A) նշված պայմաններում ենթարկվում է հիդրոքսիլացման՝ վերածվելով A հակավիտամինային հատկություններսվ օժտված միացության:

Ֆոտոտաուտոմերացումը ջրածնի ատոմի ներմոլեկուլային տեղափոխությունն է լույսի ազդեցության տակ: Նման փոխարկման ենթակա են հատկապես նիտրոխմբեր պարունակող միացությունները (լևոմիցետին, նիտրոֆուրաններ, ֆենասալ...): Մոլեկուլը անցնում է խինոիդային կառուցվածքի, կորցնելով ակտիվությունը: Դրանք ոչ-ոքի կողմից ուսումնասիրված չեն և հետևաբար շատ վտանգավոր են՝ հղի անկանխատեսելի հետևանքներով:



Ֆոտոիզոմերացումը մոլեկուլի տարածական ձևափոխությունն է, երբ ցիս և տրանս ձևերը փոխարկվում են միմյանց՝ մասամբ կամ լրիվ կորցնելով իրենց կենսաբանական ակտիվությունը: Ռետինոլի մոլեկուլը իր բարձրագույն ակտիվությունը ցուցաբերում է լրիվ տրանս կոնֆիգուրացիայի դեպքում: Լույսի ազդեցությունից թեկուզ մեկ կրկնակի կապի անցումը ցիս ձևին մոլեկուլի ակտիվությունը գցում է մի քանի անգամ:

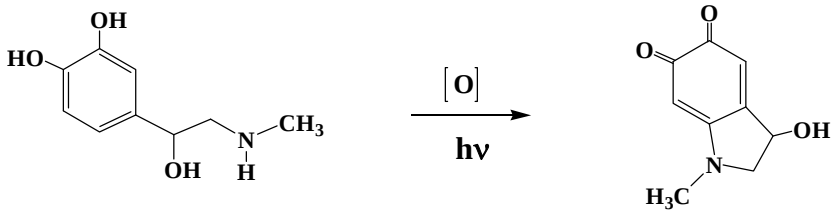


Ֆոտոպոլիմերացումը կարող է իրականացվել շղթայական կամ փուլային մեխանիզմով: Առաջին դեպքում լույսը կատարում է խթանիչի դեր, մոլեկուլին վերածում է գրգռված վիճակի, որից հետո զարգանում է իոնական կամ ռադիկալային պոլիմերացումը շղթայական մեխանիզմով: Երկրորդ դեպքում շղթայի աճի

յուրաքանչյուր ակտը պահանջում է լույսի քվանտ: Ֆոտոպոլիմերացումը ընթանում է բոլոր ֆազերում: Պինդ ֆազում՝ նույնիսկ բացարձակ 0^0-ին մոտ ջերմաստիճանում: Նման փոխարկումների ենթակա են կրկնակի կապեր պարունակող կամ կոնդենսվելու հնարավորություն ունեցող բոլոր դեղանյութերը ցանկացած դեղաձևում:

Ֆոտոօքսիդացումը բնորոշ է մեկ, առավել ևս մի քանի հիդրօքսիլ (OH^-) խումբ պարունակող միացություններին: Օքսիդացման արդյունքում ստացվում են խինոիդային կառուցվածքներ:

Օքսիդացումից խուսափելու համար ադրենալինի ու նորադրենալինի ներարկվող լուծույթներին ավելացվում է հակաօքսիդանտ՝ օքսիդացման պրոցեսները դանդաղեցնելու նպատակով, որոնք, այնուամենայնիվ, լույսի տակ անսանձելի են:



Ֆոտոօքսիդացման հեշտությամբ են ենթարկվում նաև ալկօքսի- և ալդեհիդային խմբերով դեղանյութերը (խինին, ակրիխին, կոլխամին, լևոմեպրոմազին, ֆենոլոն, մետորին, կարբիդին, տրիօքսազին, հինդարին, գրանդաքսին, նիկազան, ինդոմեթացին, ինտալ, վերապամիլ, պապավերին, էմեթին, ստրեպտոմիցիններ, ստրոֆանտի գլիկոզիդներ):

Բոլոր ֆոտոպրոցեսների արգասիքները խիստ վտանգավոր են իրենց անհայտ հատկությունների պատճառով: Փոշիները լույսի նկատմամբ ավելի կայուն են, քան լուծույթները: Կատալիզատորները մեծացնում են լույսի ազդեցությունը քիմիական պրոցեսների վրա: Ֆոտոկատալիտիկ պրոցեսներ բյուրեղական նյութերի մեջ տեղի են ունենում միայն մակերեսային շերտում: Հատկապես ֆենոլների, սուլֆանիլամիդների ածանցյալները լույսի տակ փոխում են գույնը, բյուրեղների ձևը:

Օդի ***խոնավության*** աճը ազդում է խոնավածուծ դեղանյութերի հատկությունների վրա, արագացնում այնպիսի քիմիական պրոցես, ինչպիսին է հիդրոլիզը: Կարող են տեղի ունենալ արտաքին տեսքի, գույնի փոփոխություններ: Այս պրոցեսների հետևանքով առաջանում են քայքայման արգասիքներ և փոքրանում է դեղաբանական ակտիվությունը:

Օդի խոնավության նվազումը, որը սովորաբար ուղեկցվում է ջերմաստիճանի բարձրացումով, փոքրացնում է դեղապատրաստուկներում բյուրեղաջրի պարունակությունը: Դա հանգեցնում է դեղանյութի խտության մեծացման, և սովորական դեղաբաժինները կարող են դառնալ մահացու:

Դեղերը պահելու ժամանակ տեղի ունեցող քիմիական պրոցեսները բարդ են ու բազմազան: Դրանց արագության ու մեխանիզմի մասին իմացությունները հնարավորություն են տալիս արգելակել կամ դանդաղեցնել այդ պրոցեսները, մեծացնելով դեղերի կայունությունը:

Հիդրոլիզը դեղերի պահելու ընթացքում ամենահաճախակի հանդիպող քիմիական պրոցեսն է, որն արագանում է որոշ մետաղների աղերի հետքերից, իսկ լուծույթներում՝ միջավայրի pH-ի փոփոխություններից: Կարելի է սահմանել միջավայրի pH-ի արժեքների այն միջակայքը, որի դեպքում արագության հաստատունը նվազագույնն է: Այդ միջակայքի և ռեակցիայի արագության հաստատունի վրա ազդող այլ պարամետրերի խելամիտ ընտրությունը մեծ նշանակություն ունի դեղանյութերի բազմաթիվ լուծույթների և հատկապես ներարկվող լուծույթների պիտանելիության ժամկետների մեծացման գործում: Դեղաձևերում pH-ի արժեքը կարող է նպաստել ոչ միայն դեղամիջոցի կայունացմանը, այլև ընդհակառակը՝ ընթացող ռեակցիաների կատալիզմանը, քանի որ այդ հատկությամբ են օժտված H^+ և OH^- իոնները: Հետևաբար յուրաքանչյուր դեղի համար պահելու լավագույն պայմանները սահմանվում են փորձնական ճանապարհով:

Օքսիդացումը ևս դեղանյութերի քայքայման պատճառներից մեկն է, որն ուժեղանում է լուծույթներում: Օքսիդացման համար լավագույն թիրախ են ալդեհիդները, հիդրազիդները, ֆենթիազինի ածանցյալները: Այս պրոցեսի հիմնական պատճառը օդի թթվածինն է, իսկ պրոցեսն արագանում է ջերմաստիճանի, խոնավության, ՈՒՄ-ճառագայթման պայմաններում կամ երկաթի (III), պղնձի (II), կապարի, նիկելի և այլ ծանր մետաղների իոնների նույնիսկ չնչին քանակների առկայությունից: Դեղանյութերը օքսիդացումից պահպանելու նպատակով ձեռք առնված միջոցառումների համակարգը առաջին հերթին պետք է թուլացնի մթնոլորտային թթվածնի ազդեցությունը, դեղամիջոցը ազատի օքսիդացումը կատալիզող խառնուրդներից: Այդ միջոցառումների թվին են պատկանում նաև դեղերի փաթեթավորման և պահման պայմանների մշակումը: Դեղանյութերը, կախված վերականգնիչ հատկություններից, պահվում են զոդված սրվակներում (ամպուլներ), տոփանված (հակաբիոտիկներ) և պարաֆինապատված խցանով շշիկներում և այլն:

Դեղանյութերը պահելու ընթացքում կարող են ***իզոմերվել***: Օպտիկապես ակտիվ դեղանյութերի դեղաբանական ազդեցությունը զգալիորեն նվազում է ռացեմացման հետևանքով: Օրինակ ադրենալինի ձախ պտտող օպտիկական իզոմերը 15-20 անգամ ակտիվ է աջ պտտողից:

7.3. Ստացման, պահման և փոխադրման պայմանների ազդեցությունը դեղերի կայունության վրա:

Դեղանյութը ստացումից մինչև հիվանդի կողմից օգտագործվելը անցնում է երկար ճանապարհ և այդ ընթացքում դրա կայունության վրա կարող են ազդել մի շարք ֆիզիկական գործոններ ու քիմիական պրոցեսներ:

Դեղանյութի կայունության վրա ազդող հիմնական պատճառներն են համադրության ելանյութերի, օգտագործվող լուծիչների մաքրության աստիճանը, սարքավորման տեխնիկական վիճակը, համադրության միջանկյալ արգասիքներից ազատվելու վերաբերյալ արտադրական կանոնադրության խախտումը, որոնք կարող են հարուցել կողմնակի քիմիական ռեակցիաներ: Այդ ռեակցիաների հետևանքով առաջացած նյութերը կարող են խախտել վերջանյութերի անհրաժեշտ կայունությունը և մաքրման աստիճանը: Դեղերի կայունությունը կախված է ոչ միայն դրա քիմիական, այլև ֆիզիկական հատկություններից: Այսպես, կախված պայմաններից, բյուրեղացման ընթացքում կարող են փոփոխվել բյուրեղների չափսերը, մակերևույթային էներգիան, բյուրեղների աճի աստիճանը, դրանց նիստերի ձևավորումը և այլն: Իրենց հերթին բյուրեղների ֆիզիկական հատկություններն ազդում են դեղերի քիմիական ակտիվության և հետևաբար դրանց կայունության, խոնավածուծության վրա: Բյուրեղների ձևն ու չափսերը կախված են լուծիչի բնույթից ու մաքրության աստիճանից, ջերմաստիճանային պայմաններից, բյուրեղացման պրոցեսի տևողությունից, ուղեկցող նյութերի առկայությունից: Այս գործոնները, հատկապես լուծիչի բնույթը, ազդում են դեղանյութերի պոլիմորֆ ձևերի կազմավորման պրոցեսի վրա:

Հայտնի է, որ պոլիմորֆ ձևերը տարբերվում են իրենց կայունությամբ: Պահելու ընթացքում կարող է անկայուն ձևն անցնել ավելի կայուն պոլիմորֆ ձևի: Միևնույն ժամանակ ոչ կայուն պոլիմորֆ ձևերը (մասնավորապես սուլֆանիլամիդների, բարբիտուրատների, ստերոիդային հորմոնների) աչքի են ընկնում բարձր քիմիական և դեղաբանական ակտիվությամբ: Հետևաբար անհրաժեշտություն է ծագում մշակել ակտիվ պոլիմորֆ ձևերի կայունացման եղանակներ: Դեղապատրաստուկների որոշ խմբերի, մասնավորապես կենսաբանական ակտիվ նյութերի՝ հորմոնների, վիտամինների, գլիկոզիդների, հակաբիոտիկների

կայունությունը մեծացնել հնարավոր չէ: Այդ դեղապատրաստուկների կիրառման փոքր դեղաբաժինները և պիտանելիության կարճ ժամկետները որոշակի դժվարություններ են ստեղծում դրանց արտադրության, ինչպես նաև պահման ու կիրառման համար: Այդ է պատճառը, որ արտադրության պրոցեսում հիշյալ դեղանյութերը դեղաձևերի մեջ վերցվում են 110-120% ավելցուկով: Պահելու որոշակի ժամանակահատվածում տեղի է ունենում դեղաբանական ակտիվության անկում, որը պայմանավորված է դեղանյութի խտության նվազումով մինչև 80-90%: Տեխնոլոգիական այս գործողությունը կոչվում է ***ավելցուկ՝ արտադրական նպատակների համար***: Ֆարմակոպեայում այդպիսի դեղանյութերի (որոշ հակաբիոտիկներ, հորմոններ) պարունակությունը դեղաձևում թույլ է տրվում 90-110% և նույնիսկ 80-120%:

Հաշվի առնելով ֆիզիկական ու քիմիական գործոնների ազդեցությունը դեղանյութերի կայունության վրա, կարելի է եզրակացնել, որ այդ գործում կարևոր դերը պատկանում է պահելու պայմաններին: ՊՖ-ում այդ պայմանները նշվում են ընդհանուր ցուցմունքների ձևով: Եթե անհրաժեշտ է դեղանյութը պահպանել օդի թթվածնի օքսիդիչ ազդեցությունից և ավելորդ խոնավությունից, ապա ՊՖ-ն կամ ՉՏՓ-ը առաջարկում են այն պահել ***լավ խցանափակված դեղամաններում*** կամ ***հղկված խցանով սրվակներում***: Եթե դեղանյութերի քայքայումը արագանում է լույսի, խոնավության, ջերմության ազդեցությունից, ապա ՊՖ-ն պահելու համար առաջարկում է լավ խցանափակված նարնջավուն ապակյա անոթներ, զով, մութ տեղ: Տետրացիկլինի շարքի հակաբիոտիկների, կանամիցինի մոնոսուլֆատի ... համար առաջարկվում է սենյակային ջերմաստիճան, իսկ թիոֆոսֆամիդի համար՝ մինչև 10°C: Ցինկ-ինսուլինի կախույթը (suspension) անհրաժեշտ է պահել չեզոք ապակուց պատրաստված և մետաղական տոփանումով խցանափակված սրվակներում, +1-ից մինչև +10°C ջերմաստիճանում: Ռետինոլի ացետատը պահվում է ազոտի հոսքի տակ զոդված սրվակներում, +5°C-ից ոչ բարձր ջերմաստիճանում:

Ներկայումս ՀՀ-ում գործում է «Դեղատնային հիմնարկներում բժշկական նշանակություն ունեցող դեղամիջոցների տարբեր խմբերի ու ապրանքների պահումը կազմակերպելու համակարգը», հաստատված ԽՍՀՄ ԱՄ N 520 հրամանով (15.05.81թ), որը կարգորոշում է դեղամիջոցները պահելու պայմանները: Այս հրահանգի համաձայն բոլոր դեղամիջոցները, կախված ֆիզիկական ու քիմիական հատկություններից, արտաքին միջավայրի տարբեր գործոնների ազդեցությունից, զգայուն են լույսի, խոնավության, հողմնահարման, ջերմաստիճանային տատանումների և շրջապատի գազերի նկատմամբ: Նիտրատները, նիտրիտնե-

ը, օքսոհալոգենաթթուների աղերը, հալոգենների այլ ածանցյալները, նիտրո- և նիտրոզոմիացությունները, ֆենոլները, ամիդները, ամինամիացությունները, ֆենթիազինի ածանցյալները, կորտիկոստերոիդները, վիտամինները, հակաբիոտիկները, եթերային ու ճարպային յուղերը, գալենային դեղապատրաստուկները պետք է պաշտպանվեն լույսի ազդեցությունից: Հակառակ դեպքում դրանք օքսիդանում են՝ առաջացնելով տարբեր դեղաբանական կամ թունավոր ազդեցությամբ նյութեր: Լույսից պահպանելու համար գոյություն ունեն տարբեր միջոցներ: Որոշ դեղեր պետք է պահպանել խոնավությունից: Արտահայտված խոնավածուծ հատկություններով դեղամիջոցները պետք է պահվեն հերմետիկ փակված պարաֆինապատված խցաններով ապակյա դեղամաններում: Անթափանց, հերմետիկ խցանափակված դեղամաններում ու սառը տեղում պահվում են ցնդող դեղամիջոցները (յոդ, յոդոֆորմ, կամֆորա, բրոմկամֆորա, մենթոլ, թիմոլ, քլորալհիդրատ, մեթիլսալիցիլատ): Բյուրեղահիդրատները պետք է պահել հերմետիկ խցանափակված դեղամաններում, սառը տեղում, օդի 50-65% հարաբերական խոնավության պայմաններում:

ԹԹվածնի ազդեցությունից պետք է պահպանել հատկապես այն դեղապատրաստուկները, որոնք պարունակում են չհագեցած կապեր, ֆենոլային հիդրոքսիլներ, թիմոլներ, թիոեթերային կամ թիոկետոնային ծծումբ, ֆերմենտներ, օրգանապատրաստուկներ... Ալկալիական մետաղների և օրգանական թույլ թթուների աղերի ածանցյալները (սուլֆանիլամիդների ու բարբիտուրատների նատրիումական աղերը), պուրինի ածանցյալները (էուֆիլին, թեմիսալ), մագնեզիումի, ցինկի, կապարի դեղապատրաստուկները պետք է պահպանել ածխաթթու գազի ազդեցությունից: Հոտավետ դեղանյութերը պետք է պահվեն մութ, սառը, մեկուսացված տեղում, հոտի նկատմամբ անթափանց, հերմետիկ փակված դեղամաններում: Երկաթուղային և ծովային (գետային) փոխադրամիջոցներով դեղերը տեղափոխելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել միջավայրի ֆիզիկական գործոնները, ջերմաստիճանային կտրուկ տատանումները՝ կախված տարվա եղանակիվ:

7.4. Դեղանյութերի պիտանելիության ժամկետները

Դեղի պիտանելիության ժամկետը պայմանավորված է դրա կայունությամբ: Ներկայումս դեղանյութերի մեծ մասի պիտանելիության ժամկետները մշակված են և հրատարակված ԽՍՀՄ ԱՄ ֆարմակոպեական կոմիտեի հատուկ պաշտոնական ժողովածուում: Դեղանյութերի կայունությունը նկատելիորեն ավելի բարձր է, քան դեղաձևերինը: Դեղատնային պայմաններում պատրաստված դեղաձևերի

կայունությունը ամենացածրն է: Դեղատներում պատրաստված ներարկվող դեղաձևերի ու աչքի կաթիլները պահելու ժամկետները սահմանված են ԽՍՀՄ ԱՄ հրամաններով: Պահման տևողությունը կախված է դեղանյութերի քիմիական բնույթից, պատրաստման եղանակից (հականեխումով կամ հետագա մանրէազերծումով), խցանափակումից (խցանով կամ հետագա տոփանումով): Դեղատներում պատրաստված, չեզոք ապակյա սրվակներում հետագա տոփանումով խցանափակված մանրէազերծ լուծույթներն ունեն մեկ ամսվա պահման ժամկետ: Նույն ձևով պատրաստված նախապես մանրէազերծված աչքի կաթիլները կարելի է պահել 4 ամսից մինչև 1 տարի, բացառությամբ մեզատոն, ռիբոֆլավին, լևոմիցետին, ֆերանոլ պարունակող լուծույթների: Առանց նախնական մանրէազերծման աչքի կաթիլները կարելի է պահել 3-14 օր:

Դեղատան պայմաններում պատրաստված խտանյութերը պահելու ժամկետները կախված են դեղանյութերի քիմիական կառույցից, դրանց խտությունից, և որպես կանոն, կազմում են 10-20 օր: Սահմանված են նաև դեղատան պայմաններում պատրաստված դեղաձևերի ընդհանուր, կողմնորոշիչ պահման ժամկետներ: ԽՍՀՄ ԱՄ և բժշկական արդյունաբերության նախարարության կողմից մտցված է դեղամիջոցների պիտանելիության ժամկետների սահմանման միասնական կարգ (ճյուղային ստանդարտ-42-2-72): Դեղամիջոցներ պատրաստող կամ մշակող բոլոր հիմնարկների ու կազմակերպությունների համար այս ստանդարտը պարտադիր է: Պահելով որոշ ժամանակ, փորձնական ճանապարհով սահմանվում է դեղամիջոցի պիտանելիության ժամկետը, որն այնուհետև նոր փորձնական տվյալների կուտակման հետ մեկտեղ կարող է փոփոխվել: Դեղամիջոցի պիտանելիության ժամկետի սկիզբը համարվում է հիմնարկի ՏՎԲ-ի (OTK) կողմից դեղամիջոցի թողարկման թույլտվության ամսաթիվը: Պիտանելիության ժամկետները սահմանելիս ուսումնասիրում են դեղամիջոցների կայունությունը, օգտագործելով ՊՖՀ-ի ընդհանուր հոդվածներում նշված քիմիական ու ֆիզիկաքիմիական եղանակները, վերլուծության կենսաբանական եղանակները, դեղաբանական փորձարկումները և այլն: Պետք է հաշվի առնել նաև այնպիսի արտաքին գործոնները, ինչպիսիք են ջերմաստիճանային տատանումները, խոնավությունը, թթվածնի և օդի այլ բաղադրամասերի հետ փոխազդեցությունը, լուսազգայությունը և այլն: Պետք է ուսումնասիրել ոչ միայն հիմնական նյութի կայունությունը, այլև դեղաձևի բաղադրության մեջ մտնող բաղադրամասերի հետ դրա համատեղելիությունը: Սահմանվում է դեղամանը, փաթեթավորումը, դեղամիջոցը պահելու պայմանները, ինչպես նաև պահելու ջերմաստիճանային կարգի անհրաժեշտ սահմանափակումների վերաբերյալ ամենաբարենպաստ

պահանջները: Նախնական պայմանները սահմանելուց հետո դեղամիջոցը պահվում է այդ պայմաններում՝ թաքնված գործոնների հայտնաբերման համար, և յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ անգամ ենթարկվում վերլուծման՝ համաձայն ԺՖՀ-ի բոլոր պահանջների: Դեղամիջոցի պիտանելիության ժամկետի ճշտման աշխատանքները շարունակվում են նաև արդյունաբերական սերիաների թողարկման ժամանակ, կենտրոնական գործարանային լաբորատորիաներում (ԿԳԼ): Հետագա ստուգումների ժամանակ այն ցուցանիշերը, որոնք պահելիս չեն կարող փոփոխվել (սուլֆատներ, քլորիդներ...), չեն որոշվում:

Սահմանված պայմաններում պահելուց հետո դեղամիջոցի կայունությունն ուսումնասիրող արդյունաբերական ձեռնարկությունը, հիմնվելով վերլուծական տվյալների վրա, իր նոր հետևություններն ու առաջարկությունները, կապված պիտանելիության նոր ժամկետների հետ, պետք է ձևակերպի և ուղարկի ՀՀ ԱՆ՝ հաստատման համար:

7.5. Փաթեթանյութի ազդեցությունը դեղերի կայունության վրա

Դեղերի կայունությունը շատ դեպքերում կախված է փաթեթանյութի քիմիական բաղադրությունից ու հատկություններից, քանի որ այն անընդհատ շփման մեջ է գտնվում դեղի հետ: Հատկապես մեծ պահանջներ են առաջադրվում ներարկվող լուծույթները պահելու համար նախատեսված դեղամանների նյութին: Կարևոր նշանակություն ունի ոչ միայն փաթեթանյութի կայունությունը, այլև միջավայրի ջերմաստիճանի, խոնավության, լույսի ազդեցությունից դեղը պահպանելու փաթեթանյութի հատկությունը: Որպես փաթեթանյութ սովորաբար ծառայում են մետաղները, ապակին, պոլիմերները, ռետինը, որոնցից պատրաստում են տարբեր տեսակի տարողություններ կամ փաթեթներ:

Դեղապատիճների համար հաճախ օգտագործում են ալյումին կամ անագապատված թիթեղներ, որտեղ պահվում են քսուկներ, մաշկաքսուկներ (կրեմ), մածուկներ:

Ապակին անտարբեր է շատ դեղանյութերի նկատմամբ, այն դեղը պահպանում է խոնավությունից, թթվածնի ազդեցությունից: Նարնջագույն ապակին կասեցնում է մինչև 470 նմ երկարությամբ ալիքների թափանցումը, դեղը պահպանելով ֆոտոքիմիական քայքայումից: Կախված ապակու տեսակից և պատրաստման ճշտությունից, դրա մեջ լուծույթներ պահելիս կարող է տեղի ունենալ լուծույթի pH-ի փոփոխություն, ինչպես նաև ապակուց մանր անլուծելի մասնիկների թափանցում լուծույթ: pH-ի մեծացումը կարող է հանգեցնել դեղանյութի դեղաբանական ակտիվազրկման, որը վտանգավոր է հատկապես վիտամինները,

հակաբիոտիկները, գլիկոզիդների փոքր դեղաբաժինները պահելու դեպքում: Հիմնային միջավայրում օրգանական աղերից նստվածքի ձևով անջատվում են հիմնային ձևերը, արագանում է ֆենոլային հիդրոքսիլ խմբերի օքսիդացումը, զարգանում միկրոֆլորան: Ապակու ալկալահանման պրոցեսը կանխել կամ այն նվազագույնի հասցնել կարելի է ապակու հատուկ մշակումով (ներքին պատերի պատումը սիլիկոնի բարակ շերտով), հատուկ տեսակի ապակու օգտագործումով, պատրաստուկների լուծույթներին անօրգանական թթուների թույլատրելի քանակներ ավելացնելով:

Պոլիմերները (պոլիէթիլեն, պոլիպրոպիլեն, պոլիվինիլքլորիդ...) իրենց բաղադրության մեջ կարող են պարունակել համադրման ելային ու միջանկյալ արգասիքներ, կատալիզատորներ, օժանդակ նյութեր: Պոլիմերի ու դեղանյութի միջև տեղի է ունենում ավելի ակտիվ փոխազդեցություն, քան ապակու ու դեղանյութի: Նույնը վերաբերում է նաև ռետինին, որը սովորաբար կիրառվում է որպես խցան և կարող է զգալիորեն փոխել դեղերի կայունությունը: Ապացուցված է, որ ԼՀ-25 մակնիշի բնական կաուչուկի կամ ԼՀ-119 մակնիշի բութիլկաուչուկի հումքից պատրաստված ռետինը մանրէազերծման կան պահման ընթացքում էական ազդեցություն չի թողնում ներարկվող լուծույթների կայունության վրա: Պոլիքլորվինիլային տարողություններում (-8°C-ում) նատրիումի քլորիդի 0,9%-անոց և գլյուկոզայի 5%-անոց լուծույթները կարելի է պահել 2 տարի:

7.6. Պահման ընթացքում դեղանյութերի քայքայման պրոցեսների ուսումնասիրումը

Կայունությունը, որպես դեղամիջոցի որակի ցուցանիշ, դեռևս բավարար արտացոլում չի գտել ԽՍՀՄ ՊՖ-ում: Կայունության փորձարկման ժամանակ ուսումնասիրվում է այն ֆիզիկական ու քիմիական պրոցեսների մեխանիզմը, որոնք տեղի են ունենում դեղամիջոցը երկար ժամանակ պահելիս:

Կայունությունը գնահատվում է դեղի հիմնական բաղադրամասի և դրա քայքայման արգասիքների որոշման հիման վրա, որի համար անհրաժեշտ է կիրառել վերլուծման բարձրազգայուն եղանակներ: Դրանց ընտրությունը կախված է ուսումնասիրվող կայունության բնույթից (ֆիզիկական կամ քիմիական): Ցածր զգայունության պատճառով որակական քիմիական ռեակցիաները, տիտրաչափական եղանակները այդ նպատակի համար պիտանի չեն: Սովորաբար կիրառվում են լուսաչափական, էլեկտրաքիմիական, քրոմատագրական եղանակներ: Բևեռաչափությունը կիրառվում է օպտիկական իզոմերներ և հետևաբար ռացեմիկ ձևեր առաջացնելու ընդունակ նյութերի լուծույթների կայունության գնա-

հատման համար: ՈՒՄ-սպեկտրաչափությամբ լուսակլանման մաքսիմումի բնույթից և ուժգնությունից ելնելով կարելի է տարբերել քայքայման որոշ արգասիքները հիմնական բաղադրամասերից: Հետազոտվող նյութերի մոլեկուլներում այս կամ այն ֆունկցիոնալ խմբի առկայության մասին կարևոր տեղեկություններ կարող է տալ ԻԿ-լուսապատկերումը, որով կարելի է հաստատել քայքայման արգասիքների գոյությունը: Կիրառվում են նաև ֆլուորիչափությունը (լուսածորաչափություն), հեմիլյումինեսցենցումը, ՄՄՌ, ԷՊՌ և մասս-լուսապատկերումը (3.3.3): Էլեկտրաքիմիական եղանակներից հեռանկարային է պոտենցաչափությունը: Դեղերի կայունությունը ուսումնասիրելիս հաճախ բաղադրամասը լուծազատումով բաժանում են քայքայման արգասիքներից և հետո վերլուծում ֆիզիկաքիմիական եղանակներով: Լայնորեն կիրառվում են էքստրակտային-լուսաչափական, քրոմատալուսագունաչափական, քրոմատասպեկտրալուսաչափական և այլ քրոմատագրական եղանակներ:

7.7. Դեղերի կայունության որոշման արագացված եղանակները

Դեղանյութերի կայունության որոշման վերը նշված եղանակների հիմնական թերությունը երկարատևությունն է: Ներկայումս այդ նպատակի համար օգտագործում են արագացված եղանակներ, դեղանյութերը պահելով 40-70°C-ում 15-115 օր, որը համապատասխանում է սենյակային ջերմաստիճանում դրանց 3-5 տարվան: Այսինքն արագացված ծերացման եղանակները հիմնված են դեղանյութերի քայքայման ռեակցիաների կինետիկայի ուսումնասիրման վրա: Օգտագործելով քիմիական ռեակցիաների արագացման գործոնները (ջերմաստիճան, լույս, խոնավություն, միջավայրի pH, թթվածին), կարճ ժամանակահատվածում կարելի է քանակապես բացահայտել այն փոփոխությունները, որոնք տեղի են ունենում դեղը երկար ժամանակ պահելու ընթացքում: Սահմանվում է նաև օժանդակ նյութերի, կայունացուցիչների (stabilizer) և այլ բաղադրամասերի ազդեցությունը դեղաձևերի կայունության վրա: Արագացված ծերացման եղանակներով դեղերի կայունության ուսումնասիրումը և դրանց կայունացման ուղիները ընդգրկում են հետևյալ փուլերը՝ քայքայման ռեակցիայի կարգի որոշումը, ռեակցիայի արագության հաստատունի և ջերմաստիճանային գործակցի հաշվարկը, լույսի և pH-ի (լուծույթների համար), մթնոլորտի թթվածնի ու իներտ գազերի ազդեցության որոշումը: Արագացված ծերացման եղանակների հիմքում ընկած է ռեակցիայի արագության կախվածությունը ջերմաստիճանից և որոշվում է Վանտ-Հոֆֆի կանոնով կամ Արենիուսի հավասարումով: Բազմաթիվ հաշվարկների ու բանաձևերի հիման վրա սահմանվում են դեղերի պահման բարենպաստ

պայմանները և պիտանելիության ժամկետները՝ ծախսելով անհամեմատ քիչ ժամանակ:

7.8. Դեղանյութերի կայունացման ուղիները

Դեղերի կայունացման եղանակները կարելի է բաժանել՝ ֆիզիկականի, քիմիականի և հակամանրէայինի: Դրանք հաճախ լրացնում են միմյանց: ***Ֆիզիկական*** կայունացման եղանակները հիմնված են կայունացման վրա ազդող արտաքին գործոններից դեղանյութի մեկուսացման վրա և օգտագործվում են դեղապատրաստուկների քայքայման պրոցեսների դանդաղեցման, ինչպես նաև դեղերի մանրէային աղտոտումը կանխելու նպատակով: Օրինակ հիդրոլիզի ռեակցիայի դանդաղեցումը իրագործվում է խոնավության առավելագույն նվազեցումով, որը հնարավորություն է տալիս պիտանելիության ժամկետը երկարացնել տասնյակ անգամներ: Դեղանյութի կայունությունը կարելի է բարձրացնել, կատարելագործելով դրա ստացման տեխնոլոգիական պրոցեսը և մեծացնելով ելանյութերի ու միջանկյալ արգասիքների մաքրության աստիճանը:

Օքսիդավերականգնման պրոցեսը կարելի է դանդաղեցնել լուծիչը եռացնելով կամ դրա միջով ազոտի հոսք բաց թողնելով (թթվածնազրկում): Երբեմն դեղաձևերը պատրաստվում են իներտ գազի միջավայրում:

Դեղանյութերի վրա ազդում են ոչ միայն արտաքին գործոնները (լույս, ջերմություն, խոնավություն...), այլև լցանյութերը, օժանդակ նյութերը, որոնք կարող են փոխազդեցության մեջ մտնել դեղանյութերի հետ կամ դառնալ անցանկալի ռեակցիաների կատալիզատորներ:

Դեղանյութերի կայունացման համար կիրառվող արտադրական միջոցներից է դրանց թաղանթապատումը տարբեր բնույթի նյութերով, որոնցից ամենահեռանկարայինը պոլիմերային համադրված նյութերն են:

Քիմիական կայունացման եղանակների էությունը դեղապատրաստուկները քայքայող քիմիական պրոցեսների կանխման կամ դանդաղեցման նպատակով դեղաձևի մեջ անհրաժեշտ նյութերի ներմուծումն է: Որպես հակաօքսիդիչներ (անտիօքսիդանտ) օգտագործում են նատրիումի հիդրոսուլֆիտը, ասկորբինաթթուն, ռոնգալիտը, թիոմիզանյութը, որոնք լինելով ուժեղ վերականգնիչներ օքսիդանում են, պահպանելով դեղերը օքսիդացումից: Որպես կոմպլեքսագոյացնողներ հաճախ օգտագործում են էթիլենդիամինտետրաքացախաթթվի ածանցյալները, լիմոնաթթուն, գինեթթուն, դիհիդրոքսիէթիլգլիցինը, ինոզիտ-ֆոսֆորական թթուն, որոնք կապում են օքսիդավերականգնման ռեակցիաները կատալիզող մետաղների իոններին: Այս ձևով կայունացվում են սալիցիլաթթվի, ֆենթիազինի,

իզոնիկոտինաթթվի ածանցյալները, ադրենալինը... Երբեմն միաժամանակ կիրառում են կոմպլեքսոններ և հակաօքսիդիչներ:

Դեղերի պիտանելիության ժամկետը կարելի է երկարացնել կայունացուցիչների ավելացումով, որոնց ընտրությունը կատարվում է փորձնական ճանապարհով, քանի որ դրանց ազդեցությամբ տեղի ունեցող պրոցեսների մեխանիզմը լրիվ ուսումնասիրված չէ: Կայունացուցիչներ կարող են ծառայել կալցիումի քլորիդը, կալիումի մոնոտեղակալված ֆոսֆատը, նատրիումի ացետատը, էթանոլը, գլիցինը, լակտոզան, մեթիոնինը... Դեղանյութերի քիմիական կայունացման խնդիրները լուծելիս կարևոր դեր է պատկանում ***ներառնված միացություններին***, որոնք առաջանում են մի նյութի մոլեկուլը («հյուր») մեկ այլ նյութի («տանտիրոջ») բյուրեղական վանդակի խոռոչում ներդրվելու հետևանքով: Ներառնման պրոցեսը հնարավոր է միայն «տիրոջ» խոռոչի և «հյուրի» մոլեկուլի չափսերի համապատասխանության դեպքում: «Տիրոջ» դերում ամենակիրառականն են միզանյութը, թիոմիզանյութը, ցիկլոդեքստրինը, խոլաթթուները, օքսիֆլավոններները, թաղանթանյութը..., որոնց մոլեկուլների ներքին տրամագիծը 5-10 պմ (պիկոմետր) է կամ ավելի: Ներառնված միացությունների ստացման հիմքում ընկած է «հյուրերի» ու «տերերի» մոլեկուլների միջև տեղի ունեցող փոխազդեցությունը՝ դրանց հագեցած լուծույթների խառնման ժամանակ: Այդ միացությունների ստացման հիմնական նպատակը դեղանյութերի կայուն միակցությունների ստացումն ու դրանց պիտանելիության ժամկետի երկարաձգումն է: Ներառնված միացությունները աչքի են ընկնում լավագույն լուծելիությամբ, լորձաթաղանթների վրա նվազագույն գրգռիչ ազդեցությամբ: Վերանում են դրանց անդուր հոտն ու համը: Ներառնող միացությունները հարմար բեռնարկղներ են ռադիոակտիվ իզոտոպների համար, հեշտացնում են դրանց պահումն ու տեղափոխումը:

b-ցիկլոդեքստրինի օգնությամբ հաջողվել է ստանալ բնորոշ հոտով ու համով, պիտանելիության սահմանափակ ժամկետով վալիդոլի ներառնված միացություն (կլատրատ) սպիտակ բյուրեղական փոշու ձևով, որից ջրում լուծելիս կամ թքի ամիլազայի ազդեցությունից 30 վրկ անց ազատվում է վալիդոլը: Վալիդոլի կլատրատի դեղահաբերը աչքի են ընկնում կայունությամբ (չեն քայքայվում 60-80°C ջերմաստիճանում մեկ ամիս պահելիս):

Դեղերի պիտանելիության ժամկետի երկարացման գործում կարևոր դեր են խաղում ***հակամանրէային*** կայունացման եղանակները: Մի շարք դեղանյութեր և հատկապես դեղաձևեր նպաստում են միկրոօրգանիզմների աճին: Մանրէային աղտոտմանը նպաստում են օժանդակ նյութերը (օսլա, շաքար...): Մանրէային աղտոտումը կարելի է կանխել ֆիզիկական եղանակներով՝ պահպանելով դեղե-

րի պատրաստման ապանեխության (ասեպտիկ) պայմանները: Միկրոֆլորայի աճը կարելի է կանխել կոնսերվանտների օգնությամբ, որոնք օժտված են բակտերիաստատիկ և բակտերիցիդ ազդեցությամբ (բորաթթու, ջրածնի պերօքսիդ, ծանր մետաղների աղեր, ֆենոլներ, էթանոլ, բենզոական թթու...): Սակայն դրանց մի մասը օժտված են թունավոր, ալերգիկ, ուռուցքածին (cancerogen), հատկություններով: Հետևաբար դրանց քանակը պետք է խստորեն վերահսկվի:

Դեղամիջոցը պետք է լինի արդյունավետ, անվտանգ և որակյալ, այսինքն դրա ազդեցիկությունը, անվտանգությունը, իսկությունը, բաղադրությունը, մաքրությունը և այլ բնութագրերը պետք է համապատասխանեն պիտակի ցուցմունքներին կամ ուղեկցող փաստաթղթերի տվյալներին: Առևտրի ոլորտում գտնվող դեղամիջոցի որակը գնահատվում է դրանում եղած ակտիվ բաղադրամասի ճանաչմամբ, դրա քանակական պարունակությամբ, մաքրությամբ և այլն, որոնք կարող են ենթարկվել էական փոփոխությունների՝ դեղամիջոցները պահելու ու տեղափոխելու պայմանները խախտելիս: Այդ պատճառով հատկապես ոչ նպաստավոր կլիմայական պայմաններով երկրներում (ինչպես մերը) բախշման բոլոր փուլերում անհրաժեշտ է ապահովել դեղամիջոցները պահելու համապատասխան պայմաններ:

Դեղամիջոց արտադրողը և բաշխողը պատասխանատու են դրա որակի համար, որը սակայն, դեղագործական արգասիքների հետ կապված մյուս անձանց (բժիշկներ, դեղագործներ, առողջապահության բնագավառի այլ աշխատողներ) պատասխանատվությունից չի ազատում:

Երկրի առևտրական համակարգում ընդգրկվելու համար դեղամիջոցը պետք է թույլտվություն ունենա, այսինքն՝ գրանցում ՀՀ Պետական դեղամատյանում: Գրանցման արարողության նպատակն է՝ դեղամիջոցի անվտանգության ու արդյունավետության հաստատումը, դրա կիրառման համար ցուցմունքների որոշումը: Դեղամիջոցի որակի հսկողությունը հեշտանում է, եթե գոյություն ունի տվյալ երկրի առևտրի ցանցում շրջանառության մեջ գտնվող բոլոր դեղերի ոչ պատենտային անվանումների ցուցակը, վկայակոչված առևտրական անվանումներով: Դեղի բախշման ընթացքում դրանց որակի վերահսկման ժամանակ հատուկ նշանակություն ունի անձնակազմի որակավորումը:

ՀՀ ԱՆ կից ստեղծված Դեղտեսչությունը իրագործում է ՀՀ-ում բոլոր դեղերի որակի հսկումը: Դեղամիջոցների ստեղծման, ներմուծման, պահման, բաշխման ու կիրառման ժամանակ ողբերգական դեպքերից խուսափելու համար անհրաժեշտ է արագացնել օրենքների ընդունումը դեղերի բնագավառում, դեղամիջոցների իրացման բոլոր փուլերն ապահովել բարձր որակավորում ունեցող անձնա-

կազմերով և դեղերի վաճառքի, պահման ու տեղափոխման պայմանները հասցնել միջազգային ստանդարտների:

ԳԼՈՒԽ 8. ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԵՂՈՒԿՆԵՐՈՒՄ (ԲԻՈՖԱՐՄԱՑԻԱ): ՖԱՐՄԱԿԱԿԻՆԵՏԻԿԱ

8.1. Ընդհանուր տեղեկություններ կենսադեղագործության և ֆարմակակինետիկայի մասին

Օրգանիզմի վրա դեղերի ազդեցությունը կախված է դրանց բաղադրամասերի ֆիզիկական, քիմիական, կենսաբանական և այլ հատկություններից, ինչպես նաև օրգանիզմ ներմուծվող դեղաձևից:

Բիոֆարմացիան առանձնացավ որպես գիտության ինքնուրույն բնագավառ (50-60 -ական թվ.) այն բանից հետո, երբ պարզվեց դեղաբանական ակտիվության կախվածությունը այնպիսի ֆիզիկական գործոններից, ինչպիսիք են մանրատվածության (դիսպերսման) աստիճանը և բազմաձևությունը (պոլիմորֆիզմ), որոնք իրենց հերթին կախված են դեղերի ստացման տեխնոլոգիական պրոցեսներից:

Դեղերի որակի գնահատման գոյություն ունեցող չափանիշերի և փաստացի ազդեցության միջև ծագեց յուրօրինակ հակասություն: Ըստ վերլուծման արդյունքների, միևնույն դեղի տարբեր նմուշները հավասար չափով համապատասխանում էին ֆարմակոպեայի պահանջներին, սակայն տարբերվում էին դեղաբանական ազդեցությամբ: Այսպես առաջացավ ***դեղերի թերապևտիկ անհամարժեքության*** հասկացողությունը: Դա նշանակում է, որ նույն քանակով դեղանյութ պարունակող, սակայն տարբեր եղանակներով պատրաստված միևնույն դեղաձևերը ցուցաբերում են ոչ միատեսակ թերապևտիկ ազդեցություն: Այս երևույթի պատճառը կարելի է բացահայտել միայն բիոֆարմացևտիկ և ֆարմակակինետիկ ուսումնասիրություններով, որոնք ընդգրկում են դեղերի թերապևտիկ արդյունավետության վրա տարբեր բիոֆարմացևտիկ գործոնների ազդեցության պարզաբանումը, դեղերի կենսաբանական մատչելիության (տես 8. 3) հետազոտումը, դրա որոշման եղանակների մշակումը, կենսաբանական հեղուկներում դեղանյութերի և դրանց մետաբոլիտների վերլուծման ժամանակակից եղանակների առաջարկումը:

Օրգաններում և կենսաբանական հեղուկներում դեղանյութերի որակական ու քանակական փոփոխությունների մեխանիզմի ուսումնասիրումը ֆարմակակինետիկայի (տես) խնդիրներից մեկն է:

Ֆարմակակինետիկական հիմնական չափանիշը արյան մեջ դեղանյութի խտությունը առավելագույն մակարդակին հասնելու և այդ մակարդակի վրա պահպանվելու տևողությունն է, ինչպես նաև նոսրացման արագությունն ու բնույթը: Դա պայմանավորված է դեղանյութի թերապևտիկ ազդեցության և արյան արենահյութում (պլազմա) դրա շրջանառության տևողության միջև եղած համահարաբերակցությամբ: Ֆարմակակինետիկական հետազոտությունների իրագործումը հնարավոր է միայն ժամանակակից եղանակներով, որոնք թույլ են տալիս հետևելու օրգաններում ու հյուսվածքներում դեղանյութերի ներծծման ու տարածման պրոցեսներին:

Բիոֆարմացևտիկ ու ֆարմակակինետիկ հետազոտությունները թույլ են տալիս լուծելու մի շարք այնպիսի գործնական խնդիրներ, ինչպիսիք են դեղանյութերի ֆիզիկական կամ քիմիական հատկությունների համապատասխան փոփոխությամբ դեղաբանական առավել արդյունավետության հասնելը, այս կամ - այն դեղաձևի արտադրության ժամանակ կենսադեղագործական ամենաբարենպաստ գործոնների հիմնավորված ընտրությունը:

Գործնական նշանակություն ունեն նաև նպատակահարմար թերապևտիկ դեղաբաժինների ու օրվա ընթացքում դեղի ընդունման պարբերականության սահմանումը, դեղամիջոցների օրգանիզմ ներմուծման լավագույն ձևերի ընտրությունը, այս կամ այն հիվանդության բուժման գիտականորեն հիմնավորված ուրվագծի մշակումը, հակացուցմունքայնության ճշտումը:

8.2. Կենսադեղագործական գործոնները

Դեղերը բարդ քիմիական համակարգեր են, որոնք փոխազդեցության մեջ են մտնում օրգանիզմի կենսաբանական համակարգերի հետ: Այդ պրոցեսի վրա էապես ազդում են ամենաբազմազան գործոններ, որոնք հայտնի են բիոֆարմացևտիկ գործոններ անունով: Դրանցից ամենաէականն են բազմաձևությունը (պոլիմորֆիզմ), մանրատվածության (դիսպերսման) աստիճանը, դեղաձևերի պատրաստման համար օգտագործվող օժանդակ նյութերի ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունները: Բյուրեղական նյութերի դեղաբանական ազդեցությունը կախված է բյուրեղների բազմաձևությունից:

Բազմաձևությունը տվյալ նյութի երկու կամ ավելի բյուրեղավանդակներով գոյություն ունենալու, այսինքն թերմոդինամիկական պայմաններից կախված իր

սինգոնիան փոխելու հատկությունն է: Միևնույն նյութի բազմաձև բյուրեղները միմյանցից տարբերվում են ֆիզիկական ու ֆիզիկաքիմիական հատկություններով, հետևաբար սրանք կարելի է հայտնաբերել ըստ լուծելիության, հալման ջերմաստիճանի, ինչպես նաև ֆիզիկաքիմիական եղանակներով (ԻԿ-, ՄՄՌ-լուսապատկերում):

Բազմաձևությունը կարող է լինել ոչ դարձելի (***մոնոտրոպիա***): Այդպիսի համակարգերում միայն մեկ ձևն է կայուն, որը այլ ձևերի անցնել, շրջանցելով հեղուկ կամ գազային ֆազերը, չի կարող:

Բազմաձևության մյուս տեսակը ***էնանտրոպիան է***, որի դեպքում տարբեր ձևերն ունեն կայունության որոշակի սահման: Ջերմաստիճանի փոփոխությունը հանգեցնում է բյուրեղի կառուցվածքի փոփոխման՝ չխախտելով ագրեգատային վիճակը: Ներկայումս ուսումնասիրված է բազմաթիվ դեղանյութերի բազմաձևությունը: Բացահայտված է բժշկության մեջ կիրառվող սուլֆանիլամիդների 40%-ի, ստերոիդների 67%-ի, բարբիտուրատների 63%-ի բազմաձև բյուրեղների գոյության հնարավորությունը:

Երբեմն նկատվում է նաև պսևդոբազմաձևության երևույթ, երբ նյութի բյուրեղավանդակում պարունակվում են լուծիչի մոլեկուլներ: Այս ձևերը տարբերվում են իրենց լուծելիությամբ և հետևաբար նաև դեղաբանական ազդեցությամբ:

Ներծծման պրոցեսի ու թերապևտիկ ակտիվության վրա մեծ ազդեցություն է թողնում նյութի մանրատվածության աստիճանը: Որպես կանոն, թերապևտիկ ակտիվությունը աճում է մասնիկների չափսերի փոքրացմանը զուգընթաց: Ացետիլսալիցիլաթթվի մասնիկների չափսերի 30 անգամ փոքրացումը (ԽՍՀՄ ՊՖ-ով նախատեսվածի համեմատ) օրգանիզմի վրա ազդեցությունը մեծացնում է 2 անգամ: Նույնը նկատվում է նաև սուլֆանիլամիդների ու հորմոնների մոտ: Որոշ դեղապատրաստուկների համար սահմանված է մանրատվածության աստիճանի, ներծծման արագության ու տարբեր ժամանակահատվածներում կենսաբանական հեղուկներում դրանց պարունակության միջև գոյություն ունեցող կապը:

Օժանդակ նյութերը քիմիական ու դեղաբանական տեսակետից անտարբեր լինել չեն կարող: Մի դեղանյութի հետ զուգակցվելով կարող են արագացնել ներծծումը, մյուսի հետ՝ ընդհակառակը: Օրինակ լակտոզան արգելակում է իզոնիազիդի, սակայն արագացնում է տեստոստերոնի ներծծումը: Որոշ օժանդակ - նյութեր կարող են առաջացնել մետաբոլիտներ կամ նպաստել դրանց առաջացմանը դեղանյութերի կողմից: Հետևաբար, յուրաքանչյուր դեպքում օժանդակ - նյութերի կիրառման հարցը պետք է դառնա մանրակրկիտ ուսումնասիրման առարկա:

8.3. Ֆարմակակինետիկան հետազոտություններ և դեղերի կենսաբանական մատչելիության սահմանումը

Դեղերի տարածվելը օրգանիզմում իրականացվում է արյան շրջանառությամբ: Դեղի համաչափ բախշմանը խոչընդոտում են օրգանների, բջիջների թաղանթները (membrane-լատ.): Այդ թաղանթներից անցնելու դեպքում դեղերը կարող են մասնակիորեն կապվել կենսաբանական հեղուկների բաղադրամասերի, հատկապես պարզ սպիտակուցների (albumen-լատ.) մոլեկուլների հետ: Այդ կապի պատճառով փոքրանում է ակտիվ նյութի խտությունը կենսաբանական հեղուկում և ընկնում է դեղի արդյունավետությունը, սակայն միևնույն ժամանակ - այս ձևով կաշկանդվելով դեղը պահեստավորվում է օրգանիզմում և դեղաբանական ազդեցությունը երկարատևում է: Այսպես է բացատրվում սուլֆանիլամիդների, դոքսիցիկլինի երկարատև ազդեցությունը և օրգանիզմից դանդաղ հեռացումը: Դեղի կապը հյուսվածքների հետ այլ բնույթի է: Լիպիդներում լավ լուծվող բարբիտուրատները կուտակվում են ճարպային հյուսվածքներում, տետրացիկլինը՝ աճող ոսկրային հյուսվածքներում ու ատամոսկրում (dens-լատ.):

Դեղերը օրգանիզմից հեռանում են անփոփոխ կամ մետաբոլիտների տեսքով: Ֆարմակադինամիկան ու ֆարմակակինետիկան դեղաբանության ուսումնասիրման բնագավառերն են: Առաջինն ուսումնասիրում է դեղի աղդեցությունը օրգանիզմի վրա, երկրորդը՝ օրգանիզմի ազդեցությունը դեղի վրա:

Ֆարմակակինետիկան (pharmakon-դեղ, kinetikos-շարժում, հուն.) օրգանիզմ ներմուծված նյութի, մասնավորապես դեղի ներծծման, տարածման, մետաբոլիզմի, օրգանիզմից արտաքսման (elimino-լատ.) արագությունների ու մեխանիզմների մասին գիտություն է: Ֆարմակակինետիկական հետազոտություններն սկսվում են դեռևս կենսաբանական ակտիվ միացությունների մինչկլինիկական փորձարկումների փուլում, որտեղ փորձակենդանիների վրա դիտարկում են դեղի ներծծման, տարածման, մետաբոլիզմի և արտաքսման արագություններն ու օրինաչափությունները, ինչը թույլ է տալիս սահմանել դեղաձևը օրգանիզմ ներմուծելու լավագույն ուղին, ճանաչել ակտիվ կամ թունավոր մետաբոլիտները, կանխատեսել դեղապատրաստուկի ֆարմակակինետիկական փոփոխությունները օրգանիզմի արտաթորող համակարգերի հիվանդությունների ժամանակ և վերջապես ընտրել կենսաբանական հեղուկներում դեղապատրաստուկի և դրա մետաբոլիտների հայտնաբերման լավագույն եղանակը:

Կլինիկաներում դեղերի ֆարմակակինետիկան ուսումնասիրելիս (կլինիկական ֆարմակակինետիկա) հնարավոր է բարելավել դեղապատրաստուկի ներծծման ռեժիմներն ու դեղաբաժինները, հաշվի առնելով հիվանդի յուրահատկութ-

յունները: Առանձին դեպքերում հնարավոր է նաև հաշվարկել հատուկ ֆարմակագրառումներ, որը հնարավորություն է տալիս բարելավել ֆարմակաթերապիան կախված տարիքից, սեռից և մարմնի զանգվածից:

Վերջին տարիներին կարևոր նշանակություն է ստացել տեսակային (populatio-լատ.) ֆարմակակինետիկան: Այս բնագավառի նկատմամբ հետաքրքրությունն աճեց այն ժամանակ, երբ պարզվեց, որ էթնիկական ծագումից կախված դեղերը արագ և դանդաղ մետաբոլիզմի ենթարկող մարդկանց քանակական հարաբերությունը տարբեր է: Այսպիսով տեսակային ֆարմակակինետիկան ուսումնասիրում է դեղերի ներծծման, տարածման, մետաբոլիզմի և օրգանիզմից արտաքսման օրինաչափությունները, կախված տվյալ տեսակի մարդկանց գենետիկական, կլիմայա-աշխարհագրական և այլ առանձնահատկություններից, ինչի հիման վրա որոշ դեղերի հետ կցվում են դրանց կիրառման լավագույն սխեման մարդկանց տվյալ տեսակի համար:

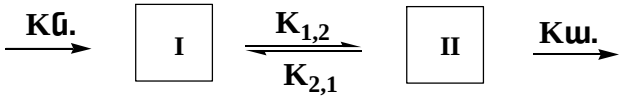
60-ական թ-ին ֆարմակակինետիկայի բուռն զարգացումը նպաստեց բիոֆարմացիայի ձևավորմանը, գիտություն, որն ուսումնասիրում է դեղաձևի, օգտագործվող լցանյութերի և օժանդակ նյութերի ֆիզիկա-քիմիական հատկությունների ազդեցությունը օրգանիզմ ներմուծվող դեղի դեղաբանական արդյունավետության վրա:

Ֆարմակակինետիկական հետազոտություններն օգնեցին ուսումնասիրել դեղերի ու սնունդի, ինչպես նաև տարբեր դեղերի միջև տեղի ունեցող փոխազդեցությունը (ֆարմակակինետիկական ինտերֆերենցիա):

Գործնական ֆարմակակինետիկայի հիմքում ընկած է դեղապատրաստուկների քանակական վերլուծությունը օրգանիզմի կենսաբանական հեղուկներում (արյուն, թուք, մեզ, քրտինք, արցունք...):

Դեղերի խտությունը որոշելու համար նախ անհրաժեշտ է կենսաբանական հեղուկներից կորզել, մաքրել և այնուհետև անփոփոխ դեղանյութը կամ դրա մետաբոլիտները ճանաչել և քանակապես բնութագրել: Այս բոլորը իրագործելու համար կիրառվում են էկստրակտումը, նրբաշերտ, գազային ու հեղուկ քրոմատագրությունները, ԻԿ ու ՈՒՄ սպեկտրալ եղանակները, սպեկտրաֆլյուրաչափությունը, քրոմատա-մասս սպեկտրաչափությունը, որոնք թույլ են տալիս հայտնաբերելու 10^{-4} - 10^{-40} մոլ/լ խտությամբ դեղանյութերը կամ դրանց մետաբոլիտները: Ֆարմակակինետիկական հետազոտությունների ժամանակ մշակված բազմաթիվ եղանակներ ներկայումս մեծ հաջողությամբ կիրառվում են նարկո- և դոպինգ-հսկողության, դեղերի որակի ու կոսմետիկական միջոցների ստուգման համար:

Ֆարմակակինետիկական մոդելավորումը հնարավորություն է տալիս օրգանիզմը ներկայացնել որպես առանձին, միմյանց հետ փոխկապակցված բաց խուցերի տեսքով: Ֆարմակակինետիկական մոդելների հիմնական պարամետրերը առանձին խուցերի միջև նյութի տեղափոխման արագության հաստատուններն են, որոնք բնութագրում են օրգանիզմ ներմուծված դեղի ներծծման ($K_{ն.}$), բախշման ($K_{1,2}$; $K_{2,1}$) և արտաքսման ($K_{ա.}$) արագությունները (գծ. 1):



I-ը կենտրոնական խուցն է, որն ընդգրկում է արյունը և արյունով առատ ողողվող օրգանները (լյարդ, երիկամներ, սիրտ...):

II-ը ծայրամասային խուցը, որն ընդգրկում է ծայրային օրգանները (հյուսվածքները), կամ այն օրգանները, որոնք պաշտպանված են յուրահատուկ արգելափակոցով (օրինակ ուղեղը):

Ժամանակակից ֆարմակակինետիկայում հաճախ օգտագործվում են արտամոդելային պարամետրեր, որոնցից են՝

1. կիսաարտաքսման ժամանակամիջոցը ($T_{1/2}$), որի ընթացքում օրգանիզմից արտաքսվում է օրգանիզմ ներմուծված դեղի 50%-ը,
2. բախշման ծավալը ($V_{բ.}$), կենսահեղուկի այն քանակը, ուր տարածվում է դեղանյութը,
3. օրգանիզմը դեղանյութիցից մաքրվելու արագությունը (V_1),
4. երիկամների միջոցով դեղանյութից ազատվելու արագությունը (V_2),
5. դեղանյութից ազատվելու պրոցեսում երիկամների մասնակցության բաժինը (V_1/V_2),
6. ֆարմակակինետիկական կորից ներքև ընկած մակերեսը (area under curve)՝

$$AUC_{0}^{\infty} = \int_{0}^{\infty} dcdt$$

c-ն դեղանյութի խտությունն է, իսկ t-ն դեղի օրգանիզմ ներմուծելու պահից մինչև լրիվ արտաքսումը ընկած ժամանակամիջոցը,

7. բացարձակ կենսաբանական մատչելիությունը՝

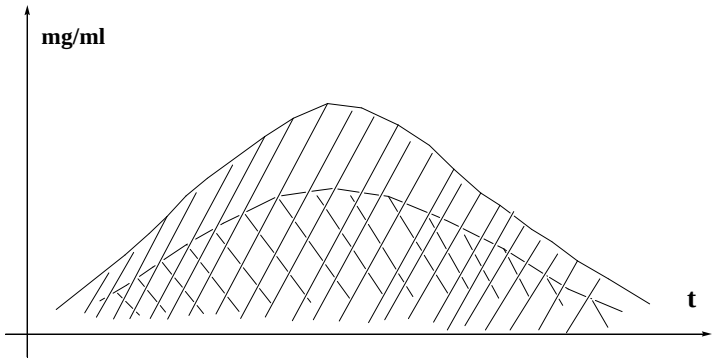
$$F_{բ} = \frac{AUC_2D_1}{AUC_1D_2}$$

AUC_1- դեղապատրաստուկի ն/ե ներմուծումից հետո ֆարմակակինետիկական կորից ներքև ընկած մակերեսը, AUC_2- կորից ներքև ընկած մակերեսը այլ ցանկացած ձևով դեղը օրգանիզմ ներմուծելուց հետո, D- դեղաբաժինները: Ինչքան ներքևի կորի մակերեսը ձգտի վերևի կորի մակերեսին, այնքան II դեպքում ներարկման արդյունավետությունը մոտենում է ներերակայինին,

8. հարաբերական կենսաբանական արդյունավետությունը՝

$$F_բ = \frac{AUC_{դ-ձ} D_{ն-ն}}{AUC_{ն-ն} D_{դ-ձ}}$$

$AUC_{ն-ն}$ - կորից ներքև ընկած մակերեսն է պատրաստուկի նախանյութը օրգանիզմ ներմուծելուց հետո, $AUC_{դ-ձ}$ - նույն մակերեսը դեղաձևի ներմուծումից հետո:



Դեղերի կենսաբանական մատչելիության սահմանումը դեղերի որակի գնահատման նոր չափանիշ է, որը բնութագրում է դրա արդյունավետության աստիճանը: ***Հարաբերական կենսաբանական մատչելիության*** չափը որոշվում է հետազոտվող դեղաձևից դեղանյութի քանակի և նմանակ ստանդարտ դեղաձևից օրգանիզմ թափանցող քանակի հարաբերությամբ: Այս նպատակի համար որպես ստանդարտ վերցվում է նախապես հայտնի կենսաբանական մատչելիությամբ դեղաձև:

Դեղերի կենսաբանական մատչելիությունը կարելի է սահմանել տարբեր եղանակներով՝ in vitro (սարքավորումների օգնությամբ), in vivo (կենդանիների կամ առողջ կամավորների վրա): In vitro եղանակով սահմանելիս ելնում են դեղանյութերի ներծծման և լուծելիության արագությունների միջև եղած հարաբերակցական կապից: Այդ պատճառով լուծելի նյութերի համար լուծելիության արագության որոշման եղանակը ծառայում է որպես հիմնական եղանակ դեղաձ-

կից դեղանյութի անջատման արդյունավետությունը որոշելու համար: Այդ նպատակով ստեղծված են բազմաթիվ սարքավորումներ, որոնց աշխատանքի սկզբունքը դեղաձևի մեխանիկական քայքայումն ու ջրում կամ կենսաբանական հեղուկ նմանակող այլ լուծիչի միջավայրում դեղանյութի դիֆուզումն է: Սարքից լուծիչը հեռացնում են կամ դեղանյութի աստիճանական լուծման ընթացքում, կամ լրիվ լուծվելուց հետո: Ստացված նմուշները քիմիական կամ ֆիզիկաքիմիական եղանակներով ենթարկում են վերլուծման: Եթե սահմանված ժամանակահատվածում դեղաձևից լուծիչի մեջ է անցնում դեղանյութի ամենաբարենպաստ քանակությունը, ապա դեղաձևից դեղանյութի անջատման արագությունը համապատասխանում է սահմանված պահանջներին: In vivo եղանակներով կենսաբանական մատչելիությունը որոշվում է փորձակենդանիների վրա: Այս դեպքում որոշում են դեղանյութերի (կամ մետաբոլիտների) պարունակությունը արյան մեջ, կամ սահմանում են մեզի հետ դրանց դուրս մղման արագությունը որոշակի ժամանակահատվածներում: Այս փորձարկումների կարևորագույն փուլը քանակական վերլուծությունն է: Այն բարդ է, համեմատած in vitro եղանակների հետ, քանի որ անհրաժեշտ է վերլուծել ոչ միայն դեղանյութեր կամ մետաբոլիտներ պարունակող խառնուրդը, այլև կենսաբանական հեղուկների բաղադրության մեջ մտնող բազմաթիվ բնական միացություններ:

Կենսաբանական մատչելիությունը որոշելու համար առողջ մարդկանցից ընտրում են որոշակի տարիքի կամավորներ և ստանդարտացնելով սննդակարգը, սահմանափակելով խմելու ջրի քանակը, ֆիզիկական ակտիվությունը, բացառելով դեղերի ընդունումը, հնարավոր ստրեսային վիճակները նախապատրաստում են փորձարկման: Դեղ ընդունելուց հետո սահմանվում է մեզի հետ դեղանյութի արտամղման արագությունը որոշակի ժամանակահատվածներում: Դեղի միապատիկ կամ բազմապատիկ ընդունումից հետո որոշվում է դեղապատրաստուկի խտությունը արյան մեջ: Կատարվում է նաև կենսաբանական հեղուկների ընտրություն: Դեղանյութերի կամ դրանց մետաբոլիտների խտությունը որոշվում է կենսադեղագործական վերլուծման եղանակներով:

Վերոհիշյալ պարամետրերի մի մասը դեղի դեղաբանական էֆեկտի արտահայտման համար որոշիչ են և կոչվում են ֆարմակակինետիկական դետերմինանտ (determinans-լատ.-որոշիչ)՝ AUC, F, $T_{1/2}$: Նույնիսկ արտադրության տեխնոլոգիայի, լցանյութերի, օժանդակ նյութերի քանակի ու որակի չնչին փոփոխությունները կարող են ազդել ֆարմակակինետիկական դետերմինանտների վրա, ինչն իր հերթին կուժեղացնի կամ կթուլացնի դեղի կամ դրա մետաբոլիտի թերապևտիկ կամ թունավոր էֆեկտը: Այդ կապակցությամբ ֆարմակակինետի-

կական դետերմինանտները օգտագործում են տարբեր ֆիրմաների կողմից թողարկված միևնույն դեղապատրաստուկի կենսաբանական համարժեքությունը (aequivalens-լատ.) ապացուցելու համար, որը ժամանակակից պատկերացմամբ օրգանիզմ ներմուծման տեղից մինչև ազդման վայրը դեղի անցման արագությունն ու թափանցման աստիճանը բնութագրող պարամետր է:

Վերոհիշյալ պարամետրերի հաշվարկման համար օգտվում են բարդ համակարգչային ծրագրերից, որոնց միջոցով 20-30 րոպեի ընթացքում արվում են համապատասխան մաթեմատիկական հաշվարկներ:

Այսպիսով ֆարմակակինետիկան ամբողջական գիտություն է, հենվում է ճշգրիտ մաթեմատիկական հաշվարկների վրա և թույլ է տալիս իրականացնել դեղաձևի, դեղաբաժինների ու դեղի կիրառման ռեժիմի բարելավում և անհատականացում:

8.4. Կենսադեղագործական վերլուծության հիմնական խնդիրներն ու յուրահատկությունները

Այս վերլուծությունը դեղագործական քիմիայում նոր, հեռանկարային ուղղություն է:

Բիոֆարմացևտիկ վերլուծության խնդիրը կենսաբանական հեղուկներում (մեզ, արյուն, թուք) դեղանյութերի և դրանց մետաբոլիտների անջատման, մաքրման, ճանաչման և քանակական որոշման ձևերի մշակումն է, որոնց հիման վրա կարելի է ուսումնասիրել դեղանյութի ներծծման, տեղափոխման ու արտամղման հատկությունները, դրա կենսաբանական մատչելիությունը, մետաբոլիզմի պրոցեսները: Այս բոլորը հնարավորություն են տալիս կանխել դեղերի հնարավոր թունավոր ազդեցությունը, մշակել դեղաբուժության լավագույն կարգ և հսկել բուժման ընթացքը:

Անհրաժեշտ է նաև վերահսկել դեղանյութի պարունակությունը հիվանդների, հատկապես ստամոքսաղիքային և լյարդի ու երիկամային հիվանդություններով տառապողների կենսաբանական հեղուկներում, քանի որ այդպիսի հիվանդությունների ժամանակ փոխվում են ներծծման պրոցեսները, խախտվում մետաբոլիզմի ընթացքը, դանդաղում դեղանյութի արտամղումը օրգանիզմից:

Բիոֆարմացևտիկ հետազոտությունները կարևոր են ոչ միայն գոյություն ունեցող դեղամիջոցների առավել արդյունավետ օգտագործման, այլև նոր դեղամիջոցների նպատակասլաց որոնման համար: Կենսաբանական հեղուկները խիստ բարդ օբյեկտ են վերլուծության համար: Նույնիսկ համեմատաբար սովորական թվացող մեզում հայտնաբերված են մի քանի հարյուր օրգանական միա-

ցություններ: Յուրաքանչյուր կենսաբանական հեղուկ իրենից ներկայացնում է շատ շարժուն համակարգ: Դրա վիճակը և քիմիական բաղադրությունը կախված են օրգանիզմի անհատականությունից, արտաքին գործոններից (սնունդ, ֆիզիկական ու հոգևոր ծանրաբեռնվածություն...), որոնք ավելի են բարդացնում բիոֆարմացևտիկ վերլուծությունը, քանի որ հաճախ պահանջվում է հայտնաբերել դեղանյութերի չնչին քանակներ բարդ քիմիական կառուցվածքով բազմաթիվ օրգանական նյութերի միջավայրում: Դեղանյութերը կենսաբանական հեղուկներում առաջացնում են բազմաթիվ մետաբոլիտներ, որոնց անջատումը բարդ խառնուրդներից, բաժանումը, քիմիական բաղադրության բացահայտումը խիստ բարդ գործ է:

Կենսադեղագործական վերլուծման եղանակները աչքի են ընկնում բարձր զգայունությամբ, յուրահատկությամբ, ճշտությամբ և վերարտադրման հնարավորությամբ: Այս վերլուծության առանձնահատկությունն այն է, որ հետազոտման առարկան նման քիմիական կառուցվածքով միացությունների խառնուրդ է, վերլուծվող նյութի քանակները չափվում են միկրոգրամներով (նույնիսկ նանոգրամներով), ուսումնասիրվող դեղանյութերը և դրանց մետաբոլիտները գտնվում են մեծ քանակությամբ բնական միացությունների (սպիտակուցներ, ֆերմենտներ...) միջավայրում, և հետազոտվող նյութերի արտամղման պայմանները, մաքրումը և վերլուծումը կախված են կենսաբանական հեղուկի տեսակից:

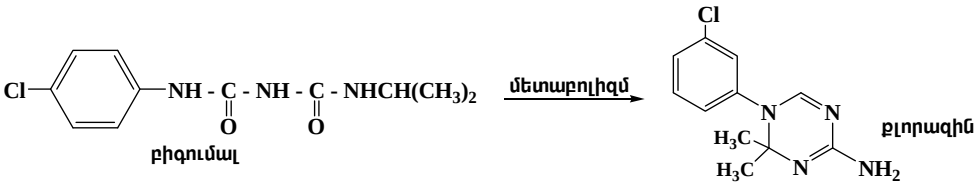
Կենսադեղագործական վերլուծության բնագավառում կատարվող հետազոտությունները բացի տնտեսականից ունեն նաև գործնական նշանակություն:

Դեղամիջոցների զինանոցի և դրանց ազդեցության մասին իմացությունների ընդլայնումը նպաստեցին դեղագործությունից ***կլինիկական դեղագործության*** անջատմանը, որպես գիտության ինքնուրույն ճյուղ: Այդ բնագավառի գիտելիքները անհրաժեշտ են կլինիկական դեղագետին, որը բժշկի խորհրդատուն է դեղերի արդյունավետ օգտագործման, բուժման ընթացքում բուժիչ դեղաբաժիններին ճշտման, դեղանյութերի համատեղելիության և մարդու օրգանների ու համակարգերի հետ դեղանյութերի հնարավոր փոխազդեցության հարցերում: Այդ գիտելիքներն անհրաժեշտ են մետաբոլիզմի երևույթների ուսումնասիրման, դեղաբանի հետ միասին ֆարմակակինետիկական հետազոտությունների իրագործման համար:

8.5. Դեղանյութերի մետաբոլիզմը

Դեղապատրաստուկը անկախ օրգանիզմ ներմուծվելու ձևից, շփվելով կենսաբանական միջավայրի հետ ենթարկվում է կառուցվածքային փոփոխություն-

ների, որով և պայմանավորված է դրա ճակատագիրը օրգանիզմում: Այս երևույթը կոչվում է մետաբոլիզմ (բիոտրանսֆորմացիա), իսկ առաջացած արգասիքները՝ մետաբոլիտներ: Մետաբոլվելով՝ նյութերը ձեռք են բերում մեծ բևեռայնություն և դառնում են ջրալուծ, այսինքն փոխվում է նյութի ֆարմակադինամիկական հատկությունները, և լուծելիության մեծացումով արագանում է արտաթորումը օրգանիզմից: Չնայած փոխարկվելիս դեղանյութը կորցնում է իր յուրահատուկ հատկությունները, դրա մետաբոլիտները զրկված չեն ֆարմակադինամիկայից կամ ինչ որ կենսաբանական ակտիվությունից: Ավելին՝ մետաբոլիզմի արդյունքում կարող են առաջանալ թունավոր կամ դեղաբանական տեսակետից առավել ակտիվ միացություններ: Օրինակ վիտամինները օրգանիզմում վերածվում են կոֆերմենտների, որոնք ակտիվությամբ գերազանցում են ելանյութերին: Ֆտալազոլը և ֆտազինը վերածվում են համապատասխանորեն նորսուլֆազոլի և սուլֆապիրիդազինի: Հեքսամեթիլենտետրամինը թթվային միջավայրում քայքայվելով (օրգանիզմում) անջատում է հակամանրէային ակտիվությամբ օժտված մրջնալդեհիդ: Կոդեինը, համաձայն վերջին տվյալների, օրգանիզմում վերածվում է նաև մորֆինի: Հակամալարիային դեղապատրաստուկ բիգումալը օրգանիզմում վերածվում է քլորազինի, որն իր ակտիվությամբ զիջում է բիգումալին, սակայն գերազանցում է խինինին: Այս հանգամանքը բիգումալին օժտում է կանխարգելիչ (պրոֆիլակտիկ) հատկությամբ, ինչից զուրկ է խինինը:



Քլորազինը անջատված է մեզից ու կղկղանքից: Այն հանդիսացել է ուղեցույց կառուցվածք հակամանրէային հատկություններով այլ դեղանյութերի սինթեզի համար, որոնցից քլորիդինը հաջող զուգակցումներ է առաջացնում սուլֆանիլամիդների հետ: Ամինազինի, ցիկլոֆոսֆամիդի, սպիրտի մետաբոլիտներն ավելի թունավոր են, քան այդ դեղապատրաստուկները: Այսպիսով դեղերի ու թույների մետաբոլիզմը միշտ չէ, որ հանգեցնում է այդ նյութերի թունազրկման կամ դեղաբանական ակտիվության կորստի:

Դեղանյութերը լինում են օրգանիզմի համար հարազատ և օտար: Առաջին խմբին են պատկանում հորմոնները, վիտամինները, ամինաթթուները, շաքարները, ճարպաթթուները, նուկլեոզիդները, պոլինուկլեոտիդները, որոնք մետաբոլվում են օրգանիզմի գործունեությունը ապահովող հատուկ ֆերմենտային համա-

կարգերի միջոցով: Համադրական ու բնական ծագում ունեցող դեղանյութերի մեծ մասը օրգանիզմի համար օտար են համարվում և կոչվում են քսենոբիոտիկներ (xenos-օտար, bios-կյանք):

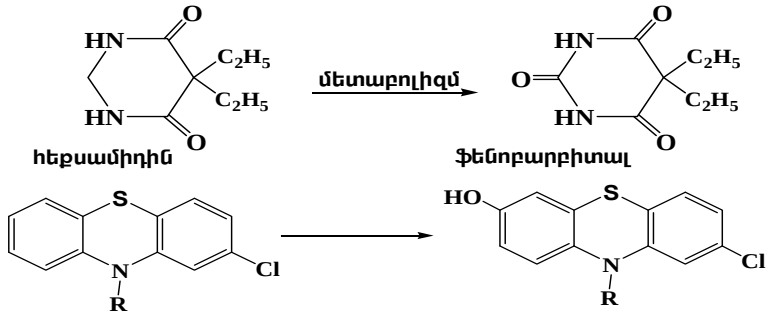
Օրգանիզմը քիմիական մի «մեքենա» է, որի բազմազան ու բազմապիսի միացություններով է պայմանավորված դրա հակազդումը օրգանիզմ թափանցած ցանկացած քսենոբիոտիկին, ասել է թե՝ բոլոր քսենոբիոտիկները օժտված են կենսաբանական ակտիվությամբ: Այդ քիմիական միացությունները անկախ ակտիվությունից և մետաբոլիզմից, օրգանիզմի կողմից օգտագործվում են սեփական կարիքների համար, կամ արտամղվում են օրգանիզմից, կամ էլ կուտակվում այնտեղ որպես օտար մարմին, որի նկատմամբ օրգանիզմը ցույց է տալիս իր որոշակի վերաբերմունքը: Բացի դեղանյութերից, քսենոբիոտիկների թվին կարելի է դասել նաև արդյունաբերական ձեռնարկությունների մնացորդները, ներկանյութերը, համի միջոցները, կոնսերվանտները, գեղարարության (կոսմետիկական) միջոցները, ինսեկտիցիդները, որոնք օդի, ջրի, սննդի հետ թափանցելով օրգանիզմ, կարող են խթանել կամ խափանել դեղանյութերի մետաբոլիզմի համակարգը:

Լիպիդներում լուծվող քսենոբիոտիկները (քլորօրգանական պեստիցիդները) շատ դանդաղ են դուրս մղվում օրգանիզմից, դժվար են մետաբոլվում, և օրգանիզմում դրանց կուտակման հավանականությունը մեծ է: Մետաղներ պարունակող քսենոբիոտիկները հյուսվածքներում սպիտակուցների հետ մտնում են կովալենտ ամուր կապի մեջ և կաշկանդվում օրգանիզմում: Օրգանիզմը այդ մետաղների իոններից և զառիկից ազատելու համար օգտագործում են հակազդիչներ (antidote), որոնք մետաղների իոնների ու զառիկի հետ առաջացնում են ավելի կայուն ու լուծելի կոմպլեքսներ: Լյարդի ֆունկցիոնալ ակտիվության թուլացման դեպքում դեղանյութերը պետք է նշանակել փոքր դեղաբաժիններով, կամ օրգանիզմ ներմուծել՝ շրջանցելով ստամոքսաաղիքային ուղիները (պարենտերալ), լյարդը խնայելու համար: Վերջին դեպքում դեղանյութը լյարդին համարյա չի հասնում, որի պատճառով մետաբոլիզմը դանդաղում է: Դանդաղում է նաև դեղերի շրջանառությունը արյան մեջ, որի պատճառով էլ ազդեցությունը երկարատևում է:

Դեղերի մետաբոլիզմը կատարվում է երկու փուլով: Առաջինում տեղի են ունենում օքսիդացման, վերականգնման ու հիդրոլիզի ռեակցիաներ:

Կենսաքիմիական տեսակետից կենդանի օրգանիզմը մի համակարգ է, որի ընդհանուր կենսագործունեության սկզբունքը օրգանիզմ մտած սուբստրատի օքսիդացման ռեակցիաների կարգավորումն է: Ածխածին ու ջրածին պարունա-

կող օրգանական մոլեկուլների օքսիդացումը կենդանի օրգանիզմի էներգիայի կարևորագույն աղբյուրն է, և զարմանալի չէ, որ մետաբոլիզմի առաջին փուլում գերազանցում են օքսիդացման ռեակցիաները, որոնց արդյունքում ստացվում են սպիրտներ, ալդեհիդներ, կարբոնաթթուներ: Օքսիդացման համար լավագույն թիրախ է մեթիլ խումբը: Տոլուոլը օրգանիզմում 80%-ով օքսիդանում է բենզոական թթվի: Երկու մեթիլ խմբերի առկայության դեպքում օքսիդանում է մեկը: Հեքսամիդինը օրգանիզմում օքսիդանում է ֆենոբարբիտալի, ամինազինը՝ 7-օքսիամինազինի և այլն:



Մետաբոլիզմի 2-րդ փուլում առաջանում են կոնյուգատներ, որոնք, որպես կանոն, իրենց ֆիզիկաքիմիական հատկություններով զգալիորեն տարբերվում են ելանյութերից և դեղաբանական ակտիվությունից համարյա զուրկ են, այսինքն այս փուլում տեղի է ունենում թունազերծում:

Կոնյուգացման ռեակցիաները դասակարգվում են՝ մեթիլացում, ացիլացում, սուլֆուրացում, կոնյուգացում գլյուկոուրոնաթթվի, a-ամինաթթուների հետ: Այսպես, սալիցիլաթթուն լյարդում հիդրոլիզվելուց հետո վերածվում է կոնյուգատի գլյուկոուրոնաթթվի կամ ծծմբական թթվի հետ:

Դեղանյութերի մետաբոլիզմը ինտենսիվ ձևով ընթանում է լյարդում: Որոշ դեղանյութեր մետաբոլվում են ստամոքս-աղիքային համակարգի լորձաթաղանթում: Սակայն կան նաև այնպիսի դեղանյութեր, որոնք համարյա փոփոխության չեն ենթարկվում, օրգանիզմից հեռանում են անփոփոխ ձևով (բարբիտալ, ֆենոբարբիտալ, դիէթիլեթեր, ազոտի ենթօքսիդ, բութադիոն, քլորօրգանական միացություններ և հատկապես ռենտգենակոնտրաստ նյութեր) և խթանում են դեղանյութերի մետաբոլիզմը՝ մեծ քանակությամբ ֆերմենտներ առաջացնելու պատճառով: Հետևաբար շատ դեպքերում դրանց չի կարելի համատեղել այլ դեղամիջոցների հետ:

Դեղանյութերի երկարատև կիրառումից ևս օրգանիզմում մեծանում է ֆերմենտների քանակը, որի պատճառով արագանում է դեղի մետաբոլիզմը և փոք-

ռանում դեղաբանական արդյունավետությունը: Հետևաբար քիմիաթերապիան պարբերաբար պետք է ընդհատվի: Սակայն որոշ հիվանդությունների դեպքում օրգանիզմում ֆերմենտների առաջացումը անհրաժեշտ է խթանել, որի համար բավական է մի քանի օր հիվանդին նշանակել փոքր դեղաբաժիններով ֆենոբարբիտալ (դեղնախտն անհետ վերանում է):

Դեղերի մետաբոլիզմի արագության վրա ազդում են մարդու տարիքը, ախտաբանական վիճակը, ժառանգականությունը, մի քանի դեղանյութերի համատեղ ընդունումը, սեռը, շրջապատի միջավայրի գործոնները, ծխախոտը, ալկոհոլը, սննդի բնույթը: Մետաբոլիզմի պրոցեսների արգելակումը հաճախ նկատվում է ծերերի, նորածինների, հղի կանանց մոտ: Դա հանգեցնում է անցանկալի երևույթների շատացման:

Մետաբոլիզմի ուսումնասիրման համար գոյություն ունի երկու ուղի՝ նշանակված ատոմների միջոցով և ֆիզիկաքիմիական վերլուծական եղանակներով: Առաջինը բավականին աշխատատար է: 60-ական թվականներից մետաբոլիտների ուսումնասիրությունը տարվում է ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական եղանակներով:

Դեղերի մետաբոլիզմի պրոցեսները, համաձայն բազմաթիվ հետազոտությունների, կարելի է ենթարկել մաթեմատիկական մոդելացման:

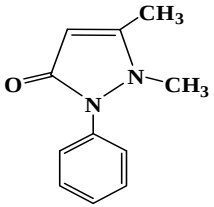
Երբեմն մետաբոլիզմը դասակարգվում է ոչ թե քիմիական պրոցեսների բնույթով, այլ ըստ փոխարկումների ուղղության և դրա արդյունքների՝ կատաբոլիզմ և անաբոլիզմ: Անաբոլիզմի դեպքում առաջանում են ավելի բարդ մոլեկուլներ, որի համար պահանջվում է էներգիա: Կատաբոլիզմը, ընդհակառակը, մոլեկուլի դեգրադացիան է՝ քայքայումը առանձին բեկորների:

Այսպիսով, օրգանիզմ դեղ ներմուծելիս տեղի են ունենում քիմիական պրոցեսներ, որոնք բնութագրում են դեղի ազդման մեխանիզմը, դրա բաշխումը, ակտիվազրկումը կամ ակտիվ մետաբոլիտների վերածվելը, տեղայնացումը և վերջապես օրգանիզմից դրա արտամղումը:

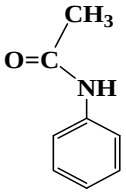
Մետաբոլիզմի ու մետաբոլիտների կառույցի ուսումնասիրությունն ունի մեծ գործնական նշանակություն: Մետաբոլիտների մեծ մասը օժտված է կենսաբանական ակտիվությամբ և դրանց կառուցվածքը հաճախ ուղեցույց է նույնական ազդեցությամբ նոր դեղանյութերի ստեղծման համար:

Օրգանիզմի համար խիստ թունավոր անիլինի ջերմիջեցնող հատկությունները օգտագործելու համար որպես թերապևտիկ միջոց առաջարկվեց ացետանիլիդը, առավել ևս որ իր կառուցվածքով այն նմանվում է ջերմիջեցնող, ցավազրկող հատկություններով օժտված պիրազոլի հայտնի ածանցյալներին (ան-

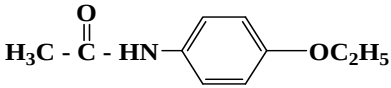
տիպիրին, ամիդոպիրին, անալգին): Ացետանիլիդը օրգանիզմում դանդաղ հիդրոլիզվում, և անիլինը դրանից ազատվում է շատ փոքր բաժիններով, որի հետևանքով վերջինիս թունավոր ազդեցությունը թուլանում է: Այդ թունավոր մոլեկուլից ազատվելու համար մետաբոլիզմի առաջին փուլում անիլինը ենթարկվում է օքսիդացման՝ վերածվելով պ-ամինաֆենոլի, որը հեշտությամբ կապվում է ծծմբական կամ գլյուկոուրոնաթթվի հետ և արտաքսվում օրգանիզմից: Ահա այդ մետաբոլիզմի արդյունքը հիմք ծառայեց ներկայումս բժշկության մեջ լայնորեն կիրառվող ֆենացետին և պարացետամոլ դեղապատրաստուկների հորինման ու համադրման համար:



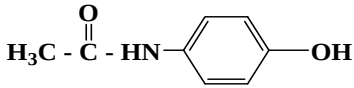
անտիպիրին



ացետանիլիդ



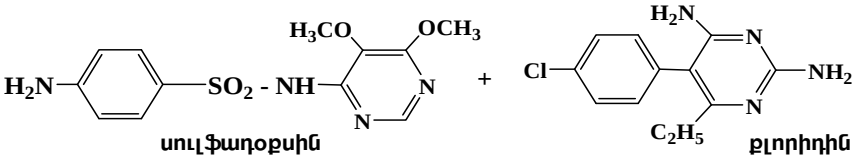
ֆենացետին



պարացետամոլ

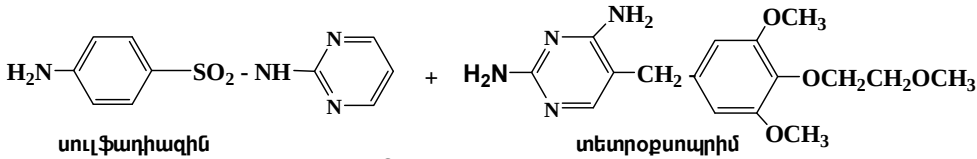
Հակամանրէային նոր միջոցների հորինման և համադրման համար ուղեցույց կառուցվածք է ծառայել բիգումալի մետաբոլիտը՝ քլորազինը (տես 8.5): Քլորիդինը, տետրօքսոպրիմը, տրիմեթոպրիմը մտնում են ժամանակակից հակամանրէային դեղապատրաստուկներ ֆանզիդարի, տիբիրօքսի, բակտրիմի բաղադրության մեջ:

Մետաբոլիզմի ընթացքի (մեխանիզմի) պարզաբանումը քիմիական, կենսաբանական ու դեղագիտական գիտությունների ուսումնասիրությունների ոլորտին է պատկանում:



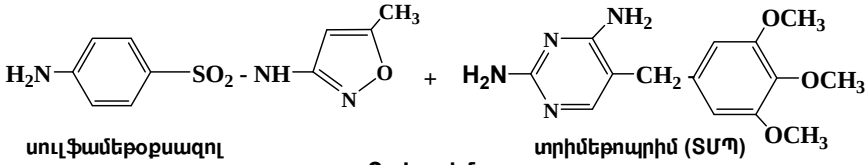
սուլֆադօքսին **քլորիդին**

Ֆանզիդար



սուլֆադիազին տետրոքսոպրիմ

Տիբիրոքս



սուլֆամեթոքսազոլ տրիմեթոպրիմ (ՏՄՊ)

Բակտրիմ

Այս զուգակցված դեղապատրաստուկներում բաղադրամասերը ուժեղացնում են միմյանց ազդեցությունը (պոտենցում): Ուլտրաերկարատև ազդեցությամբ սուլֆանիլամիդ սուլֆադոքսինի (օրգանիզմից կիսադուրսմղման ժամանակամիջոցը 100-200 ժամ է) և քլորիդինի զուգակցումը ազդեցիկ է մալարիայի բոլոր տեսակների դեմ և օրգանիզմում մանրէասպան անհրաժեշտ խտությունը պահպանվում է մեկ շաբաթ:

Տիբիրոքսը կիրառվում է շնչառական ուղիների, երիկամների, միզուղիների վարակիչ (infections) հիվանդությունների ժամանակ:

Սուլֆամեթոքսազոլը (200 մգ) և տրիմեթոպրիմը (40 մգ) առանձին-առանձին օժտված են բակտերիաստատիկ ազդեցությամբ, սակայն բակտրիմը բակտերիցիդ է և ակտիվ նաև այն միկրոօրգանիզմների նկատմամբ, որոնց դեմ անզոր են առանձին բաղադրամասերը:

8.6. Կենսադեղագործական վերլուծություն

Այս վերլուծության համար դասական եղանակները (ծանրաչափություն, տիտրաչափություն) ցածր զգայունության պատճառով պիտանի չեն: Կենսադեղագործական վերլուծության փուլերն են՝ մետաբոլիտի կամ դեղանյութի կորզումը կենսաբանական հեղուկից, դրանց ճանաչումը և քանակական որոշումը: Կորզումը կատարվում է որևէ օրգանական լուծիչով (դիէթիլեթեր, քլորոֆորմ, բենզոլ, դիքլորէթան, դիքլորմեթան, n-հեքսան, էթիլացետատ, ացետոն), համապատասխան ռեակտիվով (ամոնիումի սուլֆատի, եռքլորքացախաթթվի, քլորական թթվի լուծույթներ) սպիտակուցները նստեցնելուց հետո: Երբեմն լուծիչները կարելի է զուգակցել կամ կիրառել հաջորդականորեն: Կորզումը կատարվում է թթուների, հիմքերի կամ բուֆերային լուծույթների առկայությամբ, որոնք դեղանյութի կամ դրա մետաբոլիտների արտազատման համար ստեղծում են բարեն-

պաստ միջավայր: Ստացված լուծամզվածքներում պարունակվող նյութերը բացահայտվում են լուսագունաչափությամբ, սպեկտրալուսաչափությամբ, ֆլուորաչափությամբ: Ավելի հաճախ կիրառվում է սպեկտրալուսաչափությունը ՈՒՄ- և տեսանելի լուսակի մարզերում: Այս եղանակը աչքի է ընկնում կատարման պարզությամբ և բավարար ճշտությամբ: Ֆլուորաչափությունը (լուսածորաչափություն) զգայունությամբ գերազանցում է նախորդին 10-100 անգամ, որի պատճառով այս եղանակով կարելի է փորձարկել այն դեղանյութերը, որոնց օրեկան դեղաբաժինները կազմում են մի քանի միլիգրամ:

Հաճախ օրգանիզմի կենսաբանական հեղուկներում պարունակվում են լուսածորումով (ֆլյուորեսցենցիա) օժտված դեղանյութեր կամ մետաբոլիտներ, որոնց հայտնաբերման համար կիրառվում է սպեկտրալուսածորաչափությունը:

Շատ հեռանկարային է կենսադեղագործական վերլուծությունում մասսսպեկտրալուսաչափության կիրառումն իր զանազան տարբերակներով: Այս բոլոր նշված եղանակների արդյունավետությունը խիստ մեծանում է, երբ դրանք զուգակցվում են քրոմատագրական եղանակների հետ:

Նրբաշերտ քրոմատագրությունը (ՆՔ) իր մեծ թույլատրելի ունակության ու զգայունության պատճառով լայն կիրառում է ստացել կենսադեղագործական վերլուծությունում: Այն թույլ է տալիս հայտնաբերել դեղանյութի մինչև 0,025 մգ քանակները: Վերլուծման տևողությունն է 0,5-2 ժամ: Առավել հեռանկարային է ՆՔ-ի զուգակցումը կիսաքանակական եղանակների (հարթաչափության, դենսիտաչափության) հետ: Կիրառվում է նաև աստիճանական քրոմատագրությունը, երբ օգտագործվում են աստիճանաբար աճող բևեռայնությամբ լուծիչների համակարգեր: ՆՔ-ը կարելի է զուգակցել նաև ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափության, լուսածորաչափության հետ:

Երբեմն քրոմատագրառումները հայտածելու համար օգտագործում են զանազան ռեակտիվներ (Դրագենդորֆի, յոդի լուծույթ): Ադսորբման գոտիները հայտնաբերվում են նաև ՈՒՄ-ճառագայթումով, տարբեր երկարության ալիքների օգնությամբ:

Կենսաբանական հեղուկներում դեղերի ու դրանց մետաբոլիտների վերլուծման համար կիրառվող ֆիզիկաքիմիական եղանակների ցուցակում առաջնակարգ տեղ է գրավում գազ-հեղուկային քրոմատագրությունը՝ բարձր զգայունության, ճշտության և վերարտադրության հնարավորության շնորհիվ: ԳՀՔ-ը թույլ է տալիս որոշել նյութերի միկրոգրամային ու նանոգրամային քանակները:

Ջերմակայուն և 400-ից բարձր մոլեկուլի զանգված ունեցող միացությունների փորձարկման համար կիրառվում է արագացված հեղուկ քրոմատագրությունը:

Լավ արդյունքների հասնելու համար կենսաբանական վերլուծությունում զուգակցում են գազ-հեղուկային քրոմատագրությունը մասս-սպեկտրաչափության հետ, որի հիման վրա ստեղծվել է վերլուծման սկզբունքորեն նոր եղանակ՝ ***մասս-բեկորագրությունը***: Եղանակի էությունը կայանում է նրանում, որ գազային քրոմատագրի նկատմամբ մասս-սպեկտրաչափը կիրառվում է որպես բարձրազգայուն դետեկտոր: Այս եղանակի զգայունությունը 1000-10000 անգամ գերազանցում է ԳՀՔ-ին, որը հնարավորություն է տալիս փորձարկել այն դեղանյութերի մետաբոլիտները, որոնց թերապևտիկ դեղաբաժինները շատ փոքր են:

Կենսաբանական վերլուծությանը մեծ հնարավորություններ է ընձեռում ***ռադիոակտիվ իզոտոպների*** կիրառումը: Վերջերս սկսել են օգտագործել կայուն իզոտոպներ, որոնք փորձի համար անհրաժեշտ քանակների դեպքում կենդանի օրգանիզմի համար բացարձակապես անվտանգ են: Հաճախ կիրառվում են էժան ու մատչելի H^2 և O^{18} իզոտոպները, որոնք դրա հետ մեկտեղ հեշտությամբ են ներմուծվում հետազոտվող նյութի մոլեկուլի մեջ: Այն իրագործվում է քիմիական կամ ֆերմենտային համադրությամբ: ***Ռադիոքիմիական*** եղանակները աչքի են ընկնում բարձր զգայունությամբ և քրոմատագրության հետ զուգակցելիս թույլ են տալիս բացահայտել ռադիոակտիվ բոլոր նյութերը: Նշանակված մոլեկուլների օգտագործումը թույլ է տալիս բարձր զգայունությամբ և յուրօրինակ ձևով որոշել ներմուծված դեղանյութի բաշխումը օրգանիզմի բոլոր համակարգերում: Կարելի է ճշգրիտ պատկերացում կազմել այդ նյութերի տեղափոխման և օրգանիզմից արտաքսման մասին:

Վերլուծման դիտարկված եղանակները հնարավորություն են տալիս կենսաբանական հեղուկներից կորզել, անջատել, ճանաչել և քանակապես որոշել դեղանյութերը և դրանց մետաբոլիտները: Այդ եղանակների զուգակցման միջոցով կարելի է հասնել լավագույն արդյունքների:

2 ՄԱՍ
ԱՆՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԴԵՂԱՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐ

ԳԼՈՒԽ 9. ՏԱՐՐԵՐԻ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՅՈԹԵՐՈՐԴ ԽՈՒՄԲԸ

9.1. Հալոգենային դեղապատրաստուկներ:

Այս խմբին կարելի է դասել ակտիվ քլորի (քլորակիր) և յոդի (յոդը և դրա 5 ու 10%-ոց սպիրտային լուծույթները) դեղապատրաստուկները: Քլորակիրը ուժեղ օքսիդիչ է և կիրառվում է որպես ախտահանիչ, իսկ յոդի դաղապատրաստուկները՝ որպես հականեխիչ միջոցներ:

Ակտիվ քլորի անօրգանական դեղապատրաստուկներից իր նշանակությունը պահպանել է միայն կալցիումի հիպոքլորիտը կամ քլորակիրը (Calcaria chlorata), որը քլորի հոտով, սպիտակ կամ թույլ մոխրավուն երանգով փոշի է: Այն համասեռ չէ, և բաղադրությունը կախված է ստացման եղանակից: Ամենահավանական բաղադրությունն է՝

$$3CaOCl(Cl) \cdot Ca(OH)_2 \cdot nH_2O$$

Ստացվում է հանգած կրի ու քլորի փոխազդեցությունից: Ջրում մասամբ է լուծվում:

Իսկության եղանակները: Քլորակրի ջրային լվացումից հետո ստացված ֆիլտրատը կարմիր լակմուսի թուղթը նախ գունափոխում է կապույտի (կալցիումի հիդրօքսիդ), այնուհետև գունազրկում (օքսիդացում հիպոքլորաթթվով)՝

$$2CaOCl_2 + 2H_2O \rightarrow CaCl_2 + Ca(OH)_2 + 2HOCl$$

Կալցիումի կատիոնները հայտնաբերվում են ամոնիումի օքսալատով, նախապես ակտիվ քլորից ազատվելուց հետո (եռացվում է քացախաթթվում): Հակառակ դեպքում քլորը կարող է օքսիդացնել օքսալատ-իոնը մինչև ածխածնի օքսիդ և կալցիումի իոնի առկայությունը կքողարկվի:

$$CaOCl_2 + 2CH_3COOH \rightarrow (CH_3COO)_2Ca + Cl_2\uparrow + H_2O$$

$$(CH_3COO)_2Ca + (NH_4)_2C_2O_4 \rightarrow CaC_2O_4\downarrow + 2CH_3COONH_4$$

Կալցիումի օքսալատի սպիտակ նստվածքը հեշտությամբ լուծվում է աղաթթվում և ազոտական թթվում:

Քլորակիրը կարելի է ճանաչել նաև թթուների միջոցով: Աղաթթվից հեշտությամբ քայքայվում է՝ անջատելով քլոր.

$$CaOCl_2 + 2HCl \rightarrow Cl_2\uparrow + CaCl_2 + H_2O$$

Այս ռեակցիան ընկած է նաև քանակական վերլուծման հիմքում:

Քանակական վերլուծություն (յոդաչափություն):

$$CaOCl_2 + 2HCl + 2KJ \rightarrow J_2 + CaCl_2 + 2KCl + H_2O$$

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

Ակտիվ քլորի պարունակությունը դեղապատրաստուկում պետք է լինի 32%-ից ոչ պակաս:

Քլորակիրը օդում եղած խոնավության և ածխաթթու գազի հետ փոխազդելիս քայքայվում է վերածվելով հիպոքլորաթթվի և ազատ քլորի, որով և պայմանավորված է դեղապատրաստուկի ախտահանիչ և հոտազերծիչ հատկությունները, ինչպես նաև պահելու պայմանները:

$$CaOCl_2 + 2H_2O \rightarrow Ca(OH)_2 + 2HOCl + CaCl_2$$

$$CaOCl_2 + CO_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + Cl_2\uparrow$$

Քլորակիրը պահվում է ամուր փակված փայտե տակառներում, չոր, մութ, հով և օդափոխվող տեղում: Բաց է թողնվում չոր կամ 0,2-5%-ոց լուծույթների տեսքով:

Յոդի դեղապատրաստուկները:

Յոդի ստացման աղբյուր են հանդիսանում հանքաջրերը և ծովային ջրիմուռները (վերջիններիս մոխիրը պարունակում է 0,5% յոդ):

Չիլիական բորակը (նատրիումի նիտրատ) յոդատների տեսքով պարունակում է մինչև 0,3% յոդ: Հանքաջրերից յոդի անջատման փուլերից մեկը յոդիդների օքսիդացումն ու ազատ յոդի լուծազատումն է որևէ օրգանական լուծիչով:

ՊՖՀ-ում ընդգրկված են յոդը և դրա 5 ու 10%-ոց սպիրտային լուծույթները (աղ. 9.1): Վերջինս աստիճանաբար դուրս է գալիս կիրառումից:

Աղյ. 9.1. Ֆիզիկական հատկությունները

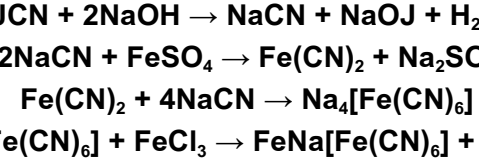
պատրաստուկ	նկարագրություն
Iodium - յոդ	բնորոշ հոտով, մոխրավուն-սև, մետաղական փայլով թերթիկներ կամ բյուրեղներ
Sol. iodi spirituosa 5%, 5%-ոց յոդի սպիրտ. լուծ.	բնորոշ հոտով գորշ-կարմրավուն թափանցիկ հեղուկ
Sol. iodi spirituosa 10%, 10%-ոց յոդի սպիրտ. լուծ.	բնորոշ հոտով գորշ-կարմրավուն հեղուկ

Յոդը ցնդում է սովորական ջերմաստիճանում, տաքացնելիս սուբլիմվում է՝ վերածվելով մանուշակագույն գոլորշիների: Ջրում շատ քիչ է լուծվում, սակայն լուծելիությունը մեծանում է յոդիդների առկայությամբ (առաջանում են կոմպլեքսային պերյոդիդներ)՝ $KJ + J_2 \rightarrow K[J_3]$

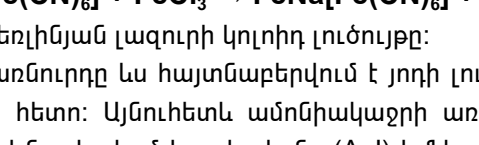
Յոդի հայտնաբերումը (իսկությունը): Յոդը տարբեր լուծիչներում կարելի է ճանաչել լուծույթների գույնով: Թթվածնավոր լուծիչներում (ջուր, եթեր) յոդի լուծույթները մուգ գորշ գույնի են, անթթվածնավոր լուծիչներում (քլորոֆորմ)՝ մանուշակագույն (տես 3.3.2):

Յոդի և դրա դեղաձևերի իսկությունը հաստատվում է յուրահատուկ ռեակցիայի օգնությամբ՝ յոդի և օսլայի փոխազդեցությամբ: Ստացված կապույտ գույնը եռացնելիս անհետանում է, իսկ սառեցնելիս նորից վերականգնվում: Ֆիզիկաքիմիական եղանակներով ապացուցված է, որ կապույտ գույնի օսլայի յոդիդը ներառնված միացություն է (տես 7.8): Այն առաջանում է օսլայի մոլեկուլի ներքին մղանցքներում յոդի ատոմների ներդրումով:

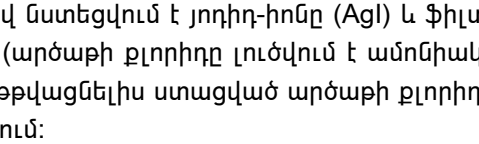
Որակի գնահատումը: Մոխրացրած ծովային ջրիմուռներից կամ հանքաջրերից ստացված յոդը կարող է աղտոտված լինել շատ վտանգավոր յոդի ցիանիդով, որը ըստ ՊՖՀ-ի հայտնաբերվում է հետևյալ ռեակցիաների օգնությամբ, ծծմբային թթվով լուծույթը գունազրկելուց հետո՝



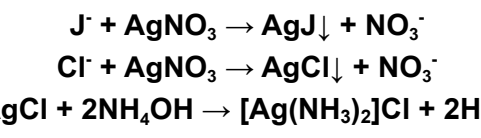
$$J_2 + H_2O + H_2SO_3 \rightarrow 2HJ + H_2SO_4$$



$$JCN + 2NaOH \rightarrow NaCN + NaOJ + H_2O$$



$$2NaCN + FeSO_4 \rightarrow Fe(CN)_2 + Na_2SO_4$$



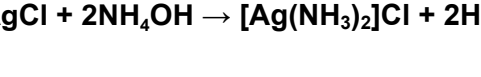
$$Fe(CN)_2 + 4NaCN \rightarrow Na_4[Fe(CN)_6]$$

$$Na_4[Fe(CN)_6] + FeCl_3 \rightarrow FeNa[Fe(CN)_6] + 3NaCl$$

Առաջանում է բեռլինյան լազուրի կոլոիդ լուծույթը:

Քլորիդների խառնուրդը ևս հայտնաբերվում է յոդի լուծույթը ծծմբային թթվով գունազրկելուց հետո: Այնուհետև ամոնիակաջրի առկայությամբ արծաթի նիտրատի լուծույթով նստեցվում է յոդիդ-իոնը (AgI) և ֆիլտրվում: Ֆիլտրատում մնում է քլորիդ-իոն (արծաթի քլորիդը լուծվում է ամոնիակաջրում): Ֆիլտրատը ազոտական թթվով թթվացնելիս ստացված արծաթի քլորիդը (եթե կա) առաջացնում է օպալեսցենտում:

$$J^- + AgNO_3 \rightarrow AgJ\downarrow + NO_3^-$$



$$Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NO_3^-$$

$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O$$

$$[Ag(NH_3)_2]Cl + 2HNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + 2NH_4NO_3$$

Քանակական վերլուծությունը: Յոդի կշռանմուշը նախապես լուծվում է կալիումի յոդիդի ջրային լուծույթում և տիտրվում նատրիումի թիոսուլֆատով՝

$$J_2 + KJ \rightarrow K[J_3]$$

$$K[J_3] + Na_2S_2O3 \rightarrow KJ + 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

Բյուրեղական յոդը պատկանում է «Բ» ցուցակին, պահվում է հղկված խցանով ապակյա դեղամաններում, զով, մութ տեղում:

Բժշկության մեջ կիրառվում է որպես հականեխիչ միջոց: Յոդի 5 և 10%-ոց լուծույթները օգտագործվում են վերքերի մշակման, վիրահատական դաշտի պատրաստման համար:

5%-ոց յոդի սպիրտաջրային լուծույթն անհամեմատ կայուն է, քան 10%-ոցը, քանի որ պարունակում է կալիումի յոդիդ: Առաջացած պերյոդիդը զսպում է յոդի քիմիական ակտիվությունը: Առանց KI-ի՝ լուծույթում հնարավոր են հետևյալ պրոցեսները՝

$$C_2H_5OH + J_2 \rightarrow CH_3CHO + 2HJ$$

$$C_2H_5OH + HJ \rightarrow C_2H_5J + H_2O$$

$$CH_3CHO + J_2 + H_2O \rightarrow CH_3COOH + 2HJ$$

10%-ոց յոդի լուծույթի պիտանելիության ժամկետը 1 ամիս է:

9.2. Հալոգենիդներ

Այս խմբին են պատկանում քլորաջրածնական թթուն, նատրիումի ու կալիումի քլորիդները, բրոմիդները ու յոդիդները:

Քլորաջրածնական թթու: Քլորաջրածինը անմիջականորեն համադրվում է ջրածնից ու քլորից: Այն ջրում լուծելով ստացվում է քլորաջրածնական թթու: ՊՖՀ-ը նկարագրում է քլորաջրածնական թթվի երկու դեղապատրաստուկ (աղ. 9.2):

Աղյ. 9.2. Ֆիզիկական հատկությունները

պատրաստուկ	նկարագրություն	խտություն գ/սմ^3	խտություն %
Ac.hydrochloricum-քլորաջրածնական թթու	անգույն ծխացող, բնորոշ հոտով հեղուկ է	1,122-1,124	24,8-25,2

Ac.hydrchloricum dilutum-նոսր քլորաջրածնական թթու	թթվային բնույթի անգույն, թափանցիկ հեղուկ է	1,038-1,039	8,2-8,4

Երկու դեղապատրաստուկներն էլ ցանկացած հարաբերությամբ խառնվում են ջրի, սպիրտի հետ: Տարբերվում են միայն խտությամբ:

Իսկությունը: ՊՖՀ-ը դեղապատրաստուկները ճանաչելու համար առաջարկում է քլորիդ-իոնների հայտնաբերումը արծաթի նիտրատով և ստացված նստվածքի լուծումը ամոնիակաջրում (տես նախորդը):

Մանգանի դիօքսիդի հետ տաքացնելիս անջատվում է քլոր՝

$$4HCl + MnO_2 \rightarrow Cl2\uparrow + MnCl_2 + 2H_2O$$

Քանակական որոշման համար ՊՖՀ-ը առաջարկում է չեզոքացման եղանակը (տիտրանտ՝ նատրիումի հիդրօքսիդ, ինդիկատոր՝ մեթիլային օրանժ): Կարելի է կիրառել նաև արգենտաչափությունը: Կարելի է օգտվել նաև խտաչափից:

Բժշկության մեջ կիրառվում է նոսր քլորաջրածնական թթուն կաթիլների կամ միքստուրայի ձևով՝ ստամոքսահյութի ցածր թթվայնության դեպքում կամ սակավարյունության ժամանակ կիրառվող երկաթի դեղապատրաստուկների ներծծումը բարելավելու համար: Օրեկան տրվում է 10-15 կաթիլ, 2-4 անգամ կես բաժակ ջրի հետ, ուտելուց առաջ կամ ուտելու ժամանակ (Ac.hydr.dilutum): Ստանում են խիտ լուծույթը (24,8-25,2%) ջրով նոսրացնելով (1:2):

Նատրիումի քլորիդը ստանում են ծովերի ու լճերի ջրերը գոլորշիացնելով և մանրակրկիտ մաքրելով: ***Կալիումի քլորիդի*** ստացման համար օգտագործում են սալվինիտը՝ $KCl \cdot NaCl$ կամ կարնալիտը՝ $KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6H_2O$: ***Նատրիումի ու կալիումի բրոմիդներն ու յոդիդները*** ստանում են համանման ձևով, օգտագործելով քիմիական արտադրության թափոններ հանդիսացող երկաթի (II, III) բրոմիդներն ու յոդիդները: Դեղապատրաստուկները հեշտությամբ լուծվում են ջրում, յոդիդները՝ էթանոլում և գլիցերինում: Բոլոր նշված հալոգենիդները աղային համով, անհոտ, անգույն կամ սպիտակ բյուրեղական փոշի են, որոնցից նատրիումի բրոմիդը, նատրիումի յոդիդը և կալիումի յոդիդը խոնավածուծ են:

Հալոգենիդների ճանաչման համար իրագործվում են կատիոնների ու անիոնների որակական ռեակցիաները (տես 5.2.2; ՊՖՀ, 743; աղ. 9.3):

Կալիումի աղերը կարելի է բացահայտել նաև նատրիումի հեքսանիտրոկոբալտատի օգնությամբ, քացախաթթվի միջավայրում: Նստվածքը դեղին գույնի է:

$$2KBr + Na_3[Co(NO_2)_6] \rightarrow K_2Na[Co(NO_2)_6]\downarrow + 52NaBr$$

Աղյ. 9.3. Արծաթի հալոգենիդների հատկությունները

հալոգենիդ	նստվածքի գույնը	լուծելիության արտադրյալը	լուծելիությունը NaOH-ում
AgCl	սպիտակ	$1,7 \cdot 10^{-10}$	լուծելի
AgBr	վառ-դեղին	$5,3 \cdot 10^{-13}$	քիչ լուծելի
AgI	դեղին	$8,5 \cdot 10^{-17}$	անլուծելի

Նատրիումի աղերից այրիչի անգույն բոցը դառնում է դեղին, իսկ կալիումի աղերից՝ մանուշակագույն:

Որակի գնահատման համար ՊՖՀ-ը առաջարկում է ստուգել յոդատների, բրոմատների, ցիանիդների, նիտրատների, սուլֆիտների և թիոսուլֆատ-իոնի առկայությունը: Վերջին երկուսը հայտնաբերվում են յոդի լուծույթով, օսլայի ներկայությամբ՝

$$J_2 + Na_2SO_3 + H_2O \rightarrow Na_2SO_4 + 2HJ$$

$$J_2 + Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

Այս խառնուրդների բացակայության դեպքում լուծույթը պետք է անմիջապես կապտի 0,1 ն-ոց յոդի լուծույթի մեկ կաթիլից: Բրոմատների (յոդատների) բացահայտման համար դեղապատրաստուկի լուծույթին ավելացվում է թթու: Քլորոֆորմային շերտը չպետք է ստանա դեղին (մանուշակագույն) գույն՝

$$5KBr + KBrO_3 + 3H_2SO_4 \rightarrow 3Br_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O$$

Քանակական որոշման համար ՊՖՀ-ը առաջարկում է արգենտաչափությունը (Մորի, Ֆոլգարդի, Ֆայանսի եղանակները՝ տես 5.4): Հալոգենիդների քանակական որոշման համար կարելի է օգտվել նաև իոնափոխանակիչ քրոմատագրությունից (ՊՖՀ, 800):

Քլորիդները պահվում են չոր տեղում, լավ փակված դեղամաններում, իսկ բրոմիդներն ու յոդիդները նաև մութ տեղում, նարնջավուն ապակյա դեղամաններում: Կալիումի բրոմիդն ու յոդիդը կարող են պարունակել մինչև 1% խոնավություն, նատրիումական աղերի մեջ թույլատրելի սահմանը 4-5% է:

Նատրիումի քլորիդը պլազմափոխանակիչ աղային և կոլոիդ-աղային լուծույթների հիմնական բաղադրամասն է: Նատրիումի քլորիդի 3, 5 և 10%-ոց հիպերտոնիկ լուծույթները արտաքին օգտագործման համար են, իսկ 0,9%-ոց լուծույթները (իզոտոնիկ)՝ ներերակային: Կալիումի քլորիդը հակաառիթմիկ միջոց է, իսկ հիպոկալեմիայի դեպքում՝ կալիում-իոնների աղբյուր: Նատրիումի ու կա-

լիումի բրոմիդները հանգստացնող (սեդատիվ) միջոցներ են և բաց են թողնվում 5, 10 և 20%-ոց լուծույթները 10 մլ-ոց սրվակներում: Յոդիդները կիրառվում են օրգանիզմում յոդի բացակայության դեպքում (էնդեմիկ զոբ) և որոշ բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ:

ԳԼՈՒԽ 10. ՏԱՐՐԵՐԻ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ 6-ՐԴ ԽՈՒՄԲԸ

Բժշկության մեջ կիրառվում են թթվածինը, թորած ջուրը, ջրածնի պերօքսիդի դեղապատրաստուկները, ծծումբը և դրա միացությունները:

10.1. Թթվածին

Թթվածինը բնության մեջ ամենատարածված տարրերից է: Այն առաջին անգամ մաքուր վիճակում ստացվել է 1772թ. (Շեելե): Արդյունաբերության մեջ թթվածինը ստացվում է հեղուկացված օդի թորամասային բաժանումով կամ ջրի էլեկտրոլիզով: Բժշկական նպատակներով օգտագործվող թթվածինը ենթարկվում է մանրակրկիտ մաքրման: Չոր թթվածինը կարող է գրգռել լորձաթաղանթը, շնչառական ուղիները, թոքերը: Թթվածինը (Oxygenium-O_2) անգույն, անհոտ, անհամ գազ է, օդից ծանր է 1,106 անգամ: Հեղուկ և պինդ վիճակում կապույտ գույնի է: Լուծվում է 43 ծավալ ջրում և 3,6 ծավալ սպիրտում: Թթվածինը մասնակցում է այրմանը, որով և ճանաչվում է:

Իսկությունը՝ հանգչող մարխը թթվածնի առկայությամբ բռնկվում է:

Հավասար ծավալներով թթվածին և ազոտի մոնոօքսիդ (NO) խառնելիս առաջանում են գորշ գոլորշիներ (NO_2):

Որակի գնահատման համար ՊՖX-ը առաջարկում է ստուգել ածխածնի մոնոօքսիդի առկայությունը արծաթի նիտրատի ամոնիակային լուծույթով՝

$$CO + 2[Ag(NH_3)_2]NO_3 + 2H_2O \rightarrow 2Ag\downarrow + (NH_4)_2CO_3 + 2NH_4NO_3$$

Ածխածնի դիօքսիդը՝ բարիումի հիդրօքսիդի լուծույթով, օզոնը և այլ օքսիդիչները՝ կալիումի լուծույթով օսլայի ներկայությամբ՝

$$2KJ + O_3 + H_2O \rightarrow J_2 + 2KOH + O_2\uparrow$$

Քանակական որոշման համար ՊՖIX-ը (350) առաջարկում է Հեմպելի սարքը:

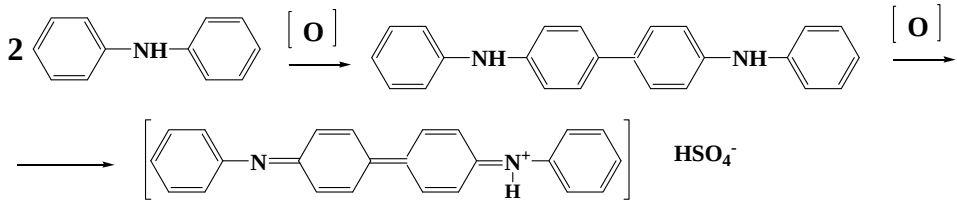
Մաքուր թթվածնի պարունակությունը պետք է լինի 98,5%-ից ոչ պակաս: Դեղատներում թթվածինը պահվում է 27-50 լ տարողությամբ կապույտ ներկած գլանանոթներում՝ 4-7,5 մ^3 գազ 10-15 ՄՊա (100-150 մթն) ճնշման տակ: Թթվածինը չպետք է շփվի յուղերի և օրգանական ճարպերի հետ (պայթյուն): Դեղատնից այն բաց են թողնում հատուկ բարձիկներով:

Կիրառվում է թթվածնային անբավարարության դեպքում: Նշանակում են օդի (թթվածինը 40-60%) կամ ածխածնի երկօքսիդի (5%) հետ: Վերջինս հայտնի է կարբոգեն անունով:

10.2. Ջուր

Դեղապատրաստուկներ են համարվում ***թորած ջուրը*** (Aqua destillata) և ***թորած ջուրը ներարկման*** համար (Aq. destill.pro injectionibus): Երկուսն էլ անգույն, անհոտ, անհամ, թափանցիկ հեղուկներ են (pH = 5,0 - 6,8):

Որակի գնահատման համար ՊՖ-ը առաջարկում է ստուգել թթվայնությունը (հիմնայնությունը), չոր մնացորդը (մինչև 0,001%), ածխածնի դիօքսիդի բացակայությունը: Նիտրատների ու նիտրիտների առկայությունը բացահայտվում է դիֆենիլամինի ծծմբաթթվական լուծույթով՝



դիֆենիլբենզիդինի իմոնիումային աղ

Ամոնիակի առկայությունը բացահայտվում է Նեսլերի ռեակտիվով (կալիումի տետրայոդմերկուրատի հիմնային լուծույթ)՝

$$2[HgJ_4]^{-2} + 2OH^- + N^+H_4 \rightarrow [(JHg)_2N^+H_2]J^-\downarrow + 5J^- + 2H_2O$$

Երկու դեղապատրաստուկներն էլ մաքուր պիտի լինեն սուլֆատներից, քլորիդներից, կալցիումի ու ծանր մետաղների իոններից: Լրացուցիչ ստուգվում է ներարկվող ջրի պիրոգենությունը (ՊՖX, 953):

Թորած ջուրը պահում են մինչև բերանը լիքը լցված, լավ փակված ամաններում: Ներարկվող ջուրը պահելու ժամկետը 1 օր է:

10.3. Պերօքսիդներ

Այս խմբին են պատկանում ***ջրածնի պերօքսիդի լուծույթը*** (3%-ng), ***մագնիումի պերօքսիդը, հիդրոպերիտը*** (աղյ. 10.3):

Աղյ. 10.3. Ֆիզիկական հատկությունները

պատրաստուկ	ֆորմուլը	նկարագրությու-	պերօքսիդի պարունա-

		նը	կությունը
Sol.Hydrogenii peroxydi diluta-ջրածնի պերոքսիդի լուծ.	H_2O_2	թթվային բնույթի անհոտ, անգույն, թափանցիկ հեղուկ	3% H_2O_2
Magnesii peroxydum-մագնեզիումի պերոքսիդ	$MgO_2 \cdot MgO$	ջրում գործն. չլուծ. սպիտակ - բյուր. փոշի	25% MgO_2
Hydroperitum-հիդրոպերիտ	$(H_2N)_2C=O \cdot H_2O_2$	ջրում լուծ. սպիտ. պինդ - նյութ	33-35% H_2O_2

Մագնեզիումի պերոքսիդը ջրածնի պերոքսիդ է անջատում թթվային միջավայրում (ստամոքսում)՝ $\mathbf{MgO_2 + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2O_2}$

Հիդրոպերիտը քայքայվում է ջրում լուծելիս:

Ջրածնի պերոքսիդը առաջին անգամ ստացվել է 1818թ. (Տենար), բարիումի պերոքսիդից և ծծմբական թթվից: Ներկայումս արդյունաբերության մեջ այն ստացվում է ծծմբական թթվի էլեկտրոլիզով՝

$$2H_2SO_4 \xrightarrow[-H_2]{\text{էլեկտր.}} H_2S_2O_8 \xrightarrow{H_2O,\ t} 2H_2SO_4 + H_2O_2$$

Ջրածնի պերոքսիդի նոսր լուծույթները վակուումում թորելով (70°C) կարելի է խտացնել մինչև 30-60 % : Մագնեզիումի պերոքսիդը ստացվում է մագնեզիումի օքսիդի ու ջրածնի պերոքսիդի (7-8°C), մագնեզիումի օքսիդի ու թթվածնի (500°C) փոխազդեցությունից և մագնեզիումի քլորիդի (20%-ng) ու ջրածնի պերոքսիդի լուծույթների էլեկտրոլիզով:

Հիդրոպերիտը ստացվում է միզանյութի և ջրածնի պերոքսիդի էկվիմոլեկուլային քանակների զուգակցումով՝ 0,08%-ng լիմոնաթթվի լուծույթում:

Ջրածնի պերոքսիդը ցուցաբերում է և՛ օքսիդիչ, և՛ վերականգնիչ հատկություններ: Այն կայուն է մաքուր վիճակում և ջրային լուծույթներում (սովորական ջերմաստիճանում): Ծանր մետաղների աղերի, մանգանի դիոքսիդի, ալկալիների հետքերի, օքսիդիչների ու վերականգնիչների առկայությունը կտրուկ արագացնում է դեղապատրաստուկի քայքայումը և մեծ խտությամբ լուծույթների դեպ-

քում կարող է տեղի ունենալ պայթյուն: Ջրածնի պերօքսիդի քայքայմանը նպաստում են նաև ֆերմենտները, որոնցով հարուստ են արյունը, թուքը և այլ կենսաբանական հեղուկներ: Իսկ ֆոսֆորական թթուն, օքսալաթթուն, բարբիտուրաթթուն, միզաթթուն, միզանյութը, բարբիտալը, ացետանիլիդը արգելակողներ են (ինհիբիտորներ) և օգտագործվում են ջրածնի պերօքսիդի քայքայումը կանխելու համար: Ջրածնի պերօքսիդի 3%-ng լուծույթը պարունակում է 0,05% ացետանիլիդ (ՊՖ):

Իսկությունը: Օծմբական թթվով թթվեցրած դեղապատրաստուկի լուծույթին եթերի ներկայությամբ մի քանի կաթիլ կալիումի բիքրոմատի լուծույթ ավելացնելիս եթերային շերտը կապտում է (պերօքսիդների խառնուրդ)՝

$$K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4 \rightarrow H_2Cr_2O_7 + K_2SO_4$$

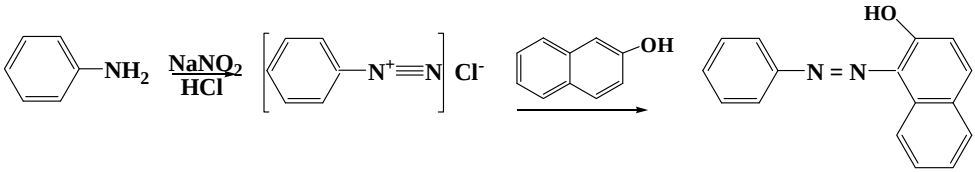
$$HO\text{-}Cr(O_2)\text{-}O\text{-}Cr(O_2)\text{-}OH + H_2O_2 \rightarrow H_2O + HO\text{-}Cr(O_2)\text{-}O\text{-}O\text{-}Cr(O_2)\text{-}OH$$

բիքրոմական թթու **պերքրոմական թթու**

Կարող է առաջանալ նաև $H_2Cr_2O_{12}$ բաղադրությամբ պերքրոմական թթու և քրոմի պերօքսիդ (CrO_5): Ռեակցիայի զգայունությունը կարելի է մեծացնել՝ ավելացնելով դիֆենիլկարբազիդ: Այս դեպքում կարելի է հայտնաբերել 0,005 մգ ջրածնի պերօքսիդը 5 կամ 10 մլ լուծույթում:

Mg^{+2} իոնը բացահայտվում է մագնեզիալ խառնուրդով (5.2.2): Առաջանում է $MgNH_4PO_4$-ի սպիտակ նստվածքը:

Ջրածնի պերօքսիդում ացետանիլիդի առկայությունը կարելի է բացահայտել դիազոտացման ռեակցիայով, հիդրոլիզից հետո (3.3.3)՝



Ստացվում է դիազոներկ:

Քանակական որոշումը իրագործվում է ջրածնի պերօքսիդի պինդ կամ հեղուկ դեղապատրաստուկների օքսիդիչ կամ վերականգնիչ հատկությունների հիման վրա:

Պերմանգանատաչափությամբ (ՊՖՀ) և յոդաչափությամբ՝

$$2KMnO_4 + 5H_2O_2 + 3H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 8H_2O + 5O_2\uparrow$$

$$2KJ + H_2O_2 + H_2SO_4 \rightarrow J_2 + K_2SO_4 + 2H_2O$$

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

Ջրածնի պերօքսիդի պարունակությունը պետք է լինի 2,7-3,3 %: Մագնեզիումի պերօքսիդը քանակապես որոշվում է պերմանգանատաչափությամբ, և մագնեզիումի պերօքսիդի պարունակությունը պետք է լինի 25%-ից ոչ պակաս: Tabulettae Hydroperiti դեղապատրաստուկի հաբը (1,5 գ) պետք է պարունակի 0,48 գ-ից ոչ պակաս ջրածնի պերօքսիդ (յոդաչափություն):

Ջրածնի պերօքսիդի 3%-ոց լուծույթը պահվում է հղկված ապակյա խցաններով սրվակներում, զով, մութ տեղում, պինդ դեղապատրաստուկները՝ չոր, մութ տեղում, սենյակային ջերմաստիճանում, լավ փակված դեղամաններում:

Ջրածնի պերօքսիդի լուծույթը հականեխիչ, հոտազերծիչ, գունազրկող (պիգմենտազրկող) միջոց է: Նշանակվում է լվացումների, ողողումների համար, նախապես նոսրացնելով մինչև 0,25%: Հիդրոպերիտի 1 հաբը (1,5գ) համարժեք է 15 մլ 3%-ոց ջրածնի պերօքսիդի լուծույթին:

Մագնեզիումի պերօքսիդը կիրառվում է ստամոքս-աղիքային հիվանդությունների ժամանակ (0,25-0,5գ, օրեկան 3-4 անգամ):

ԳԼՈՒԽ 11. ՏԱՐՐԵՐԻ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՀԻՆԳԵՐՈՐԴ ԽՈՒՄԲԸ

Բժշկության մեջ կիրառվում են ազոտի, ֆոսֆորի, զառիկի, ծարիրի (Sb) անօրգանական միացությունները: Այդ տարրերի փոփոխական օքսիդացման աստիճանը ապահովում է դրանց մասնակցությունը օրգանիզմում տեղի ունեցող օքսիդավերականգնման ռեակցիաներին:

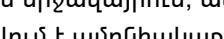
11.1. Ազոտ և զառիկ (As) պարունակող դեղապատրաստուկներ

Բժշկության մեջ ազոտի բազմաթիվ միացություններից կիրառվում են ամոնիակի 10%-ոց լուծույթը, ազոտի ենթօքսիդը ($N_2O\uparrow$) և բյուրեղական նատրիումի նիտրիտը:

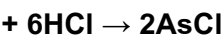
Զառիկի միացությունները հայտնի էին արաբ ալքիմիկոսներին դեռևս VIII-րդ դարում: XI-րդ դարում Ավիցեննան նկարագրել է արսենային անհիդրիդը (սպիտակ զառիկը): Բնության մեջ զառիկ պարունակող միացությունները հանդիպում են սուլֆիդների ու սուլֆարսենիդների տեսքով (մոտ 120 հանքատեսակ), և տարածված են Արևելյան Սիբիրում, Կովկասում ու Միջին Ասիայում: Բժշկական նշանակություն ունեն արսենային և արսենական թթուների անհիդրիդները (օքսիդները) և աղերը: Արսենային անհիդրիդին (As_2O_3) համապատասխանում են արսենային (H_3AsO_3) կամ մետաարսենային ($HAsO_2$) թթուները, որոնց աղերը կոչվում են արսենիտներ: Արսենական անհիդրիդին (As_2O_5)՝ արսենական

կամ օրթոարսենական թթուն (H_3AsO_4), որն առաջացնում է երեք տիպի աղեր - արսենատներ՝ Na_3AsO_4, Na_2HAsO_4, NaH_2AsO_4: ՊՖ-ն նկարագրում է ***արսենային անհիդրիդն*** (As_2O_3) ու ***նատրիումի արսենատը*** ($Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$):

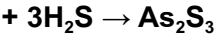
Արսենային անհիդրիդը (Ac.arsenicosum anhydricum) ծանր, սպիտակ, ապակենման բյուրեղներ (չեչոտ կտրվածքով) են կամ սպիտակ բյուրեղական փոշի: Հանդես է գալիս երկու ալոտրոպիկ ձևափոխություններով, որոնցից ամորֆը ավելի լավ է լուծվում ջրում (1:25), քան բյուրեղականը (1:80): Արսենային անհիդրիդը հեշտությամբ լուծվում է աղաթթվի ու ալկալիների լուծույթներում, որի պատճառը դրա ամֆոտերությունն է՝



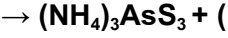
$$As_2O_3 + 6HCl \rightarrow 2AsCl_3 + 3H_2O$$



$$As_2O_3 + 2KOH \rightarrow 2KAsO_2 + H_2O$$



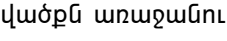
$$As_2O_3 + K_2CO_3 \rightarrow 2KAsO_2 + CO_2\uparrow$$



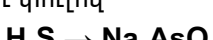
$$As_2O_3 + 6NH_4OH \rightarrow 2(NH_4)_3AsO_3 + 3H_2O$$

Նատրիումի արսենատը (Natrii arsenas) 57°C -ում լուծվում է բյուրեղաջրում, որը կորցնում է 100°C -ում: Ջրային լուծույթներն ունեն հիմնային բնույթ (հիդրոլիզի պատճառով): Այսպիսով դեղապատրաստուկներ են As^{+3}-ի և As^{+5}-ի միացությունները, և անհրաժեշտ է իմանալ այդ իոնների տարբերիչ ռեակցիաներ՝ մարյա նույն ռեակտիվները, սակայն արդյունքները լինում են տարբեր:

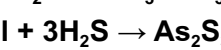
Ծծմբաջրածնի (H_2S) ***հետ***: ***Եռավալենտ*** զառիկի ջրային լուծույթով ծծմբաջրածին բաց թողնելիս առաջանում է դեղին գույնի կոլոիդ լուծույթ: Եթե ռեակցիան անցկացվի թթվային միջավայրում, ապա կոագուլվելով կնստի զառիկի սուլֆիդը (դեղին), որը լուծվում է ամոնիակաջրում՝



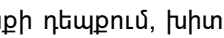
$$As_2O_3 + 6HCl \rightarrow 2AsCl_3 + 3H_2O$$



$$2AsCl_3 + 3H_2S \rightarrow As_2S_3\downarrow + 6HCl$$



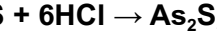
$$As_2S_3 + 6NH_4OH \rightarrow (NH_4)_3AsS_3 + (NH_4)_3AsO_3 + 3H_2O$$



$$(NH_4)_3AsS_3 + (NH_4)_3AsO_3 + 6HCl \rightarrow As_2S_3\downarrow + 3H_2O + 6NH_4Cl$$

Նոսր թթվային միջավայրում ***հնգավալենտ*** զառիկի լուծույթով H_2S անցկացնելիս As_2S_3-ի դեղին նստվածքն առաջանում է որոշ ժամանակ անց, քանի որ ռեակցիան ընթանում է երկու փուլով՝

$$Na_3AsO_4 + H_2S \rightarrow Na_3AsO_3 + S\downarrow + H_2O$$



$$2Na_3AsO_3 + 6HCl + 3H_2S \rightarrow As_2S_3\downarrow + 6NaCl + 6H_2O$$

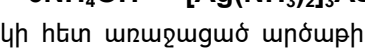
Ծծմբաջրածնի արագ հոսքի դեպքում, խիտ ծծմբական թթվի միջավայրում արագ նստում է As_2S_5-ը՝

$$2Na_3AsO_4 + 5H_2S + 6HCl \rightarrow As_2S_5\downarrow + 6NaCl + 8H_2O$$

Արծաթի նիտրատի հետ ($AgNO_3$, ՊՖՀ):

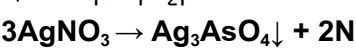
$$Na_3AsO_3 + 3AgNO_3 \rightarrow Ag_3AsO_3\downarrow + 3NaNO_3$$

Ստացված արծաթի արսենիտի դեղին նստվածքը լուծվում է HNO_3-ում և NH_4OH-ում՝



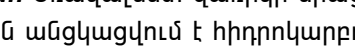
$$Ag_3AsO_3 + 6NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]_3AsO_3 + 6H_2O$$

Հնգավալենտ զառիկի հետ առաջացած արծաթի արսենատի շագանակագույն նստվածքը լուծվում է ամոնիակաջրում՝



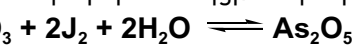
$$Na_2HAsO_4 + 3AgNO_3 \rightarrow Ag_3AsO_4\downarrow + 2NaNO_3 + HNO_3$$

Յոդի լուծույթի հետ: Եռավալենտ զառիկի միացությունները գունազրկում են յոդաջուրը: Ռեակցիան անցկացվում է հիդրոկարբոնատային միջավայրում՝ - յոդաջրածինը կապելու և հակադարձ ռեակցիան կանխելու համար:



$$As_2O_3 + 2J_2 + 2H_2O \rightleftharpoons As_2O_5 + 4HJ$$

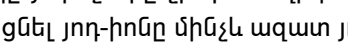
Հնգավալենտ զառիկը յոդաջուրը չի գունազրկում, սակայն թթվային միջավայրում կարող է օքսիդացնել յոդ-իոնը մինչև ազատ յոդ՝



$$2Na_2HAsO_4 + 8HCl + 4KJ \rightarrow 2J_2 + As_2O_3 + 4KCl + 4NaCl + 5H_2O$$

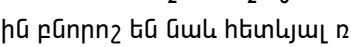
Հնգավալենտ զառիկին բնորոշ են նաև հետևյալ ռեակցիաները՝

Մագնեզիալ խառնուրդի հետ ստացվում է սպիտակ նստվածք (5.2.2: ՊՖՀ):



$$Na_2HAsO_4 + MgSO_4 + NH_4OH \rightarrow MgNH_4AsO_4\downarrow + Na_2SO_4 + H_2O$$

Ամոնիումի մոլիբդատի հետ (5.2.2):



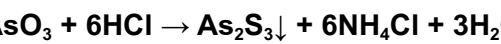
$$Na_2HAsO_4 + 12(NH_4)_2MoO_4 + 23HNO_3 \rightarrow (NH_4)_3AsO_4.12MoO_3\downarrow + 21NH_4NO_3 + 2NaNO_3 + 12H_2O$$

Զառիկը խիստ թունավոր է, հատկապես եռավալենտ զառիկի օքսիդը: Հնգավալենտ զառիկի միացությունները թունավորությամբ զիջում են նախորդին, սակայն հեշտ վերականգնվելու հատկությունը ($As^{+5} \rightarrow As^{+3}$) դրանց ևս դարձնում է վտանգավոր: Դեղապատրաստուկներում զառիկը խիստ անցանկալի խառնուրդ է և այն կարելի է հայտնաբերել հատուկ զգայուն ռեակցիաներով (5.3.3): Վերը նշված ռեակցիաներն են ընկած այդ միացությունների հայտնաբերման եղանակների հիմքում:

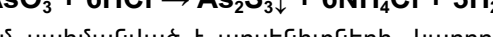
Ֆիզիկական հատկություններից արսենային անհիդրիդի ճանաչման համար ՊՖՀ-ը առաջարկում է դրա սուբլիմվելու հատկությունը (***քարշիչ պահարանում***):

Որակի փորձարկում: Արսենային անհիդրիդում չի թույլատրվում զառիկի սուլֆիդի առկայությունը, որը հայտնաբերելու համար դեղապատրաստուկի

ամոնիակային լուծույթին ավելացվում է աղաթթու: Չպետք է ստացվի դեղին նստվածք՝



$$As_2S_3 + 6NH_4OH \rightarrow (NH_4)_3AsS_3 + (NH_4)_3AsO_3 + 3H_2O$$



$$NH_4)_3AsS_3 + (NH_4)_3AsO_3 + 6HCl \rightarrow As_2S_3\downarrow + 6NH_4Cl + 3H_2O$$

Նատրիումի արսենատում սահմանված է արսենիտների, կարբոնատների, նիտրատների, քլորիդների, սուլֆատների սահմանային պարունակությունը:

Քանակական վերլուծությունը: Այս եղանակի հիմքում ընկած են արսենային անհիդրիդի օքսիդացվող (վերականգնիչ) և նատրիումի արսենատի օքսիդիչ հատկությունները: ՊՖՀ-ը առաջարկում է բրոմատաչափությունը (տիտրանտը $KBrO_3$)՝

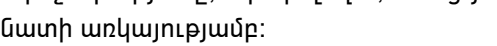
$$3As2O_3 + 2KBrO_3 \rightarrow 3As_2O_5 + 2KBr$$

$$KBrO_3 + 5KBr + 3H_2SO_4 \rightarrow 3Br_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O$$

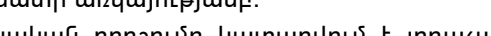
Համարժեքության պահին (էկվիվալենտ կետում) $KBrO_3$-ի ավելցուկ կաթիլից անջատված ազատ բրոմը գունազրկում է ինդիկատորը (մեթիլային կարմիր):

Կարելի է կիրառել նաև յոդաչափությունը, տիտրելով 0,1 ն-ոց յոդի լուծույթով՝ նատրիումի հիդրոկարբոնատի առկայությամբ:

Na-ի արսենատի քանակական որոշումը կատարվում է յոդաչափությամբ (ՊՖՀ)՝



$$2Na_2HAsO_4 + 4KJ + 8HCl \rightarrow 2J_2 + As_2O_3 + 4NaCl + 4KCl + 5H_2O$$



$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

Ջառիկի դեղապատրաստուկները պատկանում են «Ա» ցուցակին և պահվում են լավ փակված դեղամաններում, փակի տակ: Շատ վտանգավոր է Na-ի արսենատի բյուրեղաջրի կորուստը (մասնակի կամ լրիվ): Դեղապատրաստուկների վերլուծումից առաջ անհրաժեշտ է ծանոթանալ դրանց հետ աշխատելու կանոններին:

Արսենային անհիդրիդը կիրառվում է (արտաքին) որպես մեռուկացնող (նեկրոտիկ) միջոց մաշկային հիվանդությունների ժամանակ և ստոմատոլոգիայում: Օրգանիզմ մուծվում են 1 մգ-ոց դեղահատերը սակավարյունության, հյուծվածության, նյարդաթուլագարության (նեվրաստենիա) դեպքում: Օրգանիզմի կենսագործունեության բարձրացման համար կիրառվում է նաև նատրիումի արսենատը (0,2-1,0 մլ 1%-ոց ջրային լուծույթները՝ մաշկի տակ):

11.2. Բիսմութ պարունակող դեղապատրաստուկներ

Բիսմութի հիմնային նիտրատը ստացվում է խիտ ազոտական թթվով խառնուրդներից նախապես մաքրված բիսմութի օքսիդացումից՝

$$Bi + 4HNO_3 \rightarrow Bi(NO_3)_3 + 2H_2O + NO\uparrow$$

Բիսմութի նիտրատի ջրային լուծույթները եռացնելիս հիդրոլիզվում են, առաջացնելով բիսմութի հիմնային նիտրատի նստվածք, որը լվացվում է ջրով, ֆիլտրվում, չորացվում 30°C -ում:

$$2Bi(NO_3)_3 + 3H_2O \rightarrow O{=}Bi\text{-}O\text{-}Bi(OH)NO_3\downarrow + 5HNO_3$$

Բիսմութի հիմնային նիտրատի քիմիական բաղադրությունը կայուն չէ: Նշված կառուցվածքը ամենամոտն է ֆարմակոպեական դեղապատրաստուկին, սակայն վերջինս կարող է պարունակել նաև հիմնային աղերի այլ ձևեր՝

$$O = Bi - NO_3 \text{ (անհիդրիդային)}, Bi(OH)_2NO_3 \text{ (հիդրատային)},$$

$$O = \underset{HO}{Bi} . \underset{OH}{Bi} = O, Bi(NO_3)_3, Bi(OH)_3$$

Ֆարմակոպեական դեղապատրաստուկը գործնականում չի լուծվում ջրում, սպիրտում: Սակայն ջրով թրջելիս այն կարմրացնում է կապույտ լակմուսը, որովհետև հիդրոլիզի արգասիքներն են՝

$$O = Bi – O – Bi(OH)NO_3 + H_2O \rightarrow H^+ + NO_3^- + 2\ HO – Bi = O$$

Բիսմութի հիմնային նիտրատը (Bismuthi subnitras) սպիտակ, ամորֆ կամ մանր բյուրեղական փոշի է: Լուծվում է թթուներում, վերածվելով ելանյութի՝

$$O = Bi – O – Bi(OH)NO_3 + 5HNO_3 \rightarrow 2Bi(NO_3)_3 + 3H_2O$$

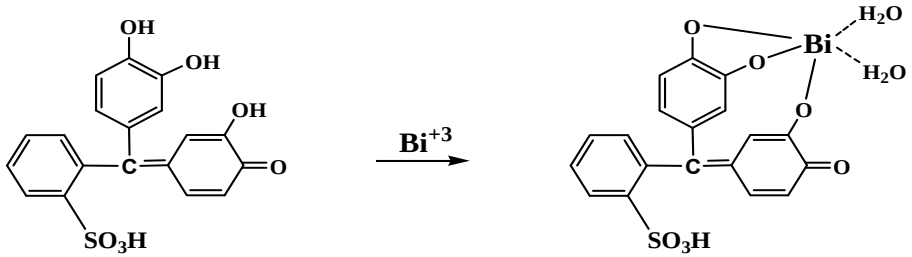
Իսկությունը: Շիկացնելիս առաջանում են դեղնագորշ գոլորշիներ (ազոտի դիօքսիդ) և դեղին մնացորդ (բիսմութի օքսիդ)՝

$$2Bi_2O_2(OH)NO3 \rightarrow 2Bi_2O_3 + H_2O + 2NO_2\uparrow + 1/2O_2\uparrow$$

Դեղապատրաստուկի թթվային լուծույթին նատրիումի սուլֆիդի լուծույթ ավելացնելիս առաջանում է բիսմութի սուլֆիդի շագանակագույն - սև նստվածք՝

$$2Bi(NO_3)_3 + 3Na_2S \rightarrow Bi_2S_3\downarrow + 6NaNO_3$$

Քանակական որոշումը: ՊՖՀ-ը այս նպատակի համար առաջարկում է կոմպլեքսաչափությունը՝ դեղապատրաստուկի ազոտաթթվական լուծույթը տիտրվում է տրիլոն Բ-ի 0,5 Մ-ոց լուծույթով, պիրոկատեխինային մանուշակագույնի (ինդիկատոր) ներկայությամբ: Տրիլոն Բ-ն քայքայում է բիսմութի իոնների ու ինդիկատորի առաջացրած կոմպլեքսը՝ առաջացնելով նոր կոմպլեքս (տես 5.4, կոմպլեքսաչափություն), որի կայունության հաստատունը մեծ է նախորդի համեմատ: Համարժեքության պահին լուծույթը ստանում է ինդիկատորի գույնը (դեղին):



Հաշվի առնելով բաղադրության փոփոխականությունը, քանակական հաշվարկը կատարվում է բիսմութի օքսիդի վրա, որը դեղապատրաստուկում պետք է կազմի 79-82%:

Բիսմութի հիմնային նիտրատը կիրառվում է ստամոքս-աղիքային հիվանդությունների ժամանակ (ստամոքսի և 12-մատնյա աղիքի խոցի, կոլիտների, էնտերիտների), որպես կապող, մասամբ էլ հականեխիչ միջոց (0,25-0,5 -ական գ): Մտնում է վիկալինի (Vicalinum) դեղահաբերի բաղադրության մեջ (0,35)՝ մագնեզիումի հիմնային կարբոնատի (0,4), նատրիումի հիդրոկարբոնատի (0,2), դժնիկի (0,025) և խնկեղեգի (0,025) արմատների փոշու, կելլինի (0,005) և ռուտինի (0,005) հետ միասին:

Բիսմութի հիմնային նիտրատը պահում են լավ փակված դեղամաններում, մութ, չոր տեղում: Խոնավության և լույսի ազդեցության տակ դանդաղ հիդրոլիզվում է ազոտական թթվի և ազոտի օքսիդների:

ԳԼՈՒԽ 12. ՏԱՐՐԵՐԻ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՉՈՐՐՈՐԴ ԽՈՒՄԲԸ

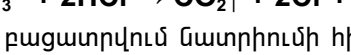
Չորրորդ խմբի տարրեր պարունակում են հետևյալ դեղապատրաստուկները՝ ***ակտիվացված ածուխը***, ***նատրիումի հիդրոկարբոնատը*** ($NaHCO_3$), ***կալիումի ու լիթիումի*** կարբոնատները (K_2CO_3, Li_2CO_3), տալկը, սպիտակ կավը (վերջին երկուսը պարունակում են Si), ինչպես նաև կապարի օքսիդը և ացետատը:

Բժշկության մեջ կիրառվող ակտիվացված ածուխը ստանում են փայտածուխը կամ կենդանական ածուխը 800°C -ում գերտաքացած գոլորշիներով մշակելով. մեծանում է ածխի ծակոտկենությունը, ազատվում են խեժանյութերից: Ակտիվացված ածուխը օժտված է բարձր ադսորբցիոն հատկություններով, որը պայմանավորված է 10^{-7} - 10^{-8} սմ տրամագծով ծակոտիների առկայությամբ: 1 գ բարձրորակ ակտիվացված ածխի ադսորբցիոն մակերեսը հավասարվում է 1000 $մ_2$:

Ակտիվացված ածուխը (Carbo-activatus) ադսորբում է ալկալոիդներ, ֆենոլներ, սպիրտներ, ներկեր, ծանր մետաղների իոններ և կիրառվում է ալկալոիդներով, ծանր մետաղների աղերով, սննդային թունավորումների և մարսողության խանգարման ժամանակ: Ակտիվացված ածխի ադսորբցիոն հատկությունները պետք է հաշվի առնել նաև դրա հետ զուգակցված դեղանյութեր նշանակելիս, քանի որ ադսորբելով որոշ դեղանյութեր ածուխը դրանց զրկում է դեղաբանական ակտիվություն ցուցաբերելուց:

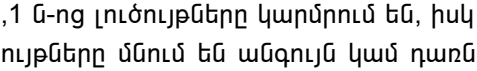
12.1. Կարբոնատներ և հիդրոկարբոնատներ

Բժշկության մեջ կիրառվում են ածխաթթվի կալիումական, նատրիումական, լիթիումական չեզոք և թթու աղերը (կարբոնատներ և հիդրոկարբոնատներ), որոնց բացահայտման և քանակական վերլուծման հիմքում ընկած են անօրգանական թթուների հետ դրանց քայքայման ռեակցիաները՝

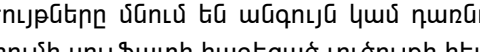


$$CO_3^{-2} + 2HCl \rightarrow CO_2\uparrow + 2Cl^- + H_2O$$

Այս հատկությամբ է բացատրվում նատրիումի հիդրոկարբոնատի նաև անտացիդ (թթուներ չեզոքացնող) ունակությունը: Հաշվի առնելով նատրիումի հիդրոկարբոնատի ու կարբոնատի ֆիզիկական ու քիմիական հատկությունների նմանությունը, խիստ կարևոր է դեղատնային պայմաններում դրանց արագ տարբերակումը: Ամենապարզ եղանակը աղի լուծույթին ֆենոլֆտալեին ավելացնելն է: Կարբոնատների 0,1 ն-ոց լուծույթները կարմրում են, իսկ հիդրոկարբոնատների նույնանման լուծույթները մնում են անգույն կամ դառնում են թույլ վարդագույն: Կամ՝ մագնեզիումի սուլֆատի հագեցած լուծույթի հետ փոխազդելիս կարբոնատ-իոնները սովորական ջերմաստիճանում առաջացնում են նստվածք (մագնեզիումի հիմնային կարբոնատ), մինչդեռ հիդրոկարբոնատ-իոնները նստվածք են առաջացնում միայն խառնուրդը եռացնելուց հետո՝

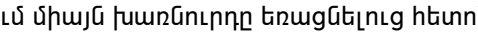


$$4MgSO_4 + 4Na_2CO_3 + 4H_2O \rightarrow 3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O\downarrow + 4Na_2SO_4 + CO_2\uparrow$$



$$4Mg(HCO_3)_2 \rightarrow 3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O\downarrow + 5CO_2\uparrow$$

Նատրիումի հիդրոկարբոնատը (Natrii hydrocarbonas-$NaHCO_3$) անհոտ, աղային համով սպիտակ բյուրեղական փոշի է: Առաջին անգամ ստացվել է 1801թ. (Ռոզե): Մաքուր բյուրեղական կարբոնատը ածխածնի երկօքսիդով հագեցնելիս ստացվում է հիդրոկարբոնատ՝



$$Na_2CO_3.10H_2O + CO_2 \rightarrow 2NaHCO_3 + 9H_2O$$

Այն վերջնականորեն մաքրում են վերաբյուրեղացնելով (CO_2-ով հագեցված տաք ջրից):

Նատրիումի հիդրոկարբոնատը լուծվում է ջրում, գործնականորեն չի լուծվում սպիրտում: Ջրային լուծույթներն ունեն թույլ հիմնային բնույթ: Դրանք թափահարելով տաքացնելիս՝ նատրիումի հիդրոկարբոնատը վերածվում է կրկնակի աղի ($Na_2CO_3 \cdot NaHCO_3$), իսկ 100°C -ում՝ Na_2CO_3-ի, որը պետք է հաշվի առնել դեղապատրաստուկի լուծույթները պատրաստելիս կամ պահելիս:

Իսկությունը: Նատրիումի հիդրոկարբոնատը ճանաչվում է ըստ Na^+ (5.2.2) և HCO_3- իոնների (թթու ավելացնելիս անջատվում է CO_2):

Քանակական որոշումը: Դեղապատրաստուկի կշռանմուշը լուծում են թարմ եռացված (լուծված ածխածնի երկօքսիդը հեռացնելու համար) ու սառեցված ջրում և տիտրում 0,1 ն-ոց աղաթթվի լուծույթով (ՊՖՀ): Ինդիկատորը՝ մեթիլային օրանժ:

Նատրիումի հիդրոկարբոնատը պահում են լավ փակված դեղամաններում, չոր տեղում: Խոնավությունից դանդաղ վերածվում է կարբոնատի:

Կիրառվում է որպես անտացիդ միջոց՝ խմելու, ինչպես նաև արտաքին լվացումների, ողողումների, ինհալացիայի համար (0,5 - 2%-ոց լուծույթներ): Կիրառվում է ստամոքսի ու 12-մատնյա աղիքի խոցային հիվանդությունների դեպքում: Նատրիումի հիդրոկարբոնատը նաև հակաառիթմիկ և հիպոթենզիվ միջոց է:

Լիթիումի կարբոնատը (Li_2CO_3 - Lithii carbonas) սպիտակ, ջրում դժվար լուծվող, սպիրտում չլուծվող հիմնային բնույթի փոշի է: Հալման ջերմաստիճանն է 732°C, որից բարձր քայքայվում է՝ $\mathbf{Li_2CO_3 \rightarrow Li_2O + CO_2\uparrow}$

Ալկալիական մետաղների աղերի (ոչ կարբոնատների) առկայությամբ դեղապատրաստուկի լուծելիությունը մեծանում է: Ջրային լուծույթներում լիթիումի կարբոնատը հիդրոլիզվում է: Դրա ջրային կախույթի միջով ածխածնի երկօքսիդ բաց թողնելիս այն վերածվում է ջրում լավ լուծվող հիդրոկարբոնատի: Լիթիումի կարբոնատը ստացվում է LiCl, $LiNO_3$ կամ Li_2SO_4 աղերի լուծույթները կալիումի կամ նատրիումի կարբոնատների հետ փոխազդելիս (90°C): Վերլուծման եղանակները նման են նախորդին:

Լիթիումի կարբոնատը կիրառվում է հոգեկան հիվանդությունների բուժման, ինչպես նաև խրոնիկական ալկոհոլիզմով տառապողների հոգեկան խախտումների կանխարգելման ու բուժման համար: Լիթիումի կարբոնատը պահվում է չոր տեղում: Մշակված է երկարատև ազդեցությամբ լիթիումի կարբոնատի դեղաձև «Միկալիտ» անվամբ (դեղապատիճներով, 0,4գ): Դեղապատրաստուկը կարելի է համատեղել նեյրոլեպտիկների և հակադեպրեսանտների հետ:

ԳԼՈՒԽ 13. ՏԱՐՐԵՐԻ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԵՐՐՈՐԴ ԽՈՒՄԲԸ

Երրորդ խմբի տարրեր պարունակող դեղապատրաստուկներից են ***բորաթթուն և նատրիումի տետրաբորատը***, որոնց ստացման հումք են հանդիսանում բնական հանքերը՝ սասոլինը (H_3BO_3), բորակը ($Na_2B_4O7 \cdot 10H_2O$), կեռնիտը ($Na_2B_4O_7 \cdot 4H_2O$), բորակալցիտը ($CaB_4O_7 \cdot 4H_2O$), աշարիտը ($B_2O_3 \cdot 2MgO \cdot H_2O$): Վերջինիս քայքայումը ծծմբական թթվով (100-110°C) արդյունաբերական եղանակ է բորաթթվի ստացման համար՝

$$B_2O_3.2MgO.H_2O + H_2SO_4 \rightarrow 2MgSO_4 + 2H_3BO_3$$

Նույնանման արդյունքի կարելի է հասնել աղաթթվով բորակը կամ բորակալցիտը քայքայելիս:

Նատրիումի տետրաբորատը ստացվում է տաքացման պայմաններում բորակալցիտը կամ բորաթթուն նատրիումի կարբոնատի լուծույթով մշակելիս՝

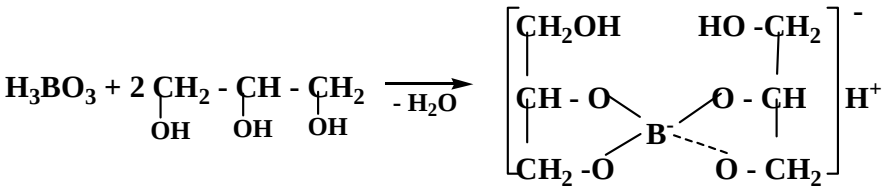
$$CaB_4O_7 + Na_2CO_3 \rightarrow Na_2B_4O_7 + CaCO_3\downarrow$$

$$4H_3BO_3 + Na_2CO_3 \rightarrow Na_2B_4O_7 + CO_2\uparrow + 6H_2O$$

13.1. Բորաթթու և նատրիումի տետրաբորատ: Բորաթթուն (Ac.boricum - H_3BO_3) անհոտ, անգույն, փայլուն, շոշափելիս ճարպոտ տպավորություն թողնող թեփուկներ կամ բյուրեղական փոշի է: Լուծվում է ջրում, գլիցերինում (նատրիումի տետրաբորատը ևս), սպիրտում: Բորաթթուն տաքացնելիս (մինչև շիկացում) ենթարկվում է հետևյալ փոփոխությունների՝

$$H_3BO_3 \xrightarrow[-H_2O]{100} \underset{\text{մետաբորաթթու}}{HBO_2} \xrightarrow[-H_2O]{180} \underset{\text{տետրաբորաթթու}}{H_2B_4O_7} \xrightarrow[-H_2O]{} B_2O_3$$

Բորաթթվի ջրային լուծույթներն ունեն թույլ թթվային բնույթ, կծու ալկալիներով չեզոքացնելիս առաջանում են տետրաբորատներ և մետաբորատներ: Օրթոբորաթթվի (H_3BO_3) աղերը հայտնի չեն: Բորաթթվի գլիցերինային լուծույթները ջրային լուծույթների համեմատ ունեն լավ արտահայտված թթվային բնույթ՝



Այս հատկությունից են օգտվում քանակական վերլուծման ժամանակ չեզոքացման եղանակը կիրառելիս:

Հիդրոլիզի պատճառով նատրիումի տետրաբորատի ջրային լուծույթները հիմնային բնույթի են՝

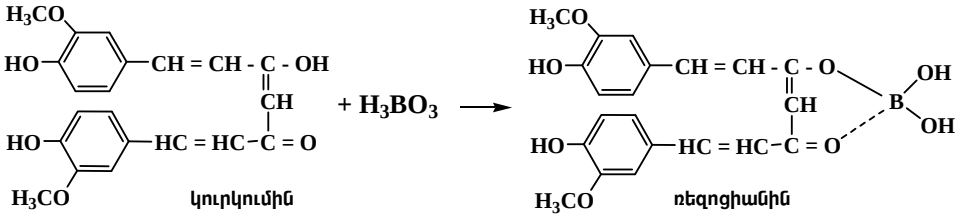
$$Na_2B_4O_7 + 7H_2O \rightarrow 4H_3BO_3 + 2NaOH$$

$$Na_2B_4O_7 + 2HCl + 5H_2O \rightarrow 4H_3BO_3 + 2NaCl$$

Իսկության որոշումը: Բորաթթվի էթիլէսթերը այրվում է կանաչ երիզ ունեցող բոցով: Այս ռեակցիան օգտագործում են և՛ բորաթթվի, և՛ նատրիումի տետրաբորատի (Natrii tetraboras կամ borax) բացահայտման համար, վերջինը, իհարկե, նախապես ծծմբական թթվով հիդրոլիզելուց հետո՝

$$H_3BO_3 + 3C_2H_5OH \rightarrow B(OC_2H_5)_3 + 3H_2O$$

Բորի դեղապատրաստուկների բացահայտման համար հաճախ օգտվում են կուրկումային թղթից, որը վերլուծվող նյութի ու աղաթթվի լուծույթներով թրջելիս ստանում է վարդագույն կամ գորշ-կարմիր գունավորում, իսկ այնուհետև ամոնիակաջրով մշակելիս գունափոխվում է կանաչասևի: Առաջանում է եթերի տիպի ներկոմպլեքսային միացություն՝

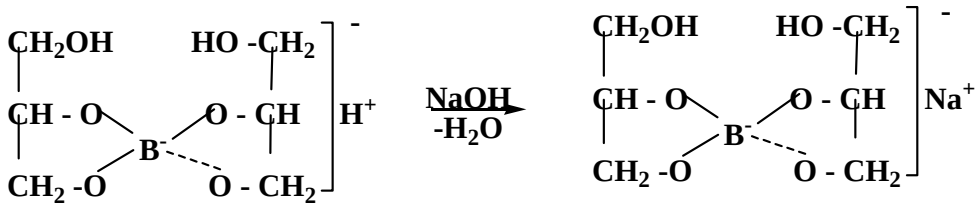


Քանակական որոշումը կատարվում է գլիցերինային լուծույթում, քանի որ լինելով թույլ թթու, բորաթթուն առաջացնում է հեշտ հիդրոլիզվող աղեր (մետաբորատներ), և լուծույթի հիմնային բնույթը զգացվում է (ինդիկատորով) ավելի շուտ, բորաթթվի տիտրումը դեռ չավարտված՝

$$H_3BO_3 + NaOH \rightarrow NaBO_2 + 2H_2O$$

$$NaBO_2 + 2H_2O \rightarrow H_3BO_3 + NaOH$$

Իսկ գլիցերինաբորաթթուն ուժեղ էլեկտրոլիտ է, և մեծ ճշտությամբ կարելի է տիտրել ալկալիի լուծույթով (ինդիկատոր - ֆենոլֆտալեին)՝



Քանակական որոշումը իրագործվում է թարմ եռացրած ջրի և ըստ ֆենոլֆտալեինի չեզոքացված գլիցերինի 1:4 հարաբերությամբ խառնուրդում, սենյակային ջերմաստիճանում:

Նատրիումի տետրաբորատը որոշվում է չեզոքացման եղանակով (ինդիկատոր - մեթիլօրանժ)՝

$$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O + 2HCl \rightarrow 4H_3BO_3 + 2NaCl + 5H_2O$$

Բորի դեղապատրաստուկները պահվում են լավ փակված դեղամաններում: Բորաթթվի ու Na-ի տետրաբորատի 1-4%-ոց ջրային լուծույթները օժտված են հականեխիչ հատկություններով և արտաքին օգտագործման միջոցներ են:

ԳԼՈՒԽ 14. ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԵՐԿՐՈՐԴ ԽՄԲԻ ՏԱՐՐԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԴԵՂԱՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐ

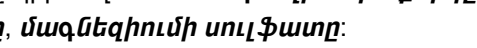
Բժշկության մեջ կիրառվում են պարբերական համակարգի II խմբի ինչպես հիմնական (Mg, Ca, Ba), այնպես էլ երկրորդական ենթախմբի (Zn, Hg) տարրեր պարունակող միացությունները:

14.1. Մագնեզիումի միացությունները

Մագնեզիումը բնության մեջ տարածված է հիմնականում մագնեզիտի ($MgCO_3$), դոլոմիտի [$MgCa(CO_3)_2$], կիզերիտի ($MgSO_4 \cdot H_2O$), էպսոմիտի ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$), տարբեր սիլիկատների՝ սերպենտինի, կտավաքարի (ասբեստ), տալկի տեսքով:

Բժշկության մեջ կիրառվում են ***մագնեզիումի օքսիդը***, ***մագնեզիումի հիմնային կարբոնատը***, ***մագնեզիումի սուլֆատը***:

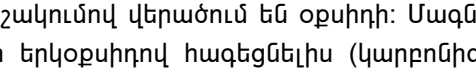
Մագնեզիումի օքսիդ (Magnesii oxydum) ստանալու համար բնական աղաջրերը մշակում են կրակաթով [$Ca(OH)_2$]: Ստացված մագնեզիումի հիդրոքսիդը 5000c-ում թերմիկ մշակումով վերածում են օքսիդի: Մագնեզիումի հիդրոքսիդի լուծույթը ածխածնի երկօքսիդով հագեցնելիս (կարբոնիզացում) ստացվում է մագնեզիումի հիդրոկարբոնատ, որը 45-500c-ում տաքացնելիս վերածվում է մագնեզիումի հիմնային կարբոնատի՝



$$Mg(OH)_2 + 2CO_2 \rightarrow Mg(HCO_3)_2$$

$$4Mg(HCO_3)_2 \rightarrow 3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O + 5CO_2$$

կամ՝



$$4MgSO_4 + 4Na_2CO_3 + 4H_2O \rightarrow 3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O + 4Na_2SO_4 + CO_2\uparrow$$

Որից հետո այն ենթարկվում է վերաբյուրեղացման:

Մագնեզիումի հիմնային կարբոնատը (Magnesii subcarbonas) ինչպես նաև օքսիդը անհոտ, անհամ, սպիտակ գույնի թեթև փոշի է, չի լուծվում (գ.չ.լ.) ածխաթթու գազից ազատված ջրում ու սպիրտում, սակայն լուծվում է նոսր թթուներում:

Իսկությունը: Մագնեզիումի օքսիդը և հիմնային կարբոնատը ճանաչելու համար նախ անհրաժեշտ է դրանք լուծել նոսր թթուներում՝

$$MgO + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2O$$

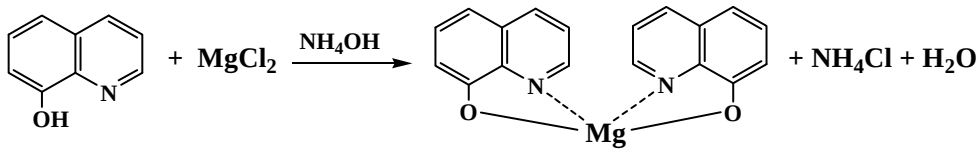
$$3MgCO_3.Mg(OH)_2.3H_2O + 8HCl \rightarrow 4MgCl_2 + 8H_2O + 3CO_2\uparrow$$

Վերջին ռեակցիայով հաստատվում է նաև կարբոնատ-իոնի առկայությունը (CO_2):

Mg^{+2} իոնի հայտնաբերման համար ՊՖՀ-ը առաջարկում է ջրում անլուծելի (քացախաթթվում լուծելի) մագնեզիում-ամոնիում ֆոսֆատի սպիտակ նստվածքի առաջացման ընդհանուր ռեակցիան ամոնիակաջրի միջավայրում՝

$$MgCl_2 + Na_2HPO_4 + NH_4Cl \rightarrow MgNH_4PO_4\downarrow + 2NaCl + H_2O$$

Ռեակցիոն խառնուրդում ամոնիումի քլորիդի ներկայությունն անհրաժեշտ է՝ հիմնային միջավայրում մագնեզիումի հիդրօքսիդի ամորֆ նստվածքի առաջացումից խուսափելու համար, որը կքողարկեր հիմնական նստվածքը: Mg^{+2} իոնի հայտնաբերման համար լայն կիրառում ունեն նաև օրգանական ռեակտիվները, որոնցից ամենաբնորոշը 8-օքսիխինոլինն է (ոչ ֆարմակոպեական եղանակ): Ամոնիակաջրի և ամոնիումի քլորիդի առկայությամբ առաջանում է մագնիումի օքսիխինոլյատի սպիտակ բյուրեղական նստվածքը՝



Որակի գնահատումը: Բնության մեջ մագնեզիումի միացություններին միշտ ուղեկցում են հողալկալիական տարրերի կատիոնները (Ca^{+2}, Ba^{+2}, Be^{+2}...): Դեղապատրաստուկներում ՊՖՀ-ը սահմանել է այդ խառնուրդներից յուրաքանչյուրի թույլատրելի սահմանը: Ստուգվում է նաև քլորիդների, սուլֆատների, զառիկի, երկաթի աղերի առկայությունը:

Քանակական որոշումը իրագործվում է կոմպլեքսաչափությամբ (ինդիկատոր - հատուկ թթվային քրոմ, տիտրանտ - տրիլոն Բ), ամոնիակային բուֆերի ներկայությամբ: Համարժեքության պահին լուծույթը կարմրամանուշակագույնից գունափոխվում է կապույտի (5.4; ՊՖՀ 398):

Մագնեզիումի օքսիդը կարող է փոխազդել օդում եղած ածխաթթու գազի և խոնավության հետ՝ վերածվելով մագնեզիումի կարբոնատի ու հիդրոքսիդի խառնուրդի, իսկ մագնեզիումի հիմնային կարբոնատը պահելու ընթացքում աստիճանաբար վերածվում է թթու աղի՝

$$MgO + CO_2 \rightarrow MgCO_3$$

$$MgO + H_2O \rightarrow Mg(OH)_2$$

$$MgCO_3 + H_2O + CO_2 \rightarrow Mg(HCO_3)_2$$

Այդ պատճառով դեղապատրաստուկները պահվում են լավ փակված դեղամաններում, չոր տեղում:

Մագնեզիումի օքսիդը և հիմնային կարբոնատը 0,5; 1 և 3-ական գ դեղաբաժիններով կիրառվում են ստամոքսահյութի բարձր թթվայնության դեպքում:

Մագնեզիումի սուլֆատը (Magnesii sulfas - $MgSO_4 \cdot 7H_2O$) իրենից ներկայացնում է անգույն, պրիզմայաձև, հողմնահարվող բյուրեղներ: Հեշտությամբ լուծվում է ջրում, չի լուծվում սպիրտում: Ջրային լուծույթներն ունեն դառը աղային համ: Առաջին անգամ ստացվել է 1695թ. Անգլիայում և հայտնի է եղել «դառը աղ» անունով: Մագնեզիումի սուլֆատ են պարունակում կիզերիտը և էպսոմիտը: Ստացվում է Mg-ի կարբոնատը ծծմբական թթվով մշակելուց:

Իսկությունը որոշվում է նախորդների նման (ըստ Mg^{+2} և SO_4^{-2} իոնների):

Որակի գնահատումը: Քանի որ դեղապատրաստուկը օրգանիզմ է մուծվում մեծ դեղաբաժիններով, ապա ՊՖՀ-ը առաջադրում է դրա մաքրության խիստ պահանջներ: Ամենավտանգավոր խառնուրդը զառիկն է, որի թույլատրելի սահմանը 0,0002%-ն է (ՊՖՀ): Ներարկվող դեղապատրաստուկում (Sol.Magnesii sulfatis 20% aut 25% pro injectionibus) ստուգվում է նաև մանգանի պարունակությունը:

Քանակական որոշումը իրագործվում է նախորդի նման:

Կիրառվում է որպես լուծողական (15-30գ): Հանգստացնող ազդեցություն է թողնում կենտրոնական ներվային համակարգի վրա: Արյան մեջ 9-10մգ% խտության դեպքում թողնում է քնաբեր, իսկ 15-18մգ%-ի դեպքում՝ թմրեցնող ազդեցություն:

Օգտագործվում է նաև որպես լեղամուղ և անոթալայնիչ (սպազմոլիտիկ) միջոց հիպերտոնիկ հիվանդության ժամանակ (25%-ոց լուծույթը՝ ներմաշկային): Mg^{+2} իոնները Ca^{+2} իոնների ներհակորդն են (անտագոնիստ):

Բաց է թողնվում փոշու, ինչպես նաև 2; 5; 10 և 20մլ 25%-ոց լուծույթների ձևով՝ սրվակներում:

Մագնեզիումի սուլֆատը պահվում է լավ փակված դեղամաններում՝ բյուրեղաջրի հողմնահարումից խուսափելու համար:

14.2. Կալցիումի միացությունները

Կալցիումը բնության մեջ տարածված է ***կալցիտ*** ($CaCO_3$) հանքի, որի գլխավոր բաղադրիչներն են կրաքարը, կավիճը, մարմարը, ինչպես նաև ***անհիդրիտի*** ($CaSO_4$), ***գիպսի*** ($CaSO_4 \cdot 2H_2O$) տեսքով: Բժշկության մեջ կիրառվում են կալցիումի քլորիդը և սուլֆատը:

Կալցիումի քլորիդ (Calcii chloridum - $CaCl_2 \cdot 6H_2O$) ստանում են կավճի կամ մարմարի աղաթթվական մշակումով: Այնուհետև ազատվում են երկաթի և մագնեզիումի իոններից: Լուծույթը գոլորշիացնելուց հետո բյուրեղահիդրատը վերաբյուրեղացվում է:

Կալցիումի քլորիդը անհոտ, դառը աղային համով, խիստ խոնավածուծ (օդում ճապաղում է, իսկ 34°C -ում վերածվում է դիհիդրատի), անգույն բյուրեղներ են: Շատ հեշտ լուծվում է ջրում, առաջացնելով չեզոք լուծույթներ: Լուծման ընթացքում լուծույթը ուժեղ սառչում է: Լավ լուծվում է սպիրտում:

Իսկությունը: Կալցիումի իոնները հայտնաբերվում են (ըստ ՊՖX-ի) այրիչի անգույն բոցի աղյուսակարմիր գունավորումով, ինչպես նաև սպիտակ նստվածքի առաջացումով, երբ կալցիումի դեղապատրաստուկի լուծույթին ավելացվում է ամոնիումի օքսալատ: Կալցիումի օքսալատը (նստվածքը) լուծվում է նոսր անօրգանական թթուներում: Այդ պատճառով ռեակցիան տարվում է չեզոք միջավայրում կամ քացախաթթվի առկայությամբ՝

$$Ca(CH_3COO)_2 + \begin{matrix} COONH_4 \\ | \\ COONH_4 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} COO \\ | \\ COO \end{matrix} \!\!> Ca \downarrow + 2CH_3COONH_4$$

Հայտնաբերվում է նաև քլորիդ-իոնը հայտնի եղանակներով:

Քանակական որոշման համար առաջարկվում է կոմպլեքսաչափությունը (5.4; ՊՖX, 148) ամոնիակային բուֆերի միջավայրում (ինդիկատոր - թթվային քրոմ մուգ կապույտ, տիտրանտ՝ տրիլոն Բ):

Կարելի է կիրառել նաև արգենտաչափությունը:

Կալցիումի քլորիդը պահվում է ոչ մեծ, լավ փակվող, պարաֆինապատված խցաններով ապակյա դեղամաններում, չոր տեղում:

Կալցիումի քլորիդը կիրառվում է որպես հակաալերգիկ (հաճախ զուգակցված հակահիստամինային դեղամիջոցների հետ), հակաբորբոքային, արյունարգել, միզամուղ միջոց: Բերանի խոռոչով ընդունվում են 5-10%-ոց լուծույթները:

5,10,15-ական մլ 10%-ոց լուծույթները դանդաղ ներարկվում են երակի մեջ: ***Բոված կալցիումի սուլֆատը*** (բոված գիպս - Calcii sulfas ustus) ստացվում է հատուկ վառարաններում 130-150°C -ում բնական գիպսը ($CaSO_4 \cdot 2H_2O$) բովելիս, մինչև բյուրեղաջրի կրճատումը 1,5 մոլով՝ $CaSO_4 \cdot 0,5H_2O$ (կամ $2CaSO_4 \cdot H_2O$): Բոված գիպսը օժտված է շատ կարևոր հատկությամբ՝ ջրով թրջելիս նորից վերածվում է դիհիդրատի՝ պինդ զանգվածի:

Բժշկական գիպսը (բոված) չոր, մանր, ամֆոտեր, սպիտակ (թեթևակի մոխրավուն երանգով) փոշի է, վատ է լուծվում ջրում, ջրային լուծույթը չեզոք է:

Ճանաչվում է ըստ Ca^{+2} և SO_4^{-2} իոնների:

Որակի գնահատումը: 10:5 հարաբերությամբ գիպսը և ջուրը խառնելիս պնդացումը պետք է կատարվի 4-10 րոպեում (ՊՖIX): Որակը ստուգելուց հետո ՊՖX-ը քանակական որոշում չի պահանջում:

Գիպսը կիրառվում է ջարդվածքների ժամանակ, ստոմատոլոգիայում:

Պահվում է լավ փակված ապակյա և թիթեղյա դեղամաններում, չոր, զով տեղում:

14.3. Բարիումի միացությունները

Բարիումը բնության մեջ տարածված է ***բարիտի*** (ծանր շպատ - $BaSO_4$) և ***վիտերիտի*** ($BaCO_3$) տեսքով: Գործնական բժշկությունում կիրառվում է բարիումի սուլֆատի երկու դեղապատրաստուկ՝ ***բարիումի սուլֆատը ռենտգենադիտության*** համար և ***ադսորբարը*** (հակաթույն): Երկու դեպքում էլ բարիումի սուլֆատը պետք է լինի գերմանրատված: Բարիումի սուլֆատի ստացման համար բարիտը կամ վիտերիտը վերածվում է լուծելի աղի ($BaCl_2$), որի լուծույթից նստեցվում է բարիումի սուլֆատը՝

$$BaSO_4 + 4C \text{ (շիկացում)} \rightarrow BaS + 4CO\uparrow$$

$$BaS + 2HCl \rightarrow BaCl_2 + H_2S\uparrow$$

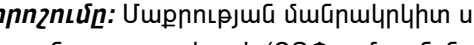
$$BaCO_3 + 2HCl \rightarrow BaCl_2 + H_2O + CO_2\uparrow$$

$$BaCl_2 + Na_2SO_4 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2NaCl$$

Նատրիումի սուլֆատի ու բարիումի քլորիդի նոսր ու տաքացված լուծույթների փոխազդեցությունով, երբ վերջինս դանդաղ ավելացվում է նախորդի վրա, կարելի է ապահովել բարիումի սուլֆատի գերմանրատվածությունը: Դրան կարելի է հասնել նաև պահպանիչ կոլոիդների (վուշի սերմի լորձային եփուկ և այլն) ավելացումով: Ստացված բարիումի սուլֆատը մանրակրկիտ լվացվում է՝ բարիումի լուծելի աղերից և լուծելի սուլֆատներից լրիվ ազատվելու համար:

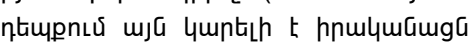
Բարիումի սուլֆատը (Barii sulfas pro roentgeno) և ադսոբարը (adsobarum) անհոտ, անհամ, սպիտակ բյուրեղական փոշիներ են, չեն լուծվում ջրում:

Իսկությունը: Բարիումի սուլֆատի դեղապատրաստուկները նատրիումի կարբոնատի լուծույթում եռացնելով վերածում են կարբոնատի, այնուհետև ֆիլտրում և ֆիլտրատում որոշում են սուլֆատ-իոնների առկայությունը: Իսկ նստվածքը ($BaCO_3$) փոխազդում են աղաթթվի ավելցուկի հետ և ստացված լուծույթում հայտնաբերում Ba^{+2} կատիոնները՝

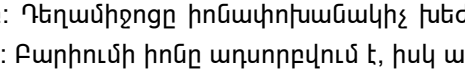


$$BaSO_4 + Na_2CO_3 \rightarrow BaCO_3\downarrow + Na_2SO_4$$

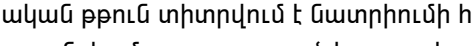
ֆիլտրատում՝



$$Na_2SO_4 + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2NaCl$$



$$BaCO_3 + 2HCl \rightarrow BaCl_2 + CO_2\uparrow + H_2O$$



$$BaCl_2 + H_2SO_4 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2HCl$$

Որակի գնահատման ժամանակ երկու դեղապատրաստուկներում էլ հատուկ ուշադրություն է դարձվում սուլֆիդների (բարիումի լուծելի աղերի) և ջրում չլուծվող, բայց թթուներում լուծվող աղերի (բարիումի կարբոնատի) առկայության վրա: Բարիումի լուծելի աղերը խիստ թունավոր են:

Որոշակի ծավալով չափիչ գլանում 5գ դեղապատրաստուկից ու 50մլ ջրից առաջացած կախույթի նստեցման արագության հիման վրա (ՊՖX, 118) չափվում է ռենտգենադիտության համար օգտագործվող բարիումի սուլֆատի մանրատվածության աստիճանը:

Քանակական որոշումը: Մաքրության մանրակրկիտ ստուգումից հետո քանակական վերլուծություն պարտադիր չէ (ՉՏՓ-ում այն նախատեսված չէ): Իսկ անհրաժեշտության դեպքում այն կարելի է իրականացնել իոնափոխանակիչ քրոմատագրությամբ: Դեղամիջոցը իոնափոխանակիչ խեժի հետ տաքացվում է 12 ժամ 70-80°C -ում: Բարիումի իոնը ադսորբվում է, իսկ անջատված համարժեք քանակությամբ ծծմբական թթուն տիտրվում է նատրիումի հիդրոքսիդով:

Ռենտգենադիտության համար օգտագործվող բարիումի սուլֆատը դեղատուն է մտնում գործարանային երկտակ փաթեթավորումով (100-ական գրամ): Ներքին փաթեթանյութը մագաղաթից է: Արտաքին փաթեթի վրա նշվում են գործարանի տվյալները, բաց թողման թվականը, ստուգման արդյունքները:

Դեղապատրաստուկի մաքրության նկատմամբ բարձր պահանջները պայմանավորված են օրգանիզմ մուծվող դրա մեծ քանակությամբ: Ստամոքսի և աղիների ռենտգենադիտության ժամանակ այն օրգանիզմ է մուծվում 100գ ջրային կախույթի տեսքով, որը պատրաստում են օգտագործումից առաջ:

Ադսոբարը գործարաններից բաց է թողնվում փաթեթներով (25-ական գրամ)՝ տեղավորված պոլիէթիլենային տոպրակներում: Կիրառվում է որպես հակաթույն կախույթի տեսքով (նախորդի նման, 25գ):

14.4. Ցինկի միացությունները

Ցինկի հիմնական հանքը ***սֆալերիտն է*** (ցինկի խաբուկ - ZnS): Մյուս հանքերը համարվում են սֆալերիտի օքսիդացման արգասիքներ՝ ***ցինկիտ*** (ZnO), ***գոսլարիտ*** ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$), սմիտսոնիտ (ցինկային շպատ - $ZnCO_3$) և այլն:

Բժշկության մեջ օգտագործվում են ***ցինկի օքսիդը*** և ***սուլֆատը***, որոնց ստացման հիմնական հումքը խառնուրդներից մաքրված մետաղական ցինկն է:

Ցինկի սուլֆատը ստացվում է ցինկի ու նոսր ծծմբական թթվի փոխազդեցությունից՝

$$Zn + H_2SO_4 \rightarrow H_2\uparrow + ZnSO_4$$

Ցինկի սուլֆատի լուծույթը նատրիումի կարբոնատի հետ տաքացնելիս առաջանում է հիմնային ցինկի կարբոնատի նստվածքը, որը լվացվում է՝ սուլֆատ-իոններից ազատվելու համար, չորացվում և շիկացվում 3000c-ում՝ մինչև ցինկի օքսիդի ստացումը՝

$$5ZnSO_4 + 5Na_2CO_3 + 3H_2O \rightarrow 2ZnCO_3.3Zn(OH)_2\downarrow + 5Na_2SO_4 + 3CO_2\uparrow$$

$$2ZnCO_3.3Zn(OH)_2 \rightarrow 5ZnO + 2CO_2\uparrow + 3H_2O$$

Ցինկի օքսիդը (Zinci oxydum - ZnO) սպիտակ կամ դեղնավուն երանգով ամորֆ փոշի է, չի լուծվում ջրում (գ.չ.լ.), բայց լուծվում է թթուների, հիմքերի և ամոնիակի լուծույթներում:

Ցինկի սուլֆատը (Zinci sulfas - $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) անգույն, անհոտ, թափանցիկ բյուրեղներ կամ մանր բյուրեղական փոշի է: Օդում հողմնահարվում է, իսկ 280°C -ում լրիվ կորցնում է բյուրեղաջուրը: Շատ հեշտությամբ լուծվում է ջրում, լուծույթները թթվային բնույթի են:

Ցինկի դեղապատրաստուկներն ամֆոտեր են, լուծվում են և՛ նոսր թթուներում, և՛ ալկալիների լուծույթներում, առաջացնելով համապատասխանորեն աղեր և ցինկատներ՝

$$Na_2ZnO_2 \xleftarrow{NaOH} Zn(OH)_2 \xleftarrow{NaOH} ZnO \xrightarrow{H_2SO_4} ZnSO_4$$

Իսկությունը: Ցինկի օքսիդը շիկացնելիս դեղնում է, իսկ սառեցնելիս ընդունում է նախկին տեսքը: Սա յուրահատկություն է և թույլ է տալիս տարբերել այն - մյուս օքսիդներից ու աղերից:

Ցինկի օքսիդը մինչև որակական փորձարկման ենթարկելը լուծում են նոսր ծծմբական թթվում, վերածելով լուծելի աղի: Երկու դեղապատրաստուկներում էլ ցինկ-իոնի բացահայտումը իրագործվում է նատրիումի սուլֆիդի (առաջանում է սպիտակ նստվածք, որը չի լուծվում քացախաթթվում, սակայն հեշտությամբ լուծվում է նոսր աղաթթվում) և կալիումի հեքսացիանաֆերրատի (II) (առաջացնում է սպիտակ դոնդողանման նստվածք, որը չի լուծվում նոսր թթուներում, սակայն լուծվում է ալկալիների լուծույթներում) օգնությամբ՝

$$ZnSO_4 + Na_2S \rightarrow ZnS\downarrow + Na_2SO_4 \text{ (չեզոք միջավայրում)}$$

$$ZnSO_4 + K_4[Fe(CN)_6] \rightarrow K_2Zn[Fe(CN)_6]\downarrow + K_2SO_4$$

Ոչ ֆարմակոպեական եղանակներից կարելի է նշել ***Ռիմանի կանաչի*** առաջացումը, երբ ցինկի օքսիդը շիկացվում է կոբալտի նիտրատի հետ: Ստացվում է բնորոշ կանաչ գույնի հալույթ՝

$$ZnO + Co(NO_3)_2 \rightarrow CoZnO_2 + 2NO_2\uparrow + 1/2O_2\uparrow$$

Ցինկի սուլֆատում բացահայտվում է նաև սուլֆատ-իոնը:

Որակի գնահատումը: Կապարի աղերը միշտ ուղեկցում են ցինկի օքսիդին: Դրանք բացահայտվում են կալիումի քրոմատով, նոսր քացախաթթվում (ՊՖՀ, 738): Առաջանում է կապարի քրոմատի սպիտակ նստվածքը՝

$$Pb(CH_3COO)_2 + K_2Cr_2O_7 + H_2O \rightarrow PbCrO_4\downarrow + 2CH_3COOH + K_2CrO_4$$

Նույն նպատակի համար կարելի է օգտագործել նաև նատրիումի ու ամոնիումի սուլֆիդները (ոչ ֆարմակոպեական եղանակներ), որոնք բացահայտում են նաև այլ ծանր մետաղների կատիոններ:

Քանակապես ցինկի օքսիդը և սուլֆատը որոշվում են կոմպլեքսաչափությամբ (5.4: ՊՖՀ, 739), ամոնիակային բուֆերի առկայությամբ:

Ցինկի օքսիդը օդից հեշտությամբ կլանում է ածխաթթու գազը՝ $ZnCO_3$

Ցինկի սուլֆատը օդում հողմնահարվում է, կորցնելով բյուրեղաջուրը: Դրա լուծույթները ժամանակի ընթացքում մգանում են՝ հիմնային աղի առաջացման հետևանքով [$3Zn(OH)_2 \cdot ZnSO_4 \cdot 4H_2O$]: Պատճառն այդ է, որ երկու դեղապատրաստուկներն էլ պահվում են լավ խցանափակված դեղամաններում:

Ցինկի օքսիդը կապող, չորացնող, ախտահանիչ միջոց է մաշկային հիվանդությունների ժամանակ (արտաքին): Ցինկի սուլֆատի 0,1 - 0,25%-ոց լուծույթները կիրառվում են աչքի, քիթ-կոկորդ-ականջի և միզասեռական համակարգի հիվանդությունների ժամանակ, որպես կապող և հականեխիչ միջոց:

14.5. Սնդիկի միացությունները

Չինաստանում դեռևս մեր թվարկությունից 3000 տարի առաջ սնդիկը և դրա միացությունները կիրառվում էին բորոտությունը բուժելու համար:

Սնդիկ հազվադեպ է հանդիպում բնածին վիճակում: Դրա կարևորագույն արդյունաբերական հանքը ***կինովարն է*** (HgS): Սնդիկը առաջացնում է երկու տիպի աղեր՝ միավալենտ (Hg_2^{+2}) և երկվալենտ (Hg^{+2}) , որոնցից յուրաքանչյուրին համապատասխանում է Hg_2O և HgO օքսիդները: Այդ աղերի լուծույթների վրա ալկալիներով ազդելիս հիդրոքսիդների փոխարեն ստացվում են օքսիդներ (հիդրոքսիդները հայտնի չեն):

$$Hg_2Cl_2 + 2NaOH \rightarrow Hg_2O\downarrow \text{ (սև)} + 2NaCl + H_2O$$

$$HgCl_2 + 2NaOH \rightarrow HgO\downarrow \text{ (դեղին)} + 2NaCl + H_2O$$

Ներկայումս բժշկության մեջ իրենց նշանակությունը պահպանել են ***սնդիկի դեղին օքսիդը*** (HgO), ***սնդիկի դիքլորիդը*** ($HgCl_2$) և ***սնդիկի ամիդոքլորիդը*** ($HgNH_2Cl$): Սնդիկի դիքլորիդ առաջանում է սնդիկի գոլորշիների ու գազային քլորի խառնուրդը 335-340°C-ում տաքացնելիս՝ $Hg + Cl_2 \rightarrow HgCl_2$

Սնդիկի դիքլորիդից ստանում են սնդիկի այլ միացություններ՝

$$HgCl_2 + 2NaOH \rightarrow 2NaCl + HgO\downarrow + H_2O$$

Ստացված սնդիկի օքսիդը, կախված մանրատվածության աստիճանից, կարող է լինել դեղին կամ կարմիր գույնի: Վերջինիս մանրատվածության աստիճանը ցածր է և բժշկության մեջ չի կիրառվում:

Սնդիկի դեղին օքսիդը (Hydrargyri oxydum flavum) դեղին կամ նարնջադեղին գույնի նուրբ փոշի է, չի լուծվում ջրում, էթանոլում, եթերում, հեշտ լուծվում է թթուներում:

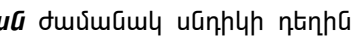
Սնդիկի դիքլորիդը կամ սուլեման (Hydrargyri dichloridum) 265°C հալման կետով սպիտակ ծանր փոշի է կամ ճառագայթաձև բյուրեղներ: Լուծվում է ջրում, թթուներում, եթերում, հեշտ լուծվում է էթանոլում: Սնդիկի դիքլորիդի սուբլիմվելու հատկությունն օգտագործում են այլ չսուբլիմվող նյութերից դրա բաժանման համար: Պրոցեսն իրականացվում է ***քարշիչ պահարանում***:

Ճանաչման եղանակները: Նախքան սնդիկի դեղին օքսիդի իսկությունը հաստատելը, այն լուծում են աղաթթվում (1:20), իսկ սնդիկի դիքլորիդը՝ ջրում (1:20), որից հետո դրանց իսկությունը հաստատող ռեակցիաները դառնում են ընդհանուր (ՊՖX, 746):

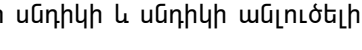
1. Ալկալիի ազդեցությունից առաջանում է դեղին նստվածք՝

$$HgCl_2 + 2KOH \rightarrow HgO\downarrow \text{ (դեղին)} + 2KCl + H_2O$$

2. Կալիումի յոդիդի լուծույթից առաջանում է վառ կարմիր նստվածք, որը լուծվում է ռեակտիվի ավելցուկում՝

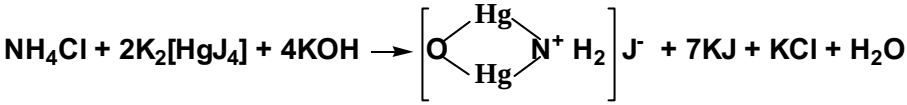


$$HgCl_2 + 2KJ \rightarrow HgJ_2\downarrow + 2KCl$$



$$HgJ_2 + 2KJ \rightarrow K_2HgJ_4$$

Այս կոմպլեքսային աղի հիմնային լուծույթը հայտնի է Նեսլերի ռեակտիվ անունով ու կիրառվում է NH^{4+} իոնի և ալդեհիդների բացահայտման համար (3.3.3): Առաջին դեպքում առաջանում է օքսոդիմերկուրամոնիումի գորշ-կարմիր նստվածքը (նախապես ալկալիի լուծույթների օգնությամբ Fe^{+2}, Fe^{+3}, Cu^{+2} իոնները նստեցնելուց հետո)՝



$$NH_4Cl + 2K_2[HgJ_4] + 4KOH \rightarrow \left[O\begin{matrix}Hg\\Hg\end{matrix}N^+H_2\right]J^- + 7KJ + KCl + H_2O$$

3. Նատրիումի սուլֆիդի հետ փոխազդելիս առաջանում է սև-շագանակագույն նստվածք՝ $HgCl_2 + H_2S \rightarrow HgS\downarrow + 2HCl$

4. Սնդիկի դիքլորիդում բացահայտվում է նաև քլոր-իոնը (ՊՖX, 747):

Ոչ ֆարմակոպեական եղանակներ՝

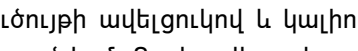
5. Ամոնիակաջրի հետ փոխազդելիս առաջանում է սնդիկի ամիդաքլորիդի սպիտակ նստվածքը՝ $HgCl_2 + NH_3 \rightarrow Hg(Cl)NH_2\downarrow + HCl$

6. Կալիումի քրոմատի հետ առաջանում է սնդիկի քրոմատի դեղին նստվածքը՝

$$HgCl_2 + K_2CrO_4 \rightarrow HgCrO_4\downarrow + 2KCl$$

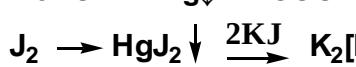
Որակի գնահատման ժամանակ սնդիկի դեղին օքսիդում և դիքլորիդում ստուգվում է միավալենտ սնդիկի և սնդիկի անլուծելի միացությունների առկայությունը:

Քանակական վերլուծությունը կարելի է իրագործել չեզոքացման եղանակով, քանի որ սնդիկի դեղին օքսիդը կալիումի յոդիդի լուծույթում ունի հիմնային բնույթ՝



$$HgO + 4KJ + H_2O \rightarrow K_2[HgJ_4] + 2KOH$$

Սնդիկի դիքլորիդի քանակական վերլուծության համար նախ այն ալկալիի միջավայրում ֆորմալդեհիդի միջոցով վերականգնվում է մինչև մետաղական սնդիկ, որից հետո յոդի լուծույթի ավելցուկով և կալիումի յոդիդի առկայությամբ սնդիկը օքսիդացվում է և լուծվում: Յոդի ավելցուկը որոշվում է նատրիումի թիոսուլֆատով (ՊՖX, 361)՝



$$HgCl_2 + HCHO + 3KOH \rightarrow Hg\downarrow + HCOOK + 2KCl + 2H_2O$$

$$Hg + J_2 \rightarrow HgJ_2\downarrow \xrightarrow{2KJ} K_2[HgJ_4]$$

$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

Սնդիկի դեղապատրաստուկները պահվում են լավ խցանափակված նարնջավուն ապակյա դեղամաններում, մութ տեղում, քանի որ լույսի ազդեցության տակ դրանք կարող են վերականգնվել մինչև մետաղական սնդիկ:

Սնդիկի անօրգանական դեղապատրաստուկներից ամենամեծ թունավորությամբ աչքի է ընկնում ջրում լուծելի սնդիկի դիքլորիդը (սուլեմա), որի պատճառով այն դասվում է «Ա» ցուցակին և պահվում է համապատասխան պահարանի հատուկ բաժնում: Սնդիկի դիքլորիդի լուծույթները (1:1000) կիրառվում են սպիտակեղենի, շորերի, հիվանդի խնամքին վերաբերող առարկաների ախտահանման համար: Սուլեման կարող է ներծծվել լորձաթաղանթի և մաշկի միջով: Դրա հետ շփվելիս պետք է օգտվել ռետինե ձեռնոցներից: Սուլեմայի լուծույթները դիտմամբ գունավորում են էոզինով (վարդագույն), որպեսզի այլ լուծույթների հետ չշփոթեն: Թունավորության մասին նախազգուշացվում է դեղամանի վրայի համապատասխան պիտակով:

Սնդիկի դեղին օքսիդը պատկանում է «Բ» ցուցակին, արտաքին օգտագործման համար է և կիրառվում է աչքի հիվանդությունների ժամանակ 1-2%-ոց քսուկների տեսքով, որպես հականեխիչ և հակաբորբոքային միջոց: Բացառվում է բրոմի և յոդի աղերի հետ դրա զուգակցումը՝ արցունքային հեղուկում սնդիկի բրոմիդի ու յոդիդի (ունեն այրող ազդեցություն) առաջացումից խուսափելու համար: Չի կարելի համատեղել նաև էթիլմորֆինի (դիոնին) հետ, գրգռիչ ազդեցության պատճառով:

ԳԼՈՒԽ 15. ՏԱՐՐԵՐԻ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԱՌԱՋԻՆ ԽՈՒՄԲԸ

Նատրիումի (քլորիդ, բրոմիդ, յոդիդ, նիտրիտ, բիկարբոնատ, սուլֆատ, տետրաբորատ...) և կալիումի (քլորիդ, բրոմիդ, յոդիդ...) միացությունները դիտարկվում են այն տարրերի խմբում, որոնք մտնում են համապատասխան անիոնի բաղադրության մեջ:

Առաջին խմբի երկրորդական ենթախումբը կազմում են պղինձը, արծաթը, ոսկին, որոնք կարող են վերականգնվել իրենց միացություններից, ինչպես նաև առաջացնել կոմպլեքսներ: Այս մետաղները օքսիդիչների բացակայությամբ թթուների նոսր լուծույթներում չեն լուծվում: Պղինձը և արծաթը հեշտությամբ լուծվում են օքսիդիչ թթուներում (ազոտական և խիտ ծծմբական), որից օգտվելով ստանում են այդ մետաղների սուլֆատներն ու նիտրատները:

Բժշկության մեջ կիրառվում են ***արծաթի նիտրատը***, ***պղնձի սուլֆատը*** և արծաթի կոլոիդ սպիտակուցային դեղապատրաստուկները՝ ***պրոտարգոլը***, ***կոլարգոլը***: Վերջին երկուսը ներկայումս հազվադեպ են կիրառվում և նկարագրված են ՊՖIX-ում: Սահմանափակ կիրառում ունեն ոսկու միացությունները:

15.1. Պղնձի միացությունները

Պղինձը մարդկությանը հայտնի է շատ վաղուց: Երբեմն այն հանդիպում է բնածին վիճակում, սակայն հիմնականում տարածված է ***հրաքարի*** (կոլչեդան) կամ ***խալկոպիրիտի*** ($CuFeS_2$), ***խալկոզինի*** (պղնձային փայլ - Cu_2S), ***մալախիտի*** [$Cu_2CO_3(OH)_2$], ***ազուրիտի*** [$CuCO_3 \cdot 2Cu(OH)_2$] տեսքով:

Պղնձի միացություններից բժշկության մեջ օգտագործվում են ***պղնձի սուլֆատը*** (Cupri sulfas - $CuSO_4 \cdot 5H_2O$):

Արդյունաբերության մեջ այն ստանում են մետաղական պղնձի, նոսր ծծմբական թթվի և թթվածնի (օդի հոսք) փոխազդեցությունից: Որպես օքսիդիչ կարելի է կիրառել նաև ազոտական թթուն:

$$2Cu + 2H_2SO_4 + O_2 \rightarrow 2CuSO_4 + 2H_2O$$

$$3Cu + 3H_2SO_4 + 2HNO_3 \rightarrow 3CuSO_4 + 4H_2O + 2NO\uparrow$$

Պղնձի (II) սուլֆատը անհոտ, մետաղական համով, օդում դանդաղ հողմնահարվող, կապույտ բյուրեղներ կամ բյուրեղական փոշի է: Բյուրեղաջուրը լրիվ կորցնելիս այն գունազրկվում է: Հեշտությամբ լուծվում է ջրում, լուծույթները թույլ թթվային են: Սպիրտում չի լուծվում:

Իսկությունը: Դեղապատրաստուկի լուծույթում (1:20) երկաթի թիթեղ (կամ մեխ) ընկղմելիս վերջինս պատվում է մետաղական պղնձի կարմիր փառով՝

$$Fe + CuSO_4 \rightarrow FeSO_4 + Cu\downarrow$$

Պղնձի իոնը ամոնիակի հետ հեշտությամբ առաջացնում է կոմպլեքս միացություններ և այս պրոցեսը ևս ընկած է դրա ճանաչման հիմքում: Առաջանում է երկնագույն նստվածք, որը լուծվում է ռեակտիվի ավելցուկում վերածվելով մուգ կապույտ գույնի պղնձա-ամոնիակային կոմպլեքսի՝

$$2CuSO_4 + 2NH_4OH \rightarrow (CuOH)_2.SO_4\downarrow + (NH_4)_2SO_4$$

$$(CuOH)_2.SO_4 + (NH_4)_2SO_4 + 6NH_4OH \rightarrow 2[Cu(NH_3)_4]SO_4 + 8H_2O$$

Դեղապատրաստուկում կարելի է հայտնաբերել նաև սուլֆատ-իոնը: Ոչ ֆարմակոպեական եղանակներից կարելի է նշել պղնձի սուլֆատի փոխազդեցությունը նատրիումի կամ ամոնիումի սուլֆիդների (առաջանում է պղնձի սուլֆիդի սև նստվածքը, որը լուծվում է ազոտական թթվում անջատելով ծծումբ) և

կալիումի ֆերրոցիանիդի (առաջացնում է պղնձի ֆերրոցիանիդի կարմրա-շագանակագույն նստվածքը, որը լուծվում է ամոնիակաջրում) հետ՝

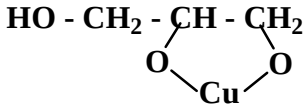
$$CuSO_4 + Na_2S \rightarrow CuS\downarrow + Na_2SO_4$$

$$3CuS + 8HNO_3 \rightarrow 3Cu(NO_3)_2 + 3S\downarrow + 2NO\uparrow + 4H_2O$$

$$2CuSO_4 + K_4[Fe(CN)_6] \rightarrow Cu_2[Fe(CN)_6]\downarrow + 2K_2SO_4$$

Ոչ ֆարմակոպեական ռեակցիաներ՝

Cu^{+2} իոնի համար բնորոշ է նաև ջրալուծ մուգ կապույտ գույնի կոմպլեքսային միացությունների առաջացումը բազմատոմանի սպիրտների, օրգանական թթուների և դրանց էսթերների հետ (3.3.3): Գլիցերինի հետ առաջացնում է պղնձի գլիցերատ՝



Կալիումի յոդիդի հետ առաջացնում է պղնձի (II) յոդիդի նստվածքը, որն անմիջապես քայքայվում է անջատելով ազատ յոդ և դժվար լուծելի սպիտակ գույնի պղնձի (I) յոդիդ՝

$$2CuSO_4 + 4KJ \rightarrow 2CuJ_2\downarrow + 2K_2SO_4$$

$$\underline{2CuJ_2 \rightarrow Cu_2J_2 + J_2}$$

$$2CuSO_4 + 4KJ \rightarrow Cu_2J_2 + J_2 + 2K_2SO_4$$

Քանակական որոշումը հիմնված է վերջին ռեակցիայի վրա և ՊՖX-ը առաջարկում է անջատված յոդը տիտրել նատրիումի թիոսուլֆատով (յոդաչափություն):

Որպես ոչ ֆարմակոպեական ռեակցիա կարելի է կիրառել կոմպլեքսաչափությունը: Պղնձի սուլֆատը ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) դեղապատրաստուկում պետք է լինի 98-101%:

Պահվում է «Բ» ցուցակի համաձայն, լավ խցանափակված դեղամաններում՝ բյուրեղաջրի հողմնահարումը կանխելու համար, որը դեղաձևը պատրաստելիս կարող է հանգեցնել գերդեղաբաժինների:

Պղնձի (II) սուլֆատը կիրառվում է որպես արտաքին հականեխիչ, կապող կամ դաղող միջոց 0,25%-ոց լուծույթների տեսքով՝ աչքի և միզասեռական հիվանդությունների ժամանակ:

15.2. Արծաթի միացությունները

Արծաթը մարդկությանը հայտնի է դեռևս 3000 տարի մ. թ. առաջ: Տարածված են ինչպես բնածին արծաթը, այնպես էլ այն պարունակող հանքատեսակները՝ ***արգենտիտը*** (Ag_2S), ***յոդարգիրիտը*** (AgI), ***կերարգիրիտը*** (AgCl) և այլն:

Արծաթի նիտրատը (Argenti nitras - $AgNO_3$) ստացվում է մետաղական արծաթի և ազոտական թթվի փոխազդեցությունից: Լույսի ազդեցության տակ, հատկապես օրգանական խառնուրդների առկայությամբ արծաթի նիտրատը մգանում է (վերականգնվում է արծաթը)՝ $\mathbf{AgNO_3 \rightarrow Ag\downarrow + NO\uparrow + O_2\uparrow}$

Արծաթի նիտրատը անգույն, անհոտ, թափանցիկ թերթիկանման բյուրեղներ են կամ սպիտակ գլանաձև ձողիկներ: Շատ հեշտ լուծվում է ջրում, դժվար՝ սպիրտում:

Իսկությունը: Արծաթի իոնները հայտնաբերվում են քլորիդ-իոնների (աղաթթվի կամ նատրիումի քլորիդի լուծույթներ) օգնությամբ: Առաջացած սպիտակ նստվածքը ($AgCl\downarrow$) լուծվում է ամոնիակաջրում՝

$$\mathbf{AgCl + 2NH_4OH \rightarrow Ag(NH_3)_2Cl + 2H_2O}$$

ՊՖ-ն առաջարկում է նաև «արծաթի հայելու» առաջացման ռեակցիան, երբ արծաթի աղից վերականգնվում է մետաղական արծաթը: Նախ ստացվում է արծաթի նիտրատի ամոնիակային լուծույթ, որն այնուհետև փոխազդում է ալդեհիդների հետ՝

$$\mathbf{2AgNO_3 + 2NH_4OH \rightarrow Ag_2O + 2NH_4NO_3 + H_2O}$$

$$\mathbf{Ag_2O + R - CHO \rightarrow 2Ag\downarrow + RCOOH}$$

Նիտրատ-անիոնը որոշվում է դիֆենիլամինի ծծմբաթթվական լուծույթով (3.3.3):

Նիտրատ-իոնները (ի տարբերություն նիտրիտ-իոնների) չեն գունազրկում $KMnO_4$-ի թթվեցված լուծույթը:

Բացի այս նշված ֆարմակոպեական եղանակներից Ag^+ իոնի հայտնաբերման համար կարելի է օգտագործել նաև աղյուսա-կարմիր գույնի արծաթի քրոմատի առաջացման ռեակցիան՝

$$\mathbf{2AgNO_3 + K_2CrO_4 \rightarrow Ag_2CrO_4\downarrow + 2KNO_3}$$

Նստվածքը լուծվում է HNO_3-ում և NH_4OH-ում, բայց ոչ քացախաթթվում:

Քանակական վերլուծման համար կիրառվում է ռոդանաչափությունը (տիտրանտը - ամոնիումի ռոդանիդ, ինդիկատոր - երկաթամոնիակային շիբ): Տիտրման վերջում (համարժեքության պահին) լուծույթը դառնում է վարդագույն՝

$$\mathbf{AgNO_3 + NH_4SCN \rightarrow AgSCN + NH_4NO_3}$$

$$3NH_4SCN + FeNH_4(SO_4)_2 \rightarrow Fe(SCN)_3 + 2(NH4)_2SO_4$$

Դեղապատրաստուկը պահվում է «Ա» ցուցակի համաձայն, լավ խցանափակված (հղկված ապակյա խցանով) դեղամաններում, մութ տեղում:

Արծաթի նիտրատի 1-2%-ոց ջրային լուծույթները կիրառվում են որպես արտաքին հականեխիչ միջոցներ աչքի ու մաշկային հիվանդությունների ժամանակ: Անհրաժեշտ է շատ մանրակրկիտ վերահսկել դեղապատրաստուկի լուծույթների խտությունը:

ԳԼՈՒԽ 16. ՏԱՐՐԵՐԻ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ VIII ԽՈՒՄԲԸ

Այս խմբի երկրորդական ենթախումբը միավորում է d-տարրերի տրիադները, որոնցից առաջինում ընդգրկված են երկաթը, կոբալտը և նիկելը: Երկաթը հայտնի է հին ժամանակներից: Բնածին վիճակում (ֆերրիտ) հազվադեպ է հանդիպում: Հիմնական հանքատեսակներն են ***մագնիսական երկաթաքարը*** (մագնետիտ-Fe_3O_4), ***կարմիր երկաթաքարը*** (հեմատիտ-Fe_2O_3), և ***երկաթային շպատը*** (սիդերիտ- $FeCO_3$), ***երկաթային հրաքարը*** (պիրիտ-FeS_2) և այլն:

16.1. Վերականգնված երկաթ և երկաթի երկվալենտ սուլֆատ: Բժշկության մեջ կիրառվում են ***վերականգնված երկաթը*** և ***երկաթի (II) սուլֆատը***: Առաջինը ստացվում է երկաթի (II) սուլֆատի էլեկտրաքիմիական վերականգնումով կամ բարձր ջերմաստիճանում երկաթի (III) օքսիդի ջրածնային վերականգնումով:

Երկաթի (II) սուլֆատը ստացվում է 80°C-ում վերականգնված երկաթի և 25-30%-ոց ծծմբական թթվի լուծույթի փոխազդեցությունից:

Վերականգնված երկաթը (Ferrum reductum - Fe) չի լուծվում ջրում և օրգանական լուծիչներում: Մանր, մոխրավուն, փայլուն կամ փայլատ փոշի է, ձգվում է մագնիսի կողմից:

Երկաթի (II) սուլֆատը [Ferri (II) sulfas - $FeSO_4 \cdot 7H_2O$] հեշտությամբ լուծվում է ջրում, լուծույթները թույլ թթվային են: Վառ երկնագույն-կանաչավուն թափանցիկ բյուրեղներ են կամ գունատ կանաչավուն բյուրեղական փոշի: Օդում հողմնահարվում է: 64°C-ում երկաթի (II) սուլֆատը հալվում է սեփական բյուրեղաջրում:

Իսկությունը: Վերականգնված երկաթը նոսր աղաթթվում լուծելիս վերածվում է երկվալենտ երկաթի աղի, որը լուծույթում հայտնաբերվում է կալիումի ֆերրիցիանիդով: Առաջանում է ***տուրնբուլյան կապույտ***՝

$$3FeCl_2 + 2K_3[Fe(CN)_6] \rightarrow 6KCl + Fe_3[Fe(CN)_6]_2\downarrow$$

Երկաթի (II) սուլֆատը հայտնաբերվում է նույն ձևով:

Սուլֆատ-իոնը որոշվում է հայտնի եղանակով (Ba^{+2}):

Քանակական որոշումը: Վերականգնված երկաթը նախապես լուծում են նոսր ծծմբական թթվում, որից հետո երկու դեղապատրաստուկներն էլ որոշվում են պերմանգանատաչափությամբ՝

$$10FeSO_4 + 8H_2SO_4 + 2KMnO_4 \rightarrow 5Fe_2(SO_4)_3 + 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 8H_2O$$

Վերականգնված երկաթի օքսիդացումը և երկաթի (II) սուլֆատի հողմնահարումը կանխելու համար դեղապատրաստուկները պահվում են լավ խցանափակված դեղամաններում, չոր տեղում: Խոնավ օդում երկաթի (II) սուլֆատը օքսիդանում է վերածվելով հիմնային աղի՝ $Fe_2(OH)_4SO_4$:

Օրգանիզմի արյունաստեղծ պրոցեսներում երկաթը կարևոր դեր է խաղում, որով և պայմանավորված է դրա կիրառումը՝ հիպոքրոմային սակավարյունության (անեմիաների) կոմպլեքսային թերապիայում:

Վերականգնված երկաթը օրգանիզմ է տրվում 1-ական գրամ, իսկ երկաթի սուլֆատը՝ 0,05-0,3 գրամ:

ԳԼՈՒԽ 17. ՌԱԴԻՈԱԿՏԻՎ ԻԶՈՏՈՊՆԵՐՈՎ ԴԵՂԱՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐ

17.1. Հասկացողություն ռադիոակտիվ դեղապատրաստուկների (ՌԴ) մասին

Ռադիոակտիվությունը մի քիմիական տարրի անկայուն իզոտոպի ինքնաբերաբար փոխարկումն է այլ տարրի իզոտոպի, որն ուղեկցվում է a-, b-, g- ճառագայթումով:

Միևնույն տարրի իզոտոպների քիմիական հատկությունների տարբերությունն այնքան չնչին է, որ ժամանակակից եղանակներով չափման չի ենթարկվում: Այս նմանությունն էլ հիմք է հանդիսանում բժշկության մեջ ռադիոակտիվ իզոտոպների կիրառման համար, ինչպես բուժիչ, այնպես էլ ախտորոշիչ նպատակներով:

Ռադիոակտիվ նյութերի ազդեցության տակ և հատկապես դրանց օրգանիզմ ընդունելիս տեղի է ունենում օրգանիզմի կանոնավոր նյութափոխականության խախտում: Օրգանիզմի համար ամենամեծ վտանգը ներկայացնում են այն իզոտոպները, որոնք ենթարկվում են a- տրոհման: Այդ վտանգը 100 անգամ փոքր է b- և 1000 անգամ փոքր g- տրոհման ենթարկվող իզոտոպների մոտ: g- ճառագայթներն օժտված են մեծ թափանցելիությամբ և կարող են կասեցվել 1 մետր հաստությամբ բետոնի կողմից այն դեպքում, երբ a- ճառագայթումը կասեցվում է սովորական թղթով: Օրգանիզմը արտաքինից g- ճառագայթման ենթարկելիս, -

հյուսվածքների ու կենսաբանական հեղուկների բաղադրության մեջ մտնող տարրերը (նատրիում, կալցիում, ֆոսֆոր...) կարող են վերածվել ռադիոակտիվ իզոտոպների: Ռադիոակտիվ ճառագայթման հետևանքով մի ատոմի վերածումը առավել կայուն ատոմի կարող է տեղի ունենալ տարբեր արագությամբ: Այն ժամանակահատվածը, որի ընթացքում ռադիոակտիվ ճառագայթման հետևանքով ռադիոակտիվ իզոտոպի ատոմների թիվը կրկնակի անգամ պակասում է կոչվում է ***կիսատրոհման ժամանակամիջոց***, որը տարբեր տարրերի մոտ կարող է տատանվել վայրկյանի մասերից մինչև միլիարդավոր տարիներ: Կիսատրոհման ժամանակամիջոցը (ԿԺ) բնութագրվում է ռադիոակտիվ միջուկների ներքին հատկություններով և կախված չէ արտաքին պայմաններից (ջերմություն, ճնշում, քիմիական վիճակ): Այդ պատճառով ԿԺ-ը ռադիոակտիվ իզոտոպների համար հանդիսանում է կարևոր բնութագիր և այն կարելի է օգտագործել այդ իզոտոպների ճանաչման համար:

Օրգանիզմի վրա ռադիոակտիվ իզոտոպների ազդեցությունը կախված է դրանց քանակից, ճառագայթման տեսակից (a-, b-, g-) ու էներգիայից, ԿԺ-ից, ֆիզիկաքիմիական հատկություններից, օրգանիզմ թափանցման ու ներմուծման ձևերից: Ռադիոակտիվ իզոտոպները կարող են կուտակվել որոշակի օրգաններում ու հյուսվածքներում կամ համաչափ տարածվել ողջ օրգանիզմում: Օրգանիզմի այս կամ այն մասում ռադիոակտիվ տարրերի ներկայությունը հեշտությամբ որոշվում է հաշվիչի (ռադիոչափ) միջոցով՝ ըստ g- ճառագայթման ուժգնության: ՌԴ-ը օրգանիզմից աստիճանաբար հեռանում են ստամոքս-աղիքային ուղիով (90%) կամ երիկամներով (10%), հազվադեպ՝ բերանի լորձաթաղանթի, մաշկի, քրտնքի, կաթնագեղձերի միջոցով: Օրգանիզմից արագ են հեռանում նատրիումի, յոդի, ֆոսֆորի, երկաթի իզոտոպները, որոնք միևնույն ժամանակ ունեն ամենափոքր կիսատրոհման ժամանակամիջոցը: Այս հատկությունները հիմք հանդիսացան բժշկության մեջ b-, g- ճառագայթող ռադիոակտիվ իզոտոպների կիրառման համար, որպես բուժիչ և ախտորոշիչ միջոցներ: Ներկայումս ընդլայնվել է ռադիոակտիվ իզոտոպների կիրառումը սիրտ-անոթային համակարգի, երիկամների, լյարդի ու լեղուղիների, վահանաձև գեղձի, կմախքի, թոքերի, ենթաստամոքսային գեղձի հիվանդությունների ախտորոշման համար: Ռադիոիզոտոպային եղանակները աչքի են ընկնում բարձրարդյունավետությամբ, կատարման պարզությամբ և գործնականում անվտանգ են մարդու առողջության համար: Մեծ հեռանկարներ ունի ռադիոակտիվ իզոտոպների կիրառումը չարորակ գոյացումների ախտորոշման ու բուժման նպատակով: Ախտորոշման համար օգտագործում են այնպիսի ՌԴ, որոնց մոլեկուլում պարունակվող ռա-

դիոակտիվ տարրերը կարող են կլանվել ուռուցքի հյուսվածքի կողմից, որից հետո հաշվիչով բացահայտվում է ուռուցքի տեղայնացումը: Նույն սկզբունքը ընկած է նաև բուժման հիմքում: Արդյունքում ստեղծվում է ուռուցքի բջիջները քայքայող բարձր ռադիոակտիվության մեկուսացված գոտի: Չարորակ նորագոյացումների վրա ազդման ձևերը տարբեր են՝ ռադիոակտիվ դեղապատրաստուկների լուծույթների ներմուծումը ուռուցքի մեջ, կոբալտի ՌԴ-ի g- ճառագայթի ուղղորդված ազդեցությունը, արտաքին տեղայնական ճառագայթումը (մաշկի քաղցկեղի դեպքում) և այլն: Խիստ կարևոր է ՌԴ-ի դեղաքանակի որոշումը, քանի որ դրանք խիստ ակտիվ լինելով կարող են բացասաբար ազդել ոչ միայն չարորակ, այլև առողջ բջիջների վրա: Այդ դեղապատրաստուկների դեղաբաժինը կախված է ճառագայթման բնույթից, կիրառման նպատակից (ախտորոշում կամ բուժում), օրգանիզմի առանձնահատկություններից և այլն: Նախապես սահմանվում է ՌԴ-ի ինդիկատորային դեղաբաժինը, այսինքն այն դեղաքանակը, որը հեշտությամբ է տանում հիվանդը, որից հետո նշանակում են բուժիչ դեղաբաժիններ՝ ՊՖՀ-ի և այլ ՉՏՓ-ի կողմից թույլատրված սահմաններում:

Դեռևս 1934թ. ալյումինի և բորի a- մասնիկներով ռմբակոծման արդյունքները ուսումնասիրելիս Ժոլիո-Կյուրի ամուսինները հայտնաբերեցին ֆոսֆորի (P^{30}) և ազոտի (N^{13}) ռադիոակտիվ իզոտոպներ, այսինքն սկիզբ դրվեց ***արհեստական ռադիոակտիվությանը***, որը ներկայումս ռադիոակտիվության կարևորագույն բնագավառն է հանդիսանում: Այժմ հայտնի 1500 ռադիոակտիվ իզոտոպներից 1200-ը ստացված են արհեստական ճանապարհով: Բնական և արհեստական ռադիոակտիվության միջև սկզբունքային տարբերություն չկա:

17.2. Ռադիոակտիվ դեղապատրաստուկների ստացման և վերլուծման յուրահատկությունները

ՌԴ-ը ստացվում են արագացուցիչներում կամ ուրանային ռեակտորներում դեյտրոնների (ծանր ջրածնի միջուկը) կամ նեյտրոնների արագ հոսքով ռմբակոծելիս:

Օրինակ P_{15}^{31} ֆոսֆորը դեյտրոններով ռմբակոծելիս ստացվում է P_{15}^{32} ռադիոակտիվ ֆոսֆորը՝

$$P_{15}^{31} + d_1^2 \rightarrow P_{15}^{32} + H_1^1$$

Նեյտրոնների արագ հոսքի տակ տեղի են ունենում հետևյալ փոխարկումները՝

$$Cl_{17}^{35} + n_0^1 \rightarrow P_{15}^{32} + a_2^4$$

$$Te_{52}^{130} + n_0^1 \rightarrow Te_{52}^{131} \rightarrow J_{53}^{131} + \beta$$

ՌԴ-ի որակական, քանակական վերլուծության յուրահատկությունը կայանում է նրանում, որ օգտագործվում են ոչ միայն ֆիզիկական ու ֆիզիկաքիմիական, այլև ռադիոչափական վերլուծման եղանակներ, որոնք հիմնված են ատոմային թաղանթների էլեկտրոնների հետ a-, b- և g- ճառագայթների փոխազդեցության վրա: Արդյունքում ստացվում են լիցքավորված իոններ, որոնք օդում կամ գազերում իրենց շարժունակության շնորհիվ դառնում են էլեկտրականության հաղորդիչներ: Այս սկզբունքով են աշխատում մի շարք սարքեր (ռադիոչափեր)՝ իոնացնող խցիկը, Հեյգեր-Մյուլլերի հաշվիչը, կայծկլտացող սպեկտրաչափը: ՌԴ-ի ճանաչման և քանակական վերլուծության համար ամենակատարելագործվածը, ճշգրիտը և պարզը վերջինն է:

ՌԴ-ը բաժանվում են երկու խմբի՝ փակ և բաց: Փակ ՌԴ-ը ամփոփված են ոչ թունավոր նյութից (ոսկուց, պլատինից, չժանգոտվող երկաթից...) պատրաստված պատյանում, որը ՌԴ-ը մեկուսացնում է շրջապատից: g- ճառագայթող ՌԴ-ի համար պատյանի դերը նաև b- և ցածր էներգիայով g- ճառագայթների ֆիլտրումն է: Այդ դեղապատրաստուկները կիրառվում են ապլիկացիոն, ներհյուսվածքային, ներխոռոչային ճառագայթաթերապիայում: Բոլորից հաճախ կիրառվում են g- ճառագայթող արհեստական ռադիոակտիվ իզոտոպներ (Co^{50}, Au^{198}, Ta^{182}...), ինչպես նաև հիմնականում արագ նեյտրոնների աղբյուր հանդիսացող կալիֆորնիումի ռադիոակտիվ իզոտոպ (Cf^{252}) պարունակող դեղապատրաստուկներ (նեյտրոնային թերապիա): Պատյանները լինում են ասեղների կամ խողովակների տեսքով՝ 13,5-58,5 մմ երկարությամբ:

Ներհյուսվածքային թերապիայի դեպքում փակ ՌԴ-ը ասեղների, խողովակների, գրանուլների և նեյլոնային թելերի տեսքով հատուկ սարքերի օգնությամբ ներդրվում են անմիջապես ուռուցքի հյուսվածքի մեջ:

Բաց ՌԴ-ը կարող են լինել տարբեր ագրեգատային վիճակներում (իսկական ու կոլոիդ լուծույթներ, գազեր, կախույթներ, ներծծվող թելեր և թաղանթներ), որոնք կիրառելիս անմիջականորեն շփվում են օրգանների ու հյուսվածքների հետ, այսինքն ընդգրկվում են առանձին օրգանների ու համակարգերի կենսագործունեության ու նյութափոխանակության պրոցեսներում: Այս դեղապատրաստուկները օժտված են կարճ կիսատրոհման ժամանակամիջոցով (օրգանիզմի վրա ճառագայթային ծանրաբեռնվածությունը փոքր է) և օգտագործվում են երիկամների, լյարդի, գլխուղեղի, թոքերի... գործունեությունը ուսումնասիրելու համար (I^{131}; In^{111}; Xe^{133}; Kr^{85}; O^{15}...):

Բաց ՌԴ-ը օրգանիզմ են ներմուծվում դեղաձևից կախված (խմելու, ներերակային ներարկումների, ներշնչման...):

Ռադիոակտիվ տարրերի պարունակության հաշվարկը բավականին բարդ է, որի պատճառով ՌԴ-ի որակական ու քանակական որոշման համար համեմատվում են միևնույն պայմաններում չափված նմուշային ճառագայթման աղբյուրի (էտալոնի) և փորձարկվող դեղապատրաստուկի ակտիվությունները: Այս ձևով որոշվում են տեսակարար և հարաբերական ակտիվությունները էտալոնի համեմատ:

Որակի որոշման ժամանակ կարևոր նշանակություն է հատկացվում դեղապատրաստուկի ռադիոքիմիական բաղադրությանը: Այն սահմանվում է երկու եղանակների՝ բաշխողական թղթային քրոմատագրության (կամ էլեկտրաֆորեզի) ու ռադիոչափական վերլուծության զուգակցումով: Դեղապատրաստուկը ռադիոքիմիապես համարվում է մաքուր, եթե ռադիոակտիվ խառնուրդները երկրորդական երևույթներ ծնել չեն կարող:

17.3. Ռադիոակտիվ դեղապատրաստուկների փաթեթավորումը, պահումը և տեղափոխումը

ՌԴ-ի յուրահատուկ հատկությունները պահանջում են դրանց փաթեթավորման, պահման և տեղափոխման հատուկ պայմաններ: Չօգտագործվող ՌԴ-ը պետք է գտնվեն նախատեսված որմնախորշերում, հորերում, անկիզելի պահարաններում, պաշտպանված բետոնով, պողպատյա կամ կապարե սալերով, որոնք դուրս թափանցող ճառագայթման չափը նվազեցնում են մինչև թույլատրելի սահմաններ: g-ճառագայթման աղբյուրները պահվում են կապարե կամ չուգունե բեռնարկղներում, որոնցով էլ իրականացվում է ՌԴ-ի տեղափոխումը: Ռադիոակտիվ նյութերի խիստ սահմանափակված քանակներն են թույլատրվում պահել բաց վիճակում: Փաթեթավորման խախտման դեպքում անհրաժեշտ է առանց բեռնարկղը բացելու ու դրա պարունակությունը ստուգելու, կազմել հանձնաժողով, սահմանված կարգով ձևակերպել արձանագրություն, տեղեկացնել առաքիչին և սանիտարական հսկողության տեղական օրգաններին: ՌԴ-ի հետ աշխատելիս պետք է խստորեն պահպանել ԽՍՀՄ ԱՄ կողմից հաստատված «Ռադիոդեղագործական ախտորոշիչ դեղապատրաստուկների ձեռք բերման կարգի և անհրաժեշտ պահանջը հաշվարկելու սկզբունքների հրահանգը»:

17.4. Ֆարմակոպեական ռադիոակտիվ դեղապատրաստուկներ

ՊՖX-ում ընդգրկված են ՌԴ-ի երեք ներարկվող լուծույթներ, որոնք պարունակում են $Na_2Cr^{51}O_4$, $Na_2HP^{32}O_4$ և նատրիումի O-յոդհիպուրատ՝

Սրանք թափանցիկ, անգույն կամ թույլ դեղնավուն երանգով հեղուկներ են (pH = 5,6-8,0): Ներարկվող լուծույթները ստացվում են համապատասխան դեղապատրաստուկները նատրիումի քլորիդի 0,9%-ng իզոտոնիկ լուծույթում կամ ջրում լուծելով և այնուհետև 20 րոպեի ընթացքում 120°C-ում մանրէազերծելով:

ՌԴ-ի իսկությսն որոշումը կատարվում է երկու փուլով՝ վերլուծական ռեակցիաներով կամ ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափությամբ և ռադիոչափությամբ: Նատրիումի ֆոսֆատի ճանաչման համար օգտվում են ցիրկոնիումի նիտրատի լուծույթից: Ստացվում է սպիտակ ամորֆ նստվածք՝

$$2Na_2HPO_4 + Zr(NO_3)_4 \rightarrow Zr(HPO_4)_2\downarrow + 4NaNO_3$$

Նատրիումի քրոմատն ու նատրիումի օ-յոդհիպուրատը ճանաչվում են փորձարկվող ու ստանդարտ նմուշների լուծույթների ՈՒՄ- կլանման լուսակների (220-400 նմ մարզում) համեմատությամբ (ՊՖՀ, 631-636): Իսկ ռադիոչափական վերլուծությունն արտահայտվում է նրանով, որ սահմանվում են դեղապատրաստուկի ռադիոակտիվ հատկությունները բնութագրող g- և b- ճառագայթման լուսակները: g- ճառագայթումը արձանագրվում է կայծկլտացող սպեկտրաչափով իսկ b- ճառագայթումը՝ ճակատային (....) հաշվիչով: Նշանակիր քրոմ-51 ատոմով նատրիումի քրոմատի և յոդ-131 ատոմով օ-յոդհիպուրատի լուծույթների g- ճառագայթման լուսակները համեմատվում են համապատասխան Cr^{51}-ի և I^{131}-ի նմուշային լուծույթների լուսակների հետ, որոնք ունեն որոշակի էներգիայով (արտահայտվում է ՄէՎ-ով) օժտված բնորոշ g- գծեր:

Դեղապատրաստուկների լուծույթների g- և b- ճառագայթման ակտիվությունը նվազում է կիսատրոհման ժամանակամիջոցին համապատասխան, որը կազմում է 8-ից մինչև 27,8 օր:

Նատրիումի քրոմատի և ֆոսֆատի ՌԴ-ի լուծույթների ռադիոքիմիական բաղադրությունը սահմանում են թղթային քրոմատագրությամբ, օ-յոդհիպուրատինը՝ էլեկտրաֆորեզով, որից հետո քրոմատագիրը չորացվում ու ռադիոքիմիական եղանակով սահմանվում է ակտիվության բաշխումը և Rf-ը: Փորձարկվող դեղապատրաստուկների լաքաների հարաբերական ակտիվությունը՝ քրոմատագրի (կամ էլեկտրաֆորեագրի) ընդհանուր ակտիվության համեմատ պետք է լինի 95-98%:

ՌԴ-ի տեսակարար ակտիվությունը որոշվում է ըստ b- և g- ճառագայթման, համեմատելով (չափիչ սարքերով) դեղապատրաստուկի փորձարկվող լուծույթի

ու նմուշային աղբյուրի ցուցմունքները: Չափումները կատարվում են միանման պայմաններում:

ՌԴ-ի ստացման օրը դրանց լուծույթների տեսակարար ակտիվության արժեքը պետք է գտնվի որոշակի սահմաններում: Նշանակիր P^{32}-ով նատրիումի ֆոսֆատի լուծույթում ստուգվում է զառիկի առկայությունը, որը չպետք է գերազանցի 3 մկգ/մլ-ից: ՌԴ-ում ռադիոիզոտոպային խառնուրդների պարունակությունը թույլատրվում է 0,01 - 0,02%-ի սահմաններում:

Ֆարմակոպեական դեղապատրաստուկներ նատրիումի քրոմատի ու նատրիումի ֆոսֆատի լուծույթներում ընդհանուր քրոմի ու ֆոսֆորի, ինչպես նաև նատրիումի օ-յոդհիպուրատի քանակական որոշումը իրագործվում է սպեկտրալուսաչափական եղանակով, ուլտրամանուշակագույն կամ տեսանելի մարզում: Դեղապատրաստուկների լուծույթների կամ դրանց գունավոր միացությունների օպտիկական խտությունը չափում են սպեկտրալուսաչափի վրա, այնուհետև հաշվարկում են խտությունը: Վերլուծման եղանակներն ու հաշվարկային բանաձևերը բերված են ՊՖՀ-ում (էջ 632; 635;637):

Պիտանելիության ժամկետը լրանալուց հետո (աղ. 17.1) դեղապատրաստուկները վերադարձվում են գործարան: Ոչ մի դեպքում չի թույլատրվում ռադիոակտիվ նյութերի լուծույթները լցնել կոյուղի կամ աղբատար խողովակների ու աղբարկղների մեջ: ՌԴ-ի հետ աշխատելիս պետք է խստորեն պահպանել չափորոշիչ արձանագրություններով սահմանված աշխատանքի անվտանգության տեխնիկան և կանոնները: Վերնազգեստը (խալաթ) պետք է պահպանի զգեստը ռադիոակտիվ կեղտոտությունից: Աշխատում են գլխաշորով (գլխադիրով), պահպանիչ ակնոցներով, ռետինե ձեռնոցներով: Աշխատելուց հետո հարկավոր է ձեռքերը լվալ օճառով ու տաք ջրով: Ձեռքերը և շորերը պարբերաբար ստուգվում են ռադիոչափով:

Նշանակիր I131 ատոմով նատրիումի յոդիդը, ալբումինը, բենգալյան վարդը, կոլոիդային Au^{138}-ի լուծույթը, նշանակիր Hg^{197} -ով պրոմերանի լուծույթը ունեն ախտորոշիչ նշանակություն:

Աղյ. 17.1. ՌԴ-ի կիրառությունը և պիտանելիության ժամկետը (ՊԺ)

պատրաստուկ ներարկվող լուծ.	կիրառումը	դեղաբաժին մկ-Կյ (mkKU)	ՊԺ

		in vivo	in vitro	
Նշանակիր Cr^{51} նատրիումի քրոմատ	արյան հիվանդության և ստամոքս-աղիքային արնահոսության ախտորոշման համար	50-100	80-150	90
նշանակիր P^{32} նատրիումի ֆոսֆատ	չարորակ նորագոյացումների ախտորոշում,բուժում	10-20 (1-2)		60
նշանակիր I^{131} նատրիումի օյոդհիպուրատ	երիկամների աշխատանքը ստուգելու համար	5-15		20

<u>Ամփոփում</u>

Դիտարկված անօրգանական դեղապատրաստուկները իրենց ֆիզիկական հատկություններով մեծ մասամբ սպիտակ (անգույն) բյուրեղական կամ ամորֆ - նյութեր են, որոնցից ոմանք ունեն բնորոշ գույն [յոդ, ակտիվացված ածուխ, սնդիկի դեղին օքսիդ, պղնձի (II) սուլֆատ, վերականգնված երկաթ, երկաթի (II) սուլֆատ]: Որոշ դեղապատրաստուկներ հեղուկներ են (քլորաջրածնական թթու, ջրածնի պերօքսիդի լուծույթ) կամ գազեր (թթվածին, ազոտի ենթօքսիդ):

Անօրգանական դեղապատրաստուկները միմյանցից տարբերվում են ոչ միայն արտաքին տեսքով, այլև լուծելիությամբ: Ջրում, օրգանական լուծիչներում, թթուներում ու հիմքերում չլուծվողներից են բարիումի սուլֆատը, ադսորբարը, ակտիվացված ածուխը: Վերականգնված երկաթը, հիմնային բիսմութի նիտրատը, մագնեզիումի օքսիդը, ցինկի օքսիդը, սնդիկի դեղին օքսիդը, հիմնային մագնեզիումի կարբոնատը, մագնեզիումի պերօքսիդը գործնականում ջրում և սպիրտում չեն լուծվում կամ շատ քիչ են լուծվում, բայց լուծվում են թթուներում: Յոդը ջրում լուծվում է միայն կալիումի յոդիդի ներկայությամբ: Ջրում մասնակի է լուծվում քլորակիրը:

Թթուների, ալկալիական, հողալկալիական ու ծանր մետաղների աղերը լուծվում են կամ հեշտությամբ են լուծվում ջրում, բացի բարիումի սուլֆատից: Դրանցից մեծ մասը գործնականում չեն լուծվում սպիրտում, բացառությամբ յոդի, բորաթթվի, կալցիումի քլորիդի, սնդիկի դիքլորիդի:

Անօրգանական դեղապատրաստուկները ճանաչվում են համապատասխան կատիոններին ու անիոններին բնորոշ նստեցման ռեակցիաներով: Երբեմն օգտ-

վում են կատիոնների (Ag^{+}, Cu^{+2}, Zn^{+2}, Hg^{+2}) կոմպլեքսագոյացնող հատկություններից: Օքսիդա-վերականգնման ռեակցիաները կիրառվում են հիմնականում անիոնների (ClO^{-}, I^{-}, Br^{-}, AsO_4^{-3}, NO^{2-}, NO^{3-}) և որոշ կատիոնների (Cu^{+2}, As^{+3}, As^{+5}) ճանաչման համար: Այս շարքին է պատկանում նաև ջրածնի պերօքսիդի կողմից պերքրոմական թթուների առաջացման ռեակցիան:

Թթուներով չեզոքացումը կիրառվում է կարբոնատ- ու հիդրոկարբոնատիոնների, իսկ ալկալիներով քայքայումը՝ ամոնիում-իոնի ճանաչման համար: Մի շարք անիոններ թթուների հետ փոխազդելիս անջատում են գազեր ($S_2O_3^{-2}$, NO^{2-}, ClO^{-}): Յոդը բնորոշ ռեակցիա է տալիս օսլայի հետ:

Որոշ կատիոններ (Na^{+}, K^{+}, Ca^{+2}) անգույն բոցին տալիս են բնորոշ գունավորում: Նույնպիսի հատկությամբ է օժտված նաև բորը (բորաթթվի սպիրտային լուծույթը այրելիս):

Որոշ անօրգանական նյութերի (հիմնային բիսմութի նիտրատ, ցինկի օքսիդ) ճանաչումը կատարվում է ըստ տաքացման և շիկացման արգասիքների:

Քանակական որոշումը մեծ մասամբ կատարվում է քիմիական եղանակներով:

Արգենտաչափությամբ (նստեցնող տիտրում)՝ հալոգենիդները (Cl^{-}, Br^{-}, I^{-}):

Ռոդանաչափությամբ՝ արծաթի նիտրատը:

Թթվահիմնային տիտրումով՝ քլորաջրածնական թթուն, բորաթթուն, նատրիումի հիդրոկարբոնատը և տետրաբորատը, սնդիկի դեղին օքսիդը:

Յոդաչափությամբ՝ քլորակիրը, յոդի դեղապատրաստուկները, նատրիումի թիոսուլֆատը, արսենային անհիդրիդը, նատրիումի արսենատը, սնդիկի դիքլորիդը, պղնձի սուլֆատը:

Պերմանգանատաչափությամբ՝ ջրածնի ու մագնեզիումի պերօքսիդները, նատրիումի նիտրիտը, վերականգնված երկաթը, երկաթի (II) սուլֆատը:

Կոմպլեքսաչափությամբ՝ Ca^{+2}, Mg^{+2}, Zn^{+2}, Cu^{+2}, Bi^{+3} կատիոններ պարունակող դեղապատրաստուկները:

Ֆիզիկաքիմիական եղանակներից քլորիդ-, բրոմիդ-, յոդիդ- և սուլֆատիոններ պարունակող դեղապատրաստուկների քանակական վերլուծման համար օգտագործում են իոնափոխանակիչ քրոմատագրությունը:

Գազային դեղապատրաստուկները (թթվածին, ազոտի ենթօքսիդ) որոշվում են գազաչափությամբ:

Ռադիոակտիվ դեղապատրաստուկների որակական ու քանակական փորձարկումների համար քիմիական և ֆիզիկական եղանակների հետ համատեղ կիրառվում են նաև ռադիոչափական վերլուծման եղանակներ:

Դասագրքում օգտագործված հիմնական հասկացողությունները

Ազգային դեղամատյան – հիմնական դեղերի դեղաբանական, դեղաբուժական և դեղագործական հատկանիշների տեղեկատու:

Բուժամիջոց - հաստատված դեղաբանական ակտիվությամբ և կլինիկական փորձարկման ենթակա որոշակի դեղաձևով նյութ կամ նյութերի խառնուրդ:

Դեղ - դեղաբանական ակտիվությամբ օժտված բնական, սինթետիկ կամ կենսատեխնոլոգիական ծագում ունեցող մեկ կամ մի քանի դեղանյութերից կազմված կայուն բաղադրությամբ և անհրաժեշտ դեղաչափով, դեղաձևով ու ձևավորումով բուժամիջոց, որը նախատեսված է մարդկանց և կենդանիների հիվանդությունների բուժման, ախտորոշման, կանխարգելման, օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների փոփոխման, վերականգնման (rehabilitatio- լատ.), կարգավորման համար:

Դեղագետ (պրովիզոր) - դեղագիտական բարձրագույն կրթություն և որակավորում ունեցող մասնագետ:

Դեղագիտական գործունեություն - դեղագործական արտադրանքի ուսումնասիրության, արտադրության, ստանդարտավորման, պահպանման, թողարկման, բաշխման, իրացման, արտահանման, ներմուծման և ոչնչացման բնագավառում պրակտիկ գործունեություն և հարաբերություններ:

Դեղագիրք (ֆարմակոպեա) - դեղագրքային հոդվածների, դեղերի որակի վերլուծության, հսկման եղանակների և այլ չափորոշիչ պահանջների ժողովածու: ԴԳ-ը օրենքի ուժ ունի տվյալ երկրում: Եթե երկիրը չունի Պետական դեղագիրք (ՊԴ), ապա ԱՆ առաջարկով կառավարությունը որևէ երկրի ֆարմակոպեային օրենքի ուժ է տալիս այդ երկրի ներսում: ՀՀ-ում օրենքի ուժ ունեն եվրոպական (EP), բրիտանական (BP), ամերիկյան (USP), ԽՍՀՄ-ի (X, XI), գերմանական հոմեոպատիկ ֆարմակոպեաները:

Դեղագործ - դեղագործական միջնակարգ մասնագիտական կրթություն ունեցող անձ:

Դեղագրություն - դեղի հաստատուն բաղադրակազմի ու դեղաձևի նկարագրություն, որում ակտիվ և օժանդակ բաղադրամասերը թվարկված են

դեղի նպատակային ազդեցության կարևորության հաջորդականությամբ և դեղի պատրաստման համար անհրաժեշտ քանակներով:

Դեղագրքային հոդված (ԴՀ) – դեղի չափորոշիչ փաստաթուղթ, որը ներառում է դեղի որակի ցուցանիշները և հսկման եղանակները: Հետագայում մտնում է նոր հրատարակվող Պետական դեղագրքի մեջ:

Դեղահումք - դեղանյութ ստանալու բուսական, կենդանական, հանքային, համադրական, կենսատեխնոլոգիական ծագում ունեցող նյութեր:

Դեղաձև - օժանդակ նյութերով կամ առանց դրանց, կիրառման համար հարմար, որոշակի ձևի (պինդ, հեղուկ, փափուկ) և բուժական արդյունք ապահովող դեղ: Հայտնի են հետևյալ դեղաձևերը՝ դեղահատ (òàáëåòêà), դեղապատիճ (êàïñóëà), դեղափոշի, գրանուլ, դրաժե, քսուք (ìàçü), նրբաքսուք (êðåì), ցողացիր (àýðîçîëü), դեղամոմիկ (ñâå÷à, ñóïïîçèòîðèÿ), ոգեթուրմ (íàñòîéêà), թուրմ (íàñòîé), հանուկ (ýêñòðàêò), լուծամզվածք (âûòÿæêà), դոնդող (ãåëü), հեղուկաքսուք (ëèíèìåíò), բալասան (áàëüçàì), ցանափոշի (ïðèñûïêà), նրբափոշի (ïóäðà), սպեղանի (ïëàñòûðü), պաստեղ (ïàñòèëêà), կիթ (ýìóëüñèÿ), կախույթ կամ դեղակախույթ (ñóñïåíçèÿ), ներարկման հեղուկ և պինդ դեղաձևեր, հավաքանի (ñáîðû):

Դեղային քաղաքականություն - պետության առողջապահական քաղաքականության բաղկացուցիչ մաս, որի նպատակը բնակչությանն անվտանգ, արդյունավետ, որակյալ և մատչելի դեղերով ապահովումն է:

Դեղանյութ (նախանյութ, հիմնանյութ, substantia) – հաստատված դեղաբանական ակտիվությամբ օժտված, բնական, համադրված, կենսատեխնոլոգիական ծագում ունեցող նյութ, որն օգտագործվում է դեղերի պատրաստման և արտադրության համար:

Դեղաչափ - դեղի մեջ հաստատված քանակով ակտիվ բաղադրամասերի պարունակություն՝ արտահայտված յուրաքանչյուր դեղաձևի համար սահմանված չափի միավորներով:

Դեղատոմս - դեղագետին ուղղված բժշկի գրավոր դիմումը դեղի բաղադրության, պատրաստման և բացթողման վերաբերյալ՝ դեղի օգտագործման եղանակի ցուցումներով:

Դեղատուն - առողջապահական կազմակերպություն, որը դեղերի օրենքի պահանջներին համապատասխան իրականացնում է դեղերի, բժշկական նշանակության և հարակից այլ առարկաների հայթհայթում, մանրածախ իրացում, բնակչության շրջանում տեղեկատվական ու խորհրդատվական գործունեություն, առողջ ապրելակերպի քարոզչություն, դեղերի որակի

ներդեղատնային հսկում, ինչպես նաև համապատասխան արտոնագրի առկայության դեպքում՝ դեղերի պատրաստում:

Դեղերի արտադրություն - դեղերի սերիական արտադրություն արդյունաբերական ձեռնարկություններում սինթեզի, կիսասինթեզի, էքստրակցիայի, մաքրման, լուծելու, խառնելու, հաբեր ստանալու, մանրակշռման եղանակներով՝ հաստատված ստանդարտներին և ֆարմակոպեական հոդվածներին համապատասխան:

Դեղերի մասին օրենքը – կարգավորում է ՀՀ-ում դեղերի շրջանառության հետ կապված հարաբերությունները՝ հանրապետության բնակչությանն անվտանգ, արդյունավետ և որակյալ դեղերով ապահովելու նպատակով, ինչպես նաև սահմանում է ՀՀ պետական կառավարման մարմինների ու կազմակերպությունների լիազորություններն այդ ոլորտում:

Դեղի անվտանգություն – առողջությանը վնասելու հնարավոր անթույլատրելի ռիսկի բացակայություն:

Դեղի առևտրային անուն - արտադրողի կողմից դեղին տրված անուն, որը կարող է արտոնագրվել արտադրողի կողմից՝ այն կիրառելու բացառիկ իրավունք պաշտպանելու նպատակով:

Դեղի արդյունավետություն - դեղի դրական ազդեցության դրսևորման աստիճանի բնութագիր:

Դեղի որակ - դեղի ցուցանիշների համապատասխանությունը Պետական դեղագրքի կամ այլ չափորոշիչ տեխնիկական փաստաթղթերի պահանջներին:

Թմրաբեր բուժամիջոցներ – Միացյալ Ազգերի Կազմակերպության (ՄԱԿ) 1961թ. Թմրաբեր միջոցների մասին միասնական կոնվենցիայի ցանկերում ընդգրկված, ինչպես նաև ՀՀ օրենսդրությամբ դրանց շարքին դասված նյութեր, դեղեր, բույսեր:

Կեղծ դեղ - դեղ, երբ կանխամտածված և խաբեությամբ մակնիշավորված է դեղի իսկության, քանակական պարունակության կամ արտադրողի մասին ոչ ճիշտ տեղեկատվությամբ : Կեղծ դեղերը շրջանառվում են տվյալ երկրի օրենսդրության պահանջների խախտումներով: Դրանց շարքին են պատկանում ժամկետանց դեղերը, քանի որ դրանց որակը չի համապատասխանում ֆարմակոպեայի պահանջներին: Այդ շարքին են դասվում նաև չգրանցված դեղերը, որոնց որակը և կիրառման նպատակահարմարությունը պետական գրանցող օրգանը՝ ՀՀ Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձարկումների գիտական կենտրոնը չի երաշխավորել:

Կենսաակտիվ հավելում – մեկ կամ մի քանի անհրաժեշտ սննդային բաղադրամասեր՝ վիտամիններ, հանքանյութեր, սպիտակուցներ, ամինաթթուներ, ֆերմենտներ, օրգանական հյուսվածքներ, բույսեր, նյութափոխանակության արգասիքներ, խտանյութեր և (կամ) դրանց համակցություններ պարունակող, առողջությունը ամրապնդելու, հիվանդագին գործոնների նկատմամբ օրգանիզմի դիմադրողականությունը և կյանքի որակը բարձրացնելու համար որոշակի դեղաձևով և չափաբաժիններով ներքին ընդունման արտադրանք:

Կլինիկական փորձարկումներ - դեղի անվտանգությունն ու արդյունավետությունը հաստատելու և նպատակահարմար կիրառումն ապահովելու նպատակով մարդու օրգանիզմի վրա դեղի ազդեցության ուսումնասիրություն:

Հականեխիչ - վարակիչ և մակաբուծային հիվանդությունների հարուցիչները, ինչպես նաև դրանց փոխանցիչները ոչնչացնող և մաշկածածկույթի վերամշակման համար կիրառվող քիմիական նյութեր:

Հիմնական դեղեր (ՀԴ) - ապահովում են տվյալ երկրում առավել տարածված հիվանդությունների և առողջությանը սպառնացող վիճակների կանխարգելումը և բուժումը: ՀԴ-ը ցանկացած պահի ՀՀ-ում պետք է առկա լինեն բավարար քանակով, համապատասխան դեղաչափերով և դեղաձևերով: ՀԴ-ի ցանկը պարբերաբար հաստատում է պետական կառավարման լիազորված մարմինը:

Հոգեմետ դեղեր – ՄԱԿ-ի 1971թ. Հոգեմետ նյութերի մասին կոնվենցիայի ցանկերում ընդգրկված, ինչպես նաև ՀՀ օրենսդրությամբ դրանց շարքին դասված նյութեր, դեղեր:

Հոմեոպատիկ միջոցներ - դեղեր, որոնք կիրառվում են հոմեոպատիայի օրենքների համաձայն, համապատասխան դեղաչափերով և ներառնված են Պետական դեղամատյանի հատուկ բաժնում:

Հսկվող դեղեր և դեղանյութեր – ՀՀ առողջապահության համակարգում անվանաքանակական հաշվառման ենթակա դեղեր և դեղանյութեր, որոնց ցանկը հաստատում է ՀՀ կառավարության լիազոր մարմինը:

Մանրէազերծվածություն պահանջվում է բոլոր դեղաձևերի համար, իսկ ներարկվող դեղաձևերի և ակնակաթիլների նկատմամբ պահանջն ավելի խիստ է, տես *վարակազերծվածություն*:

Միջազգային չարտոնագրված անուն (ՄՉԱ) - Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության (ԱՀԿ) կողմից դեղին տրված անուն, որը ենթակա չէ արտոնագրման:

Նախակլինիկական փորձարկումներ – լաբորատորիայում և փորձակենդանիների վրա դեղաբանական ակտիվ նյութի ֆիզիկական, քիմիական, դեղագործական, կենսաբանական, մանրէաբանական, դեղաբանական, թունաբանական, պաթոֆիզիոլոգիական և այլ հետազոտությունների իրականացում:

Նոր (օրիգինալ) դեղ - արտադրողի կողմից արտոնագրված նորաստեղծ դեղ, որի անունը և արտադրությունը *մայր* ֆիրմայի բացառիկ արտոնագրային իրավունքն է: Արտոնագրության ժամկետը լրանալուց հետո ֆիրման արտադրության իրավունքը վաճառում է այլ արտադրողների, որից հետո դեղն անցնում է *վերարտադրված* (ջեներիկ) դեղերի շարքը, և, որպես կանոն, բավական էժանանում է՝ արտադրողների միջև գործող մրցակցության պատճառով: Ահա թե ինչու ՀԴ-ի ցուցակում ընդգրկվում են միայն վերարտադրված՝ ֆինանսապես մատչելի դեղերը:

Պետական գրանցամատյան – ՀՀ-ում պետական գրանցում ստացած դեղերի ցանկ:

Պիտանիության ժամկետ – հատուկ ուսումնասիրություններով որոշված ժամանակահատված, որի ընթացքում դեղագրքային պայմանները պահպանելու դեպքում դեղի որակի չափանիշները փոխվում են թույլատրելի սահմաններում:

Ժամկետանց դեղերի առաջացման ու կուտակման պատճառը պահանջարկի ոչ ճշգրիտ հաշվարկն է, մարդասիրական օգնության ճանապարհով հանրապետություն թափանցաց կարճաժամկետ դեղերն են, որոնք չեն հասցնում յուրացվել և ժամկետանց դեղերի պարբերաբար ոչնչացման համակարգի բացակայությունն է: Ժամկետանց դեղերը հսկայական տարածքներ են զբաղեցնում: Դրանք բնական կամ սինթետիկ ծագում ունեցող քիմիական նյութեր են, որոնք կարող են ենթարկվել բազմապիսի փոխարկումների, առաջացնելով անհայտ հատկություններով նյութեր: Հետևաբար դրանց կիրառումից պետք է զգուշանալ, դրանք պոտենցիալ վտանգ են ներկայացնում հասարակության համար: Ժամկետանց դեղերը պետք է ոչնչացնել, սակայն ծանր են նաև դրանց սխալ ոչնչացման հետևանքները: Ժամկետանց դեղերը դասվում են վտանգավոր թափոնների շարքին: Դեղագետները պետք է ձգտեն փոխել հասարակության վերաբերմունքը ժամկետանց դեղերի նկատմամբ:

Ժամկետանց դեղերի անվտանգ ոչնչացման կարգի հիմքում ընկած են ԱՀԿ-ի հանձնարարականները: Զարգացած երկրներում այդ դեղերը ոչնչացնում են բարձր ջերմաստիճան (մոտ 1500^0C) ապահովող էլեկտրական վառարաններում, որի դեպքում յուրաքանչյուր 1կգ-ի ոչնչացման ծախսը

հասնում է մինչև 4,5 ամերիկյան դոլարի: Զարգացող երկրների համար առաջարկվում են ավելի էժան եղանակներ՝ վերադարձնել նվիրատուին, թաղել, պատիճավորել, չեզոքացնել, որոշակի հարաբերությամբ խառնել կեղտաջրերի հետ:

<u>Վարակազերծվածություն (стерильность)</u> – մանրէների իսպառ բացակա-յություն: Դա պարտադիր պահանջ է բոլոր ներարկվող դեղաձևերի, ակնակա-թիլների և այլ դեղաձևերի համար, եթե այդ մասին ՉՎՓ-ում կան համապատասխան ցուցումներ:

<u>Վերարտադրված (ջեներիկ) դեղ</u> – իր ազդեցությամբ նոր (օրիգինալ) դեղին համարժեք, նույն բաղադրությամբ, նույն դեղաչափով ու դեղաձևով արտադրված դեղ, որը շրջանառության մեջ է դրվում օրիգինալ դեղի արտոնագրային իրավունքի ժամկետը լրանալուց հետո:

<u>Օժանդակ բաղադրամասեր (ՕԲ</u>): Սրանք զուրկ են դեղաբանական ակտիվությունից, սակայն դեղաձևերի անհրաժեշտ տարրերն են, ապահովում են դրանց կայունությունը և անմիջականորեն ազդում են հիմնական բաղադրամասի ակտիվության դրսևորման վրա: ՕԲ-ը ապահովում են դեղի տեղափոխումը ազդման վայր, ֆիզիկական ու քիմիական կայունությունը, անհրաժեշտ փխրունությունը, լուծելիությունը: ՕԲ-ը դասակարգվում են ըստ բուսական (օսլա, շաքար, ցելյուլոզա), կենդանական (ժելատին, լակտոզա), հանքային (կալցիումի ֆոսֆատ), սինթետիկ (պոլիէթիլենգլիկոլ) ծագման, սակայն հիմնականում դրանք լինում են ուղղակի և անուղղակի: Առաջինները նկարագրված են ֆարմակոպեաներում կամ պետական օրգանների կողմից հաստատված այլ աղբյուրներում: Երկրորդները արտադրողների սեփական մշակումներն են, ըստ պետական օրգանների կողմից հաստատված ու բժշկության մեջ կիրառվելու թույլտվություն ունեցող նյութերի ցանկի: Դասակարգման ժամանակ ուղղակի ՕԲ-ի համար նշվում են դրանց թույլատրելի քանակները տարբեր դեղաձևերի մեջ որպես՝ թաղանթապատման, հակամանրէային միջոցներ, հակաօքսիդանտներ, լցանյութեր, բուրմունք հաղորդողներ, քաղցրացնողներ, ներկեր, կապող նյութեր, փխրեցնողներ, լուծող ու ջրիկացնող նյութեր, ադսորբենտներ, մակերևույթային ակտիվ նյութեր և այլն: Բոլոր ՕԲ-ը դեղերի նման պետք է ենթարկվեն կլինիկական փորձարկման: Դրանց կիրառումը պետք է հիմնավորվի: Դրանք պետք է համատեղելի լինեն տվյալ լուծիչների ու համակարգերի հետ, օժտված լինեն ակտիվ նյութը կապելու և արձակելու հատկությամբ, ենթարկվեն վարակազերծման և այլն: Այս բոլոր հարցերը պարզելուց հետո միայն քիմիկոսները կարող են ուղղումներ

մտցնել դեղի "կառուցվածքում": ՕԲ-ի հաջող ընտրությունը մեծացնում է դեղի կենսաբանական մատչելիությունը, ինչպես նաև դեղի անվտանգությունը: Ինակտիվ բաղադրամասից այն վերածվում է ակտիվի և հեշտացնում բուժումը, ախտորոշումը:

Մագնեզիումի ստեարատը կիրառվում է դեղահատերում և պինդ դեղապատիճներում: Այն փխրունացնում է դեղը, բարելավում լուծելիությունը, նպաստում դրա տարածմանը օրգանիզմում:

Որպես հակաօքսիդանտներ կիրառվում են ծծմբի միացությունները՝ օքսիդը, նատրիումի ու կալիումի սուլֆիտներն ու բիսուլֆիտները: 1986թ. ամերիկյան Սննդի ու դեղերի գործակալությունը (FDA) ստացավ 250 ահազանգ դրանց վտանգավորության մասին: Ցանկացած դեղաձևով կիրառելիս (հատկապես օրալ) երեխաների մեջ նկատվում էր խռպոտություն, շնչարգելություն:

Բենզալկոնիումի քլորիդը կիրառվում է որպես մանրէասպան պահածոյացնող (կոնսերվանտ) միջոց, որը նույնպես զերծ չէ վտանգավոր ազդեցությունից: Այն առաջացնում է հազով ուղեկցվող բրոնխասպազմ:

Պրոպիլեն գլիկոլը կիրառվում է որպես լուծիչ՝ օրալ և ներարկվող դեղաձևերում: Դրա մեծ խտությունը (3 գ/օրական) մուլտիվիտամինների ներարկվող դեղաձևերում հանգեցնում է կաթնային ացիդոզի, քանզի օրգանիզմում այն վերածվում է կաթնաթթվի: Արագ ներարկումը կարող է առաջացնել հեմոլիզ, ռիթմախանգարում, դեպրեսիա և այլն:

Ի տարբերություն ակտիվ նյութերի, ՕԲ-ը հաճախ են ենթարկվում փոփոխման արտադրանքը էժանացնելու նպատակով: Յուրաքանչյուր պետություն հաստատում է երկրի ներսում թույլատրված ՕԲ-ի ազգային ցուցակը:

Բնական ու սինթետիկ ՕԲ-ի առատությունն ու էժանությունը նպաստում են դրանց խելամիտ ընտրությանը տարբեր դեղաձևերի, հատկապես մանկական, արյան փոխարինիչների, սննդային հավելումների, դիմահարդարման միջոցների ստեղծման համար:

Բնակչության դեղային ապահովումն իրականացնում են դեղատները: Դեղերի մեծ մասը դեղատնից բաց է թողնվում դեղատոմսով, բացառությամբ ՀՀ ԱՆ կողմից հաստատված ***«Առանց դեղատոմսի բաց թողնվող դեղերի ու բժշկական նշանակության առարկաների ցուցակում»*** ներառնված դեղերի:

ՀՀ ԱՆ կողմից թմրադեղերի, ուժեղ ազդող և թունավոր նյութերի շարքին դասված դեղերը բաց են թողնվում միայն հաստատված ձևի հատուկ դեղատոմսով:

Հիվանդն իրավունք ունի ամբողջական տեղեկություններ ստանալ նշանակված դեղի ազդեցության, հնարավոր կողմնակի երևույթների, տարբեր դեղերի փոխազդեցության մասին և իմանալ դեղի օգտագործման պայմանները: Դեղագետը (պրովիզոր) պարտավոր է դեղը բաց թողնելիս հիվանդին բացատրել դրա օգտագործման և պահման կարգը:

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. À.Ï. Àðçàìàñöåâ, Ï.Ë. Ñåíîâ, Ñòàíäàðòíûå îðàçöû ëåêàðñòâåííûõ âåùåñòâ, Ìîñêâà, "Ìåäèöèíà", 1978 ã.

2. Â.Ã. Áåëèêîâ. "Ôàðìàöåâòè÷åñêàÿ õèìèÿ", Ìîñêâà, "Âûñøàÿ øêîëà", 1985ã.

3. Ê.Ì. Ëàêèí, Þ.Ô Êðûëîâ. "Áèîòðàíñôîðìàöèÿ ëåêàðñòâåííûõ âåùåñòâ", Ìîñêâà, "Ìåäèöèíà", 1981 ã.

4. Ì.Ä. Ìàøêîâñêèé. "Ëåêàðñòâåííûå ñðåäñòâà", 1, 2 ò., Ìîñêâà, "Ìåäèöèíà", 1984 ã.

5. Ã.À. Ìåëåíòüåâà. "Ôàðìàöåâòè÷åñêàÿ õèìèÿ", 1, 2 ò., Ìîñêâà, "Ìåäèöèíà", 1981 ã.

6. À.Á. Ðîçåíáëèò * Â.Å. Ãîëåíäåð. "Ëîãèêî - êîìáèíàòîðíûå ìåòîäû â êîíñòðóèðîâàíèè ëåêàðñòâ", Ðèãà, "Çèíàòíå", 1983 ã.

7. Ռ. Հ. Հակոբյան «Դեղերի անհամատեղելիությունը» Երևան «Վահան» 1992թ.

8. ԽՍՀՄ Պետական ֆարմակոպեա 9, 10, 11-րդ հրատարակություններ:

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Նախաբան	3

Ի ՄԱՍ
Դեղագիտական քիմիայի տեսական հիմունքները
Գլուխ 1. Դեղագիտական քիմիայի զարգացումը և խնդիրները

1.1	Դեղագիտական քիմիայի առարկան և բովանդակությունը	5
1.2	Դեղաքիմիայի կապը մյուս գիտությունների հետ	6
1.3	Դեղաքիմիայի զարգացման համառոտ պատմական ակնարկ	7
1.4	Դեղագիտության զարգացումը Հայաստանում	10
1.5	Դեղաքիմիայի ժամանակակից խնդիրներն ու հեռանկարները	16
	1.5.1. Նոր բուժամիջոցների ստեղծում և հետազոտում	16
	1.5.2. Դեղագործական և կենսադեղագործական վերլուծման եղանակների մշակումը	17
1.6	Դեղերի դասակարգման սկզբունքները	19

Գլուխ 2. Դեղանյութերի ստեղծման հիմնական ուղղություններն ու հեռանկարները

2.1	Մոլեկուլի կառուցվածքի և օրգանիզմի վրա թողած ազդեցության պայմանավորվածությունը	20
2.2	Դեղանյութերի ստերեոիզոմերիայի նշանակությունը	28
2.3	Դեղաբանական ազդեցության կապը դեղանյութերի ֆիզիկական և քիմիական հատկություններից	34
2.4	Դեղերի պատահական և նպատակասլաց որոնումը	37
2.5	Դեղերի հորինման հաշվողական եղանակները	39
2.6	Դեղանյութերի ստացման հիմնական փուլերը	39
2.6	**Պլացեբո*	45
2.7	ԷՀՄ-ի օգտագործումը դեղերի ստեղծման համար	47

Գլուխ 3. Դեղանյութերի ստացումն ու ուսումնասիրումը

3.1	Դեղանյութերի ստացման աղբյուրները	48
3.2	Դեղերի համադրության համար կիրառվող քիմիական ռեակցիաների հիմնական տիպերը	50
	3.2.1. Տեղակալման ռեակցիաներ	51
	3.2.2. Տեղակալիչների փոխանակման ռեակցիաներ	55
	3.2.3. Վերականգնման և օքսիդացման ռեակցիաներ	62
3.3	Օրգանական դեղանյութերի կառույցի հաստատման ժամանակակից եղանակները	63
	3.3.1. Անջատման և մաքրման եղանակներ	64
	3.3.2. Ֆիզիկական հատկությունների և տարրային բաղադրության սահմանումը	67
	3.3.3. Քիմիական կառույցի բացահայտման եղանակներ *3.3.3.1. Ֆունկցիոնալ վերլուծություն 70* *Հոֆմանյան, բրաունյան ճեղքումներ 79* *3.3.3.2. Մոլեկուլի կառույցի հաստատման ֆիզիկա-քիմիական եղանակները 80* *ՈՒՄ-, ԻԿ- և այլ սպեկտրաչափություն 80* *Մասս-սպեկտրոսկոպիա 83* *3.3.4. Նյութի կառույցի հաստատումը 85*	70

Գլուխ 4. Բուժամիջոցների որակի վերահսկողության Պետական համակարգի կառուցվածքը ՀՀ-ում

4.1	ՀՀ ԱՆ առընթեր Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոնը (ԴԲՏՓԿ)	86
	4.1.1. ՉՎՓ-ի մշակման կարգը և բովանդակությունը	88
4.2	Վերլուծության դերը նոր դեղերի ստեղծման գործում	91
4.3	Դեղերի ստանդարտացումը	92
4.4	Պետական դեղագիրք (ֆարմակոպեա)	96
4.5	Միջազգային դեղագիրք	96
4.6	Ազգային և տարածքաշրջանային դեղագրքեր	97
4.7	Կոմպենդիում մեդիկամենտորում	97
4.8	Դեղերի որակի ստուգումը վերահսկող-վերլուծական լաբորատորիաներում	98
4.9	Դեղերի որակի ստուգումը դեղատներում	99

Գլուխ 5. Դեղագործական վերլուծության ժամանակակից եղանակները

5.1	Դեղվերլուծության յուրահատկությունները	100
5.2	Դեղանյութերի ճանաչման ընդհանուր սկզբունքները	101
	5.2.1. Դեղերի վերլուծման ֆիզիկական եղանակները	101
	5.2.2. Դեղերի իսկության որոշման քիմիական եղանակները	103
5.3	Դեղերի որակի փորձարկումները	111
	5.3.1. Դեղերի անորակության պատճառները	111
	5.3.2. Որակի նկատմամբ ընդհանուր պահանջները	111
5.4	Դեղանյութերի քանակական որոշման հիմնական եղանակները (քիմիական, ֆիզիկա-քիմիական)	116

Գլուխ 6. Դեղաձևերի որակի գնահատման ընդհանուր սկզբունքները

6.1	Դեղաձևերի դասակարգումը և վերլուծման յուրահատկությունները	138
6.2	Միաբաղադրիչ դեղաձևերի ֆարմակոպեական վերլուծումը	139
6.3	Բազմաբաղադրիչ դեղախառնուրդների տիտրաչափական վերլուծությունը	142
6.4	Բաղադրամասերի քանակական վերլուծումը նախնական բաժանումից հետո	144
6.5	Բազմաբաղադրիչ դեղախառնուրդների վերլուծման ֆիզիկա-քիմիական եղանակները	146
	6.5.1. Բազմաբաղադրիչ խառնուրդների վերլուծման ֆիզիկա-քիմիական եղանակները	146
	6.5.2. Խառնուրդների քանակական որոշումը բաղադրամասերի նախնական բաժանումից հետո	149
6.6	Դեղաձևերի “շտապ-վերլուծություն” (էքսպրես-անալիզ) Որակական և քանակական անալիզ	151

Գլուխ 7. Դեղերի կայունությունն ու պահման ժամկետը

7.1	Կայունությունը որպես դեղի որակի կարևոր չափանիշ	153
7.2.	Դեղի պահման ընթացքում տեղի ունեցող ֆիզիկական ու	155

	քիմիական երևույթները	
7.3	Ստացման, պահման և փոխադրման պայմանների ազդեցությունը դեղերի կայունության վրա	161
7.4	Դեղերի պիտանիության ժամկետները	163
7.5	Փաթեթանյութի ազդեցությունը դեղի կայունության վրա	165
7.6	Դեղանյութերի քայքայման պրոցեսների ուսումնասիրումը դեղերի պահման ընթացքում	166
7.7	Դեղերի պիտանիության ժամկետի որոշման արագացված եղանակները	167
7.8	Դեղերի կայունացման ուղիները	168

Գլուխ 8. Դեղվելուծությունը կենսադեղագործությունում և ֆարմակակինետիկայում

8.1	Ընդհանուր տեղեկություններ կենսադեղագործության և ֆարմակակինետիկայի մասին	171
8.2	Կենսադեղագործական գործոնները	172
8.3	Ֆարմակակինետիկական հետազոտություններ և դեղերի կենսաբանական մատչելիության սահմանումը	174
8.4	Կենսադեղագործական վերլուծության հիմնական խնդիրները և յուրահատկությունները	179
8.5	Դեղանյութերի մետաբոլիզմը	181
8.6	Կենսադեղագործական վերլուծություն	186

II ՄԱՍ
Անօրգանական դեղապատրաստուկներ
Գլուխ 9. Տարրերի պարբերական համակարգի VII խումբը

9.1	Հալոգենային դեղապատրաստուկներ	189
9.2	Հալոգենիդներ	192

Գլուխ 10. Տարրերի պարբերական համակարգի VI խումբը

10.1	Թթվածին	195
10.2	Ջուր	196
10.3	Պերօքսիդներ	196

Գլուխ 11. Տարրերի պարբերական համակարգի V խումբը

11.1	Ազոտ և զառիկ (As) պարունակող դեղապատրաստուկներ	199
11.2	Բիսմութի դեղապատրաստուկները	203

Գլուխ 12. Տարրերի պարբերական համակարգի IV խումբը

12.1	Կարբոնատներ և հիդրոկարբոնատներ	205

Գլուխ 13. Տարրերի պարբերական համակարգի III խումբը

13.	Բորաթթու և նատրիումի տետրաբորատ	207

Գլուխ 14. Տարրերի պարբերական համակարգի II խումբը

14.1	Մագնեզիումի միացությունները	209
14.2	Կալցիումի միացությունները	212
14.3	Բարիումի միացությունները	213
14.4	Ցինկի դեղապատրաստուկները	215
14.5	Սնդիկի դեղապատրաստուկները	217

Գլուխ 15. Տարրերի պարբերական համակարգի I խումբը

15.1	Պղնձի միացությունները	220
15.2	Արծաթի միացությունները	221

Գլուխ 16. Տարրերի պարբերական համակարգի VIII խումբը

16.	Վերականգնված երկաթ, երկաթի (II) սուլֆատ	223

Գլուխ 17. Ռադիոակտիվ իզոտոպներով դեղապատրաստուկներ

17.1	Հասկացողություն ռադիոակտիվ դեղերի (ՌԴ) մասին	224
17.2	ՌԴ-ի ստացման և վերլուծման յուրահատկությունները	226
17.3	ՌԴ-ի փաթեթավորումը, պահումը, տեղափոխումը	228
17.4	Ֆարմակոպեական ռադիոակտիվ դեղապատրաստուկներ	228
Ամփոփում		231
Դասագրքում օգտագործված հիմնական հասկացողությունները		233
Օգտագործված գրականություն		240
Բովանդակություն		241

Պլացեբո, կենսամատչելիություն, կենսահամարժեքություն, դեղերի որակը, ստացումը, վերլուծման և կառույցի հաստատման ֆիզիկական և քիմիական եղանակները, Պետական ֆարմակոպեա, Չափորոշիչ վերլուծական փաստաթղթեր: