

Қазақстан Республикасының білім және ғылым министрлігі
«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ

Искакова Бану Шегеновна

**«Хинин алкалоиды негізінде суда ерігіш формаларды алудың синтезі және
технологиясы»**

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

мамандық 6В07201: Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Қарағанды 2021

Қазақстан Республикасының білім және ғылым министрлігі
«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ
Фармация мектебі

«Қорғауға жіберілді»
кафедра меңгерушісі
б.ғ.к., профессор

_____ Лосева И.В.

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «Хинин алкалоиды негізінде суда ерігіш формаларды алудың синтезі және технологиясы»

Мамандық 6В07201: Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Орындаған: Б.Ш. Искакова

Ғылыми жетекші:

х.ғ.к., қауымдастырылған профессор

Ж.С. Нұрмағанбетов

Қарағанды 2021

«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ
Фармация мектебі

Факультет Фармация мектебі
Мамандығы 6В07201 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

«Бекітемін»
Кафедра меңгерушісі

**Дипломдық жұмысты орындауға
тапсырма**

Студент Исакова Бану Шегеновна
IV курс, топ ТФП-4001, күндізгі оқу нысаны

1. Дипломдық жұмыстың (жобаның) тақырыбы: «Хинин алкалоиды негізінде суда ерігіш формаларды алудың синтезі және технологиясы»

Бұйрығымен бекітілген «__» __ 2020 ж. № _____

2. Студенттің аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі «__» маусым.

3. Жұмысқа бастапқы деректер (заңдар, әдеби көздер, зертханалық-өндірістік деректер)

Журналдардың келесі түрлерін қамтитын әдеби көздерді талдау:

3.1

3.2

3.3

4. Дипломдық жұмыста әзірленуге жататын сұрақтар тізбесі (жоба):

Хинин алкалоиды негізінде жаңа туындыларды синтездеу және олардың алыну жолдарының технологиялық сызбанұсқаларын құрастыру;

Хинин алкалоидының жаңа туындыларының синтезін жүргізу және ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопия мен масс-спектрометрия әдістерін қолдана отырып олардың құрылымын дәлелдеу;

5.Графикалық материалдар тізімі (сызбалар, кестелер, диаграммалар және т. б.).

1.Хинин алкалоиды негізінде жаңа туындылардың синтезделу жолдарының реакциялық теңдеулерін дайындау.

3.Хинин алкалоидының негізінде жаңа қосылыстардың алыну жолдарының технологиялық сызбасын құрастыру.

6. Негізгі ұсынылатын әдебиеттер тізімі

- 1.
- 2.
- 3.

7. Жұмыс бойынша кеңес беру (оларға қатысты жұмыс бөлімдерін көрсете отырып):

Бөлімнің, тараудың нөмірі, атауы	Ғылыми жетекші, кеңесші	Тапсырманы алу мерзімі	Тапсырма берді (қолы)	Тапсырманы қабылдады (қолы)
1. Әдеби шолу	Нұрмағанбетов Ж.С.			
2. Тәжірибелік бөлім	Нұрмағанбетов Ж.С.			
3. Нәтижелері	Нұрмағанбетов Ж.С.			
4. Қорытындылар	Нұрмағанбетов Ж.С.			

8. Дипломдық жұмысты (жобаны) орындау кестесі:

№	Жұмыс кезеңдері	Жұмыс кезеңдерін орындау мерзімдері	Ескертулер
1	Дипломдық жоба тақырыбын бекіту		
2	Дипломдық жобаны дайындау үшін материалдар жинауы		
3	Дипломдық жұмыстың (жобаның) әдеби шолуын дайындау (1-тарау)		
4	Дипломдық жұмыстың (жобаның) эксперименттік бөлімінің сипаттамасы (2-5-тарау)		
5	Дипломдық жұмыстың (жобаның) толық мәтінінің бастапқы нұсқасын аяқтау		
6	Дипломдық жұмысты		

	(жобаның) алдын-ала қорғауға ұсыну.		
7	Рецензияға дипломдық жұмысты (жобаны) ұсыну		
8	Ғылыми жетекшінің пікірі мен рецензиясы бар дипломдық жұмыстың (жобаның) соңғы нұсқасын ұсыну		
9	Дипломдық жұмысты (жобаны) қорғау		

Тапсырманың берілген күні " __ " _____

Ғылыми жетекші _____ Нұрмағанбетов Ж.С.
қолы

Тапсырманы қабылдады: студент _____
қолы

	КІРІСПЕ.....	
1	ХИНИН АЛКАЛОИДІ: ФИЗИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ХИМИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ , САПАСЫН АНЫҚТАУ, САНДЫҚ АНЫҚТАУ, ХИНИНДІ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІ	
1.1	Хинин алкалоидінің физикалық және химиялық қасиеттері	
1.2	Хинин алкалоидінің сандық және сапалық анықтау.....	
1.3	Хининді анықтау әдістері.....	
1.4	Хинин мен эйхининді бөлу әдістері.....	
1.5	Хинин эфирлерінің синтезі.....	
2	ХИНИННІҢ ЛЮМИНЕСЦЕНТТІК ҚАСИЕТТЕРІН ЗЕРТТЕУ.....	
2.1	Флуориметрия әдісімен модельдік ортада хининді анықтаудың жұмыс жағдайларын іздеу.....	
2.2	Хинин люминесценциясының кванттық шығымын есептеу.....	
2.3	Хинин люминесценциясы сигналының табиғатын зерттеу.....	
2.4	Тамақ өнімдері мен фармацевтикалық препараттар матрицасының ілеспе компоненттерінің хинин люминесценциясы сигналына кедергі келтіретін әсерін зерттеу.....	
2.5	Зерттелетін объектілерде хининді сандық анықтау әдістемесін әзірлеу.....	
2.6	Зерттелетін объектілерде хининді анықтау әдістемесінің метрологиялық сипаттамаларын бағалау.....	
3	ЭКСПЕРИМЕНТТІК БӨЛІМ.....	
	ҚОРЫТЫНДЫ.....	
	ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	
	ҚОСЫМША.....	

Кіріспе

1633 жылдан бастап хинин безгекке қарсы дәрі ретінде қолданыла бастады. Еуропалықтар хинин ағашының қабығының безгекке қарсы емдік қасиеттері туралы қалай білгені туралы көптеген әңгімелер бар. Бір нұсқа бойынша, испан сарбазы безгек ауруымен ауырған. Көлдің жағасында хинин ағашы өсіп тұрған, сол көлден су ішіп сарбаз тез жазылып кеткен. Басқа нұсқа бойынша, Перу вице - королінің әйелі чинчон графинясы безгектен хинна ағашының ұсақталған қабығымен емделді. Осыдан кейін хинна ағашының қабығы Римге жіберілді, онда ол көптеген сарбаздарды емдеді. Хинин өте ащы дәмі бар тұнбалар ретінде пайдаланылды. 1870 жылы "Швепс "компаниясы"сода" деп аталатын алғашқы газдалған сусын-тоник шығарды. Қазіргі уақытта тоникте хинин әлдеқайда аз, өйткені ол емдік мақсатта емес, дәмдік сипаттамалары үшін қолданылады [13].

Хинин қызуды төмендететін және анальгетикалық қасиеттерге ие [14]. Хинин акушерлік тәжірибеде де қолданылады [15] туу белсенділігін арттыру үшін пайдаланылады, бірақ артық дозада қолданылса түсікті тудырады [16]. Соңғы егеуқұйрыққа жүргізген зерттеулер бойынша хинин овуляцияны толығымен блоктайды және егеуқұйрық аналық безінде тотығу стрессін тудыратынын көрсетті [17].

Хинин косметика саласында да қолданылады. Шаштың түсуіне қарсы сусабындар мен бальзамдардың құрамында бар. Сондай-ақ, хинин буындар мен тері ауруларының алдын-алу үшін биологиялық белсенді заттарда кездеседі. Анальгинмен бірге хинин бас ауруына қарсы қолданылады.

Сонымен қатар, бұл алкалоид күшті ащы дәмге ие, бұл хининді түрлі тоникалық сусындарға хош иісті қоспа ретінде қолдануға себеп болды. Алайда, хинин – қауіпті зат. Қабылданған дозаға байланысты хинин жүйке жүйесін тежеп, бас ауруы мен көру қабілетінің бұзылуына әкелуі мүмкін. Хининнің артық дозасы өлімге әкелуі мүмкін (өлім дозасы шамамен 10 г).

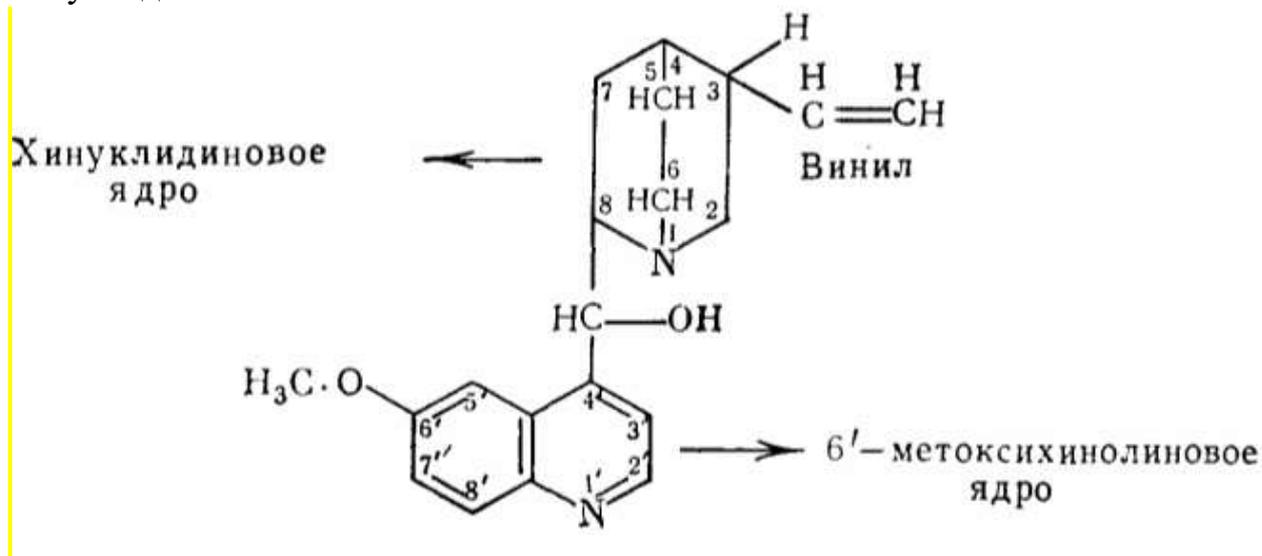
Осы себептерге байланысты, қазіргі уақытта хининді тағамдық қоспалар ретінде: тағы азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасы (FDA) қолдану 83 мг/дм³-мен шектелген АҚШ [18]; Ресейдегі Азық-түлік құрамындағы хининнің жоғарғы шегі-85 мг/дм³ СанПин; Грекия Заңына сәйкес алкогольсіз сусындардағы хининнің жоғарғы шегі 100 мг/дм³ аспауы керек [19]; Қытайда заң бойынша сусындарға хинин қосуға тыйым салынады [18-19].

ХИНИН АЛКАЛОИДИ: ФИЗИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ХИМИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ, САПАСЫН АНЫҚТАУ, САНДЫҚ АНЫҚТАУ, ХИНИНДІ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІ

Хинолин туындылары болып табылатын алкалоидтардың ішіндегі ең құндылары—Хинин ағашының қабығының алкалоидтары. Қазіргі таңда олардың саны 24-ке жетті. Олар *Cinchona Remija sem* хинна ағашының қабығынан алынған. Rubiaceae, негізінен Явада өсіріледі. Алкалоидтардың құрамы 15-20% жетеді. КСРО кезінде Кавказда хина ағашын егу жұмыстары жүргізілуде. КСРО-да өсірілетін өсімдіктің әртүрлі бөліктерінен алкалоидтардың қоспасы "кеңес хинеті" деп аталады және құрамында 4,2% хинин, 10,5% цинхонидин, 1,3% гидрохинин, 0,026% хинидин бар.[1]

Хина кортексінің алкалоидтары арасында ең маңызды орын хининге тиесілі.

Хинин құрылымы екі циклдік жүйеге негізделген-хинолин және хинуклидин:



Хининді 1816 жылы орыс ғалымы Гизе ашқан, оның таза түрінде Пеллетье мен Кавента 1820 жылы оқшауланған, 1907 жылы хинин құрылымының формуласы және оған жақын алкалоидтар анықталды. Хининнің толық синтезі 1944 жылы жүзеге асырылды.

XX ғасырда антибиотиктер ашылғанға дейін хинин мерезді емдеуде белсенді қолданылды. Мерезбен ауыратын науқастар безгекті әдейі жұқтырған. Аурумен бірге жүретін жоғары қызба мерездің емделуіне немесе жасырын кезеңге өтуіне ықпал етті. Дәрігерлер хининнің көмегімен фебрильді белгілерді қадағалады. Алайда бұл әдіс жоғары қауіптерге ие болды және жиі өлімге әкелді.[2-3]

1.1. Хинин алкалоидінің физикалық және химиялық қасиеттері

Хинин гидрохлориді-түссіз жылтыр жібектей инелер немесе иісі жоқ ақ ұсақ кристалды ұнтақ, өте ащы дәм. Ауа райы, жарықтың әсерінен сарыға айналады. Суда ериді, қайнаған суға және алкогольге оңай ериді, су тамшыларын шығарумен хлороформда ериді.

Хинин негізі-өте ащы дәмі бар ақ ұсақ кристалды ұнтақ. 3 су молекуласымен кристалданады. Хинин тригидратының балқу температурасы 57°. Сусыз негіз 177°температурада ериді.

Хинин суда аз ериді (1 : 1560), бірақ алкогольде жақсы ериді (1 :0,8), хлороформ (1 : 1,1), эфирде біршама нашар (1 : 1,9), бензолда еріту қиын. Сулы ерітінділер өте сілтілі реакцияға ие, $[\alpha]_D^{20} = -158,2^\circ$. Хинин тұз түзеді. Қазіргі уақытта олардың саны 100-ден асады.

Химиялық қасиеттері бойынша хинолин пиридинге ұқсас. Ол реакциялармен сипатталады:

- гетероатомның қатысуымен;
- электрофильді және нуклеофильді алмастыру;
- тотығу;
- қалпына келтіру.

Хининнің құрамда болуын зерттеу арнайы тапсырмалар немесе жетекші деректер кезінде жүргізіледі.[4]

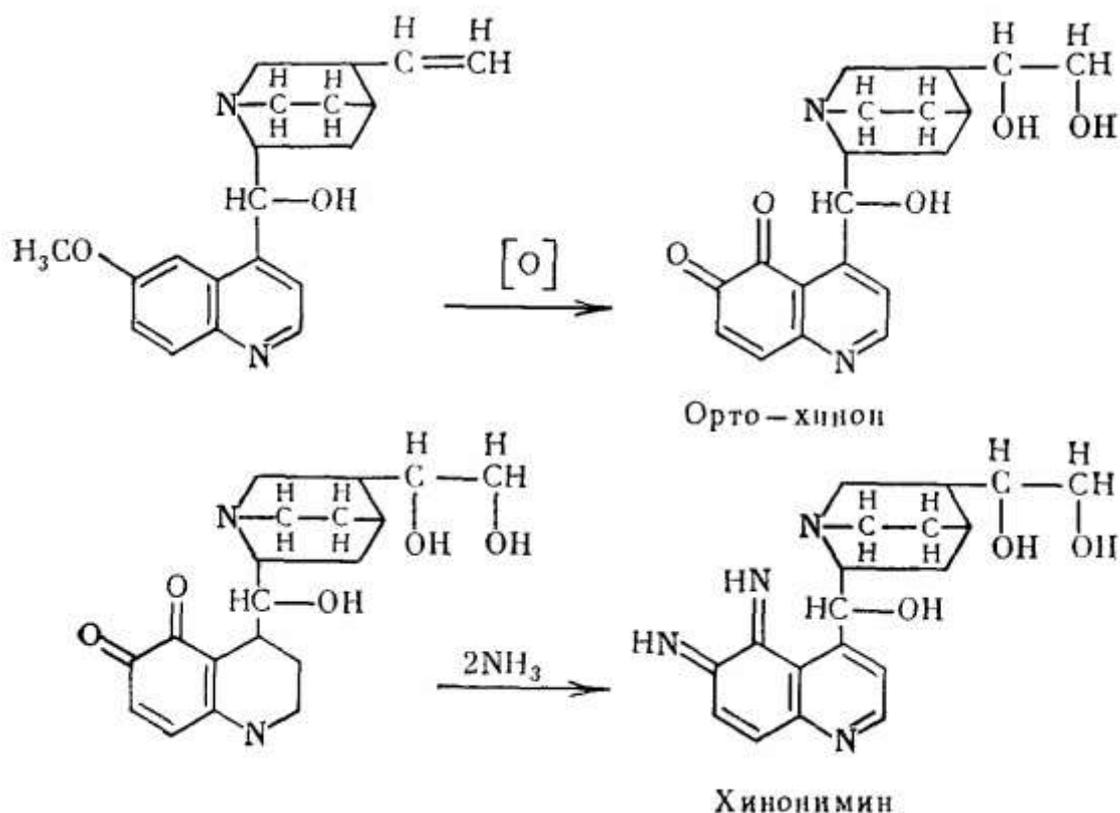
1.2. Хинин алкалоидінің сандық және сапалық анықтау.

1. Тұз қышқылының 1% ерітіндісімен қышқылданған хинин ерітінділерінен жалпыалкалоидты реактивтермен тұнба бөлінеді.

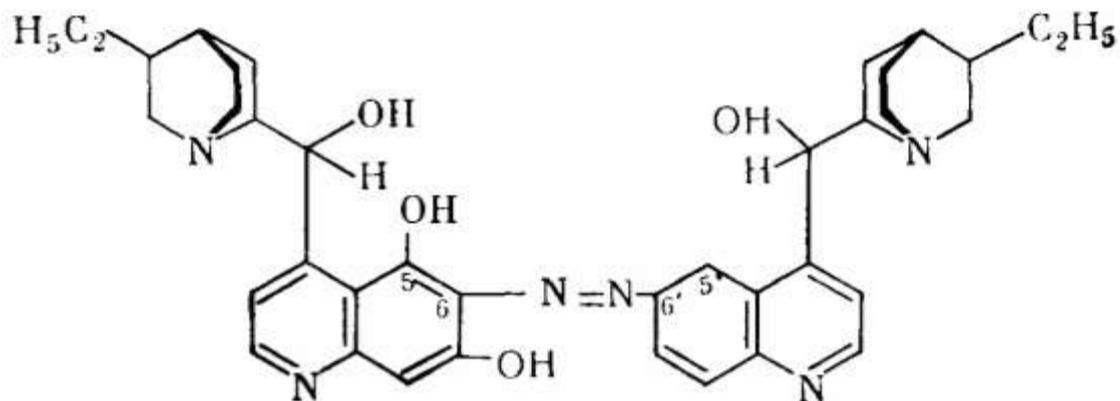
2. Хинин тұздарының, әсіресе сульфаттың тән қасиеті-оның көк түспен флуоресценция жасау қабілеті. Күкірт қышқылының ерітінділерінде 1 мл-де 0,01 мг хинин айтарлықтай жарық береді. 1 -1,5 мл 10% күкірт қышқылының көмегімен хлороформды сілті ерітіндісінен шығару бойынша қалдықты пробиркаға өткізеді. Пробирканың ішіндегісін құлаған кезде де, шағылысқан жарықта да бақылайды.

3. Таллиохин түзілу реакциясы. Қалдықты аз мөлшерде сумен арастырады(1 мл-ден аспайды). Ерітіндіге тамшылап, артық мөлшерден аулақ болу керек, аздап сары түске дейін бром суын қосады, содан кейін аммиак ерітіндісінің бірнеше тамшысын қосқанда- ашық жасыл бояу пайда болады, ол бейтарап реакция кезінде көк түске айналады, ал қышқыл қосылған кезде күлгін немесе қызыл болады. Жасыл зат - таллейохин (дигидрооксидикетоцинхонин) - хлороформмен алынады.

Реакция әрдайым оңай бола бермейді, өйткені оның нәтижесі зерттелетін заттың концентрациясына, енгізілген реактивтер мен басқа қоспалардың мөлшеріне байланысты. Артық бром суы, сондай-ақ антипирин мен пирамида реакцияға кедергі келтіреді.[5]



1967 жылдан бастап таллиохин құрылымының формуласы басқаша қарастырылды, бұл окшауланған таллиохиннің молекулалық салмағын анықтау, оны қарапайым талдау, инфрақызыл және ультракүлгін спектроскопияны қолдану арқылы зерттеу арқылы дәлелденді.



4. Зритрохинин түзілу реакциясы. Хлороформды сілтілі ерітіндіден шығарғаннан кейінгі қалдық күкірт қышқылымен аздап қышқылданған 1 мл сумен араластырылады, Бір тамшы бром суын, 10% калий ферроцианидінің бір тамшысын және сілтілік реакцияға дейін тамшылармен аммиактың сулы ерітіндісі қосылады - қызғылт түсті бояу пайда болады, ол хлороформмен еріткіш қабатына шайқалған кезде пайда болады. Бояу 1 мл ерітіндіде 0,01 мг хинин болған кезде де байқалады.

5. Хининді анықтаудың флуоресцентті әдісі. Шыныаяқтағы қалдық 4-5 мл 0,1 н күкірт қышқылының ерітіндісінде ериді. Ультракүлгін сәулелерде ашық

көк флуоресценция байқалады. $8,4 \cdot 10^{-9}$ г/мл хинин сульфатын көзбен бақылау кезіндегі реакция сезімталдығы. Қышқыл ерітіндіге 0,1 н тамшылары қосылған кезде, сілтілік ерітінді көк жарқылдың қарқындылығы әлсірейді және рН 9,0 шамасында күлгін флуоресценция пайда болады. Бұл ауысу хининнің дибазалық қосылыс ретінде ерітіндіде екі ион бар екендігімен түсіндіріледі, флюоресценцияның көк түсі екі зарядты ионға, ал күлгін - бір зарядты ионға жатады. Флуоресцентті реакциядан басқа, ерітіндінің рН өзгерген кезде бұл ауысуды нақты анықтау мүмкін емес.

Көк жарқыл толығымен сөнгенге дейін шеттерде бром суы хинин сульфатының ерітіндісіне қосылады, содан кейін лакмус сілтілік реакциясына дейін 25% аммиак ерітіндісі қосылады - хининнің тотығу өнімдерінің біріне жататын сары-жасыл жарқыл пайда болады. Реакция сезімталдығы 10^{-8} г/мл хинин сульфаты.[4]

1.2. Дәрілік шикізаттың сапасын бақылау

Хинин тұздарының түпнұсқалығы изумруд жасыл түске ие таллиохиннің пайда болуымен анықталады. Бұл реакция хинин тұздары мен оның туындылары үшін ортақ және ерекше, хинолин ядросының в позициясында-ОСНs тобы бар. Препарат бромдық сумен тотықтырылады, содан кейін аммиак ерітіндісі тамшыларға қосылады-изумруд - жасыл бояу пайда болады, яғни таллейохин пайда болады.

Хинин гидрохлоридін анықтау үшін бірнеше түрлі әдістер қолданылады:

1. 0,02 г препарат 20 мл суда ерітіледі. Бұл ерітіндінің 5 мл-ге 2-3 тамшы бром суы мен 1 мл аммиак ерітіндісі қосылады; жасыл бояу пайда болады.

2. Сол ерітіндінің 5 мл-ге 2-3 тамшы сұйылтылған күкірт қышқылы қосылады; көк флуоресценция байқалады.

3. Препарат хлоридтерге тән реакция береді (азот қышқылымен әрекеттесу, нәтижесінде "күміс айна" түрінде тұнба пайда болады).

Қышқылдық немесе сілтілік. 0,2 г препарат 10 мл жаңа қайнатылған және салқындатылған суда ерітіліп, 1 тамшы метил қызыл ерітіндісі қосылады; қызыл бояу болмауы керек. Пайда болған сары бояу 0,5 мл 0,02 н тұз қышқылының ерітіндісін қосудан қызыл түске ауысуы керек.

Сульфаттар. Сұйылтылған тұз қышқылының 1 мл қышқылдандырылған 10 мл судағы 0,2 г препарат ерітіндісі сульфаттарға арналған сынаққа төтеп беруі тиіс (препаратта 0,05% - дан артық емес).

Барий. Тұз қышқылымен сұйылтылған 10 мл судағы 0,5 г препараттың ерітіндісі сұйылтылған күкірт қышқылының бірнеше тамшысын қосқаннан кейін 2 сағат ішінде бұлтты болмауы керек.

Хин қабығының басқа алкалоидтарының шекті құрамы. 1 г препарат 30 мл суда 60° температурада 100 мл температураға төзімді шыны ыдыста ерітіледі, 0,210 г ұнтақты сусыз натрий сульфатын үнемі шайқау арқылы қосылады, кері Тоңазытқыш қосылып, толық ерігенше 1-2 минут қайнатылады. Сұйықтық үнемі араластыра отырып, 15° дейін сумен тез салқындатылады, тоңазытқышты тығынмен ауыстырады және осы температурада колбаны жиі

шайқау арқылы 30 минутқа қалдырылады. Диаметрі 8-10 см сүзгі арқылы сүзіңіз. 15° температурада алынған 5 мл сүзгіге 6,5 мл аммиак ерітіндісі қосылады (10-10, 2%), оның температурасы да 15° болуы керек. Араластыру кезінде мөлдір сұйықтық пайдалануы тиіс.

Минералды және органикалық қоспалар. 1 г препарат 7 мл қоспада толығымен ерітілуі керек, ол 2 көлемдегі хлороформ мен 1 көлемдегі абсолютті алкогольден тұрады. Ерітінді мөлдір болуы керек.

Кептіру кезінде салмақ жоғалту. Шамамен 0,5 г препарат (дәл ілулі) 50° температурада 2 сағат ішінде, содан кейін 100-105° температурада тұрақты салмаққа дейін кептіріледі. Салмақ жоғалту кемінде 8,0% және 10,0% - дан аспауы керек.

Сульфат күлі. Сульфат күлі 0,1% - дан аспауы керек.

Токсикологиялық маңызы және метаболизмі. Хининді медицинада қолдану оның плазмодияларға - безгек қоздырғыштарына қатысты ерекше уыттылығына негізделген. Жатырдың жиырылуын күшейтетін құрал ретінде хинин бірнеше рет қылмыстық улануға әкелді. Хининмен улану кезінде тыныс алу мен жүрек параличіне дейін әкеледі.

4. Сандық анықтау

Хинин препараттарының сандық құрамы оны натрий гидроксидімен тұндырғаннан кейін негіздің массасы бойынша анықталады.

Хинин гидрохлоридінің сандық анықтамасы. Шамамен 0,5 г препарат (дәл ілгіш) сыйымдылығы 100 мл бөлгіш құйғышқа салынады, 20 мл суда ерітіледі, 5 мл күйдіргіш натрий ерітіндісі қосылады және бөлінген негіз хлороформмен 1 рет 20 мл және 3 рет 10 мл шығарылады. Хлороформды экстракциялар басқа бөлгіш құйғышқа ауыстырылады, 10 мл-ден 2 рет сумен жуылады. сұйықтықты жақсылап стратификациялайды және хлороформ қабатын 1,5-2 г сусыз натрий сульфаты бар хлороформмен суланған сүзгі арқылы абайлап ағызады. Сүзгі мен натрий сульфаты 20 мл хлороформмен жуылады, оны негізгі ерітіндіге қосады. Хлороформ су ваннасында шығарылады, 2 мл абсолютті алкоголь қалдыққа қосылады, алкоголь су моншасында құрғайды. Қалдық тұрақты салмаққа дейін 100-105° температурада кептіріледі. 1,112-ге көбейтілген қалдық салмағы алынған шатырдағы $C_{20}H_{42}N_2O_2 \cdot H_2O$ санына сәйкес келеді.

Құрғақ затқа есептегенде $C_{20}H_{42}N_2O_2 \cdot HCl$ құрамы 99,0% - дан кем болмауы тиіс.

1.3. Хининді анықтау әдістері

Кез-келген аналитикалық процедурадағы негізгі кезең зерттелетін үлгілердегі қажетті заттарды анықтау болып табылады. Бүгінгі таңда тамақ өнімдері мен фармацевтикалық препараттардағы тағамдық қоспаларды (хинин және индигокармин) анықтау әдістерінің ішінде негізгілерін бөліп көрсетуге болады: хроматографиялық, спектрофотометриялық, электрохимиялық, флюориметриялық талдау әдістері және капиллярлық электрофорез.

1.3.1. Спектрофотометриялық әдіс

Спектрофотометриялық анықтау әдісі ультракүлгін (200 - 400 нм), көрінетін (400 - 760 нм) және инфрақызыл (760 нм-ден астам) спектрлік аудандардағы ерітінділердің жұтылу спектрлерін өлшеуге негізделген. Спектрофотометриялық талдаудағы тағамдық қоспалардың концентрациясы талданатын ерітіндідегі спектрдің белгілі бір бөлігіндегі оптикалық тығыздықты өлшеу арқылы анықталады.

Спектрофотометриялық талдау әдісі өте қарапайым. Сондай-ақ, синтетикалық бояғыштар мен хининді сіңірудің көрінетін аймағында зерттелетін тамақ ерітіндісіндегі заттардың көпшілігі (негізінен көмірсулар) талдау кезінде кедергі келтірмейді.

Спектрофотометриялық талдау әдісі орындау өте қарапайым. Сондай-ақ, синтетикалық бояғыштар мен хининді сіңірудің көрінетін аймағында зерттелетін тамақ ерітіндісіндегі заттардың көпшілігі (негізінен көмірсулар) талдау кезінде кедергі келтірмейді.

Бірақ спектрофотометриядақоспадағы бояғыштардың сіңіру спектрлерінің қабаттасуын ескере отырып , бір проблема бар ол бір уақытта бір үлгідегі бояғыштарды анықтау.

Тамақ өнімдеріндегі екі бояғышты анықтау кезінде алғашқы спектр туындылары қолданылады [6-7] оларды бірлесіп анықтау кезінде екінші ретті туындылар қолданылады [8]. Егер сынамада үш бояғыш болса, бірінші туынды және Спектр қатынасының алғашқы туындысынан басқа, спектрлердің екінші туындылары және спектрлердің Қос қатынасының туындылары қолданылады [9].

Егер қоспалардың бірінші және екінші туындыларының спектрлері қабаттасып, бояғыштарды талдау үшін жоғарыда аталған әдістерді қолдану мүмкін болмаса, онда химометриялық Алгоритмдер қолданылады [10].

Сусындардағы Индигокармин е132 бояғышын фотоколориметриялық анықтау бойынша жұмыстар бар [11]. Индигокармин 610 нм аймағында УК сәулесін сіңіреді [12]. Индигокарминнің спектрофотометриялық анықтамасы негізінен тамақ өнімдерінде өндіріледі [13]. Дәрілік препараттарда индигокарминді спектрофотометриялық анықтау бойынша жұмыстар іс жүзінде жоқ.

Спектрофотометриялық әдіс бояғыштарды анықтау үшін қарапайым болғанына қарамастан, хининнің хош иісті қоспасын анықтау үшін бұл әдіс сирек қолданылады.

Спектрофотометриялық әдістің дәлдігі төмен және анықталатын концентрациялардың диапазоны аз, мүмкін бұл хининнің үш сіңіру спектрінің болуына байланысты ие. Сондықтан хининді анықтаудың спектрофотометриялық әдістері негізінен детектор ретінде қолданылады [14].

Спектрофотометриялық әдіс жеке бояғыштар мен олардың қоспаларын талдау үшін кеңінен қолданылады. Хининді талдау үшін бұл әдістер аз

қолданылады. Тамақ өнімдеріндегі бояғыштардың шоғырлану аралығы 0,01-ден 60 мг/дм³-ге дейін. Өлшеу қателігі 5-9% құрайды.

Бірақ спектрофотометриялық әдіс негізінен күрделі сынама дайындауды қажет етпейтін қарапайым заттарды талдау үшін қолданылады, бұл әдіс дәрілік заттарды талдауға жарамайды.

1.3.2. Электрохимиялық әдіс

Синтетикалық тағамдық бояғыш заттар тотықтырғыш немесе тотықсыздандырғыш болатын электроактивті топтар бар. Әр бояғыштың жеке тотығу немесе тотықсыздану потенциалы бар, оларды қоспаларда да анықтауға болады. Синтетикалық тағамдық бояғыштарды анықтау үшін келесі электрохимиялық талдау әдістері сипатталған: дифференциалды импульсті полярография, адсорбциялық вольтамперометрия және потенциометрия.

Дифференциалды импульсті полярография E102, E110, E122, E124 және E129 бояғыштарын анықтау үшін [14-15] еңбектерінде сипатталған. Анықталған концентрациялардың диапазоны 5-200 мкг/дм³ құрайды. Бұл әдіс алкогольсіз сусындардағы, сироптар мен кәмпиттердегі бояғыш заттарды анықтау үшін қолданылады.

Адсорбциялық вольтамперометрия әдісі әртүрлі тамақ өнімдерінде E102, E104, E110, E120, E122, E123, E124, E127, E129 және E133 бояғыштарын анықтау үшін қолданылады [16]. Бояғыштардың анықталған концентрациясының диапазоны 5,0 - 272,4 мкг/дм³ аралығында өзгереді.

Потенциометрия әдісі сусындар мен желедегі E102, E110 және E104 бояғыштарын анықтайды [17].

Хининнің тағамдық қоспасын анықтау үшін спектрофотометриялық әдіске қарағанда электрохимиялық талдау әдісі жиі қолданылады, бірақ хинин электрохимиялық әдісімен тек сусындарда анықталады [17-18].

Электрохимиялық талдау әдістерінде әртүрлі электродтар қолданылады: сынап, шыны көміртегі, полиамингидрохлоридпен модификацияланған, көп қабатты көміртекті нанотүтікшелер, висмут, ацетилен күйесі, графен, E110 бояғышының молекулалық іздері бар полимер және фосфор вольфрам қышқылы [19].

1.3.3. Капиллярлық электрофорез

Негізінен капиллярлық электрофорез синтетикалық тағамдық бояғыштардың қоспаларын бөлу үшін қолданылады және екі нұсқада жүзеге асырылады: капиллярлық аймақтық электрофорез [20] және мицеллярлық электрокинетикалық хроматография [21].

Бұл әдіс электр өрісінің әсерінен кварц капиллярындағы компоненттерді бөлуге негізделген. Қоспалар капилляр бойымен иондық радиустың мөлшеріне байланысты әртүрлі жылдамдықпен қозғалады және әртүрлі уақытта анықтау аймағына жетеді. Сондай-ақ, осы әдісті қолдана отырып, тәттілендіргіштер мен консерванттар анықталады.

Капиллярлық электрофорез әдісі сусындардағы (алкоголь, алкогольсіз және сүт), балмұздақтағы және кондитерлік өнімдердегі бояғыштарды анықтау үшін қолданылады. Анықтау шегі капиллярлық аймақтық электрофорез үшін 0,21 - 2,42 мг/мл және мицеллярлық электрокинетикалық хроматография үшін 0,27 - 1,80 мг/дм³ өзгереді. Индигокармин капиллярлық электрофорезбен де анықталады [21-22].

Сондай-ақ, осы әдісті қолдана отырып, тәттілендіргіштер мен консерванттар анықталады. Көптеген жұмыстар хининді электрофорезбен анықтауға арналған [23-24].

Капиллярлық электрофорез әдісі сынама дайындау мен талдаудың ұзақтығы мен мұқияттылығымен, сондай-ақ тағамдық қоспаларды анықтаудың белгілі әдістерімен салыстырғанда ең төмен сезімталдығымен ерекшеленеді.

1.3.4. Хроматографиялық әдістер

Хроматографиялық талдау әдістері заттардың қозғалмайтын Сорбент бойымен сұйық фаза ағынында қозғалу кезінде бірнеше сорбция мен десорбцияға негізделген. Мұндай көп компонентті жүйелерді бөлу қоспадағы компоненттерді сорбциялаудың әртүрлі қабілеттеріне негізделген. Бояғыштарды анықтаудың негізгі хроматографиялық әдістері [25].

Қағаз хроматографиясы. Бұл әдіс қарапайым және қол жетімді, қымбат жабдықты қажет етпейді. Қағаз хроматографиясының басты артықшылығы-заттардың аз мөлшерін бөлу. Кемшілігі-қағаздың гетерогенділігі, нәтижесінде хроматографиялық аймақтардың эрозиясы пайда болады, бұл талдау ұзақтығына және еріткіштің көп тұтынылуына әкеледі. Осыған байланысты жеке жұмыстар қағаз хроматографиясына арналған [25].

Жұқа қабатты хроматография. Жұқа қабатты хроматография әдісі 4-тен 13-ке дейін синтетикалық тағамдық бояғыштарды анықтауға мүмкіндік береді [26]. Жұқа қабатты хроматографияның бірнеше нұсқалары бар: көп жағдайда кері фазалық [27] қолданылады, аз жұмыс ион-бу бөлмесіне арналған [28].

Жоғары тиімді сұйық хроматография. Жұмыстардың ең көп саны синтетикалық тағамдық бояғыштарды талдаудың хроматографиялық әдісіне арналған. Бұл әдіс қоспаны бөліп қана қоймай, Сынамадағы тағамдық бояғыштардың құрамын сапалы және сандық түрде анықтауға мүмкіндік береді.

Хинин және оның туындылары, негізінен, дәрілік препараттарда [23, 29, 30], ликерлерде [89] және тамақ өнімдерінде тиімділігі жоғары сұйық хроматографиямен анықталады [29, 31, 32, 33].

1.3.5. Флуориметриялық әдістер

Флуорометрия (флуоресценттік талдау) - бұл ультракүлгін сәулелермен сәулелену кезінде пайда болатын жарық қарқындылығын өлшеуге негізделген заттың концентрациясын анықтаудың фотометриялық әдісі. Флуоресценцияның физикалық әсері-бұл кванттың қозу жарығын сіңіру және

Жаңа энергияға бай күйге көшу. Белгілі бір уақыт аралығында зат артық энергияны флуоресценттік Жарық кванты ретінде шығарады.

Флуориметрия-сапалық және сандық талдау үшін қолданылатын жоғары сезімтал фармакопея әдісі. Сандық флуоресценттік талдау люминесценция қарқындылығы мен зерттелетін заттың концентрациясы арасындағы тәуелділікке негізделген.

Зат молекуласында карбоксил, карбонил, амидо -, нитрозо -, нитрогрупп және басқа да конъюгативті байланыстардың болуы оның люминесцентті қасиеттерінің көріну мүмкіндігін көрсетеді.

Фториметриялық әдіс фолий қышқылының, риванолдың, хинин гидрохлоридінің, хлортетрациклин гидрохлоридінің, резерпиннің, тиамин гидрохлоридінің және гидробромидтің, рибофлавиннің, көптеген металдардың (мысалы, биологиялық сұйықтықтағы магний катионы) және т. б. сапасын бақылауда қолданылады.

Флуориметрия талданатын ерітіндідегі заттардың өте аз мөлшерін сандық анықтау үшін қолданылады. Анықтау шегі 0,0001-100 мг/дм³. Анықтау қателігі 2-5%. Бұл тамақ өнімдерінде денсаулыққа зиянды және жиі қолдануға тыйым салынған синтетикалық тағамдық қоспалардың елеусіз мөлшерін анықтауға мүмкіндік береді.

Қышқыл ортада хинин қарқынды көк флуоресценцияға ие екендігі белгілі. Осыған қарамастан, сусындардағы хининді флуориметрия әдісімен анықтау бойынша бірнеше жұмыс бар [34-35]. Флуориметрия - талдаудың ең сезімтал әдісі [36] болғандықтан, хроматографияда флуориметриялық детекторлар да қолданылады. Бірақ тамақ өнімдері мен фармацевтикалық препараттардағы хининнің тікелей флуориметриялық анықтамасы перспективалы болып табылады.

Әдеби деректерді талдау көрсеткендей, ИНДИГОКАРМИН СК және тамақ өнімдері мен фармацевтикалық препараттардағы хош иісті хинин қоспасын анықтау үшін көптеген аналитикалық әдістер қолданылады. Тағамдық қоспалардың ең көп мөлшері хроматографиялық әдістермен анықталады, бірақ, өкінішке орай, бұл әдістер өте қымбат. Сондай-ақ, тағамдық қоспалардың мөлшері спектрофотометриялық әдістермен және капиллярлық электрофорезбен анықталады. Бояғыштарды талдаудың жаңа электрохимиялық әдістері пайда болады.

Дегенмен, сипатталған барлық әдістердің өзіндік артықшылықтары мен кемшіліктері бар, бұл қолданыстағы талдау әдістерін жетілдірудің ғана емес, сонымен бірге мүлдем жаңаларын әзірлеудің де өзектілігін көрсетеді.

Хининнің белгілі люминесценттік қасиеттеріне қарамастан, флуориметрия әдісімен ол тек сусындарда, барлық басқа Тамақ өнімдері мен дәрі-дәрмектерде хинин негізінен жоғары тиімді сұйық хроматографиямен анықталады. Осыған байланысты азық-түлік өнімдері мен дәрі-дәрмектерде хинин мен индигокарминді сандық анықтаудың жаңа әдістерін әзірлеу Аналитикалық химияның өзекті міндеті болып табылады.

1.4. Хинин мен эйхининді бөлу әдістері.

Эйхинин мен хининді бөлудің болжамды әдісі-эйхинин өз тұздарының Сулы ерітінділерінен суда ерімейтін, бірақ бензолда және басқа да органикалық еріткіштерде еритін эйхинин негізі ретінде сірке қышқылы натрийімен тұндырылады, ал хинин тұздарының сулы ерітінділері суда еритін және бензолда және басқа да органикалық еріткіштерде ерімейтін сірке қышқылы хининімен алмасу ыдырауымен беріледі. бұл әдістің негізіндегі реакциялар этилкарбонил тобын енгізудің әлсіреуімен, хининдегіге қарағанда эйхининнің негізгі қасиеттерімен түсіндіріледі.

Мысал 1. Хинин немесе эйхинин хлоргидраттары қоспасының 1 салмақ бөлігі судың 10 бөлігінде 70С дейін қызған кезде ериді. Ерітінді, егер ол қараңғы болса, жануар көмірінің алынған хлоргидраттарының салмағының 5%-ы өңделеді, сүзіледі және араластыру кезінде тұндырылады, 50-60С температура толық түскенге дейін сірке қышқылды натрдің қаныққан ерітіндісімен сақталады. Эйхинин мен сірке қышқылды хинин негізінің түскен тұнбасы ыстық ерітіндіден сүзіледі және тұнбаның ащы дәмі мен сірке қышқылының иісі жоғалғанша бірнеше рет ыстық сумен жуылады. Хлоргидраттар салмағының 60-70% құрайды. Салқындатылған жатыр ерітіндісінен кристалданған сірке қышқылы хининін сорғаннан кейін хинин қалдықтары аммиакпен тұндырылады. Егер тұз емес, алкалоид негіздерінің қоспасы болса, онда ол суда ериді, негізді қышқылдың көп мөлшерімен бейтараптандырады, сондықтан негіздер барлық ерітіндіге ауысады және реакция лакмусқа аздап қышқыл болады.[37]

Мысал 2. Алкалоид тұздары қоспасының белгілі бір ілмегі алынған асудан есептегенде 5% Сулы ерітіндіге ауыстырылады. Бензолдың тең мөлшері 70С дейін қыздырылған Сулы ерітіндінің белгілі бір көлеміне құйылады, ал сірке-натрий тұзының қаныққан ерітіндісін тамшылармен құйып, су мен бензол қабаттары араласады, олардың температурасы шамамен 70С құрайды. Хинин сірке қышқылы тұзы түрінде сулы ерітіндіде қалады. Сірке-натрий тұзының барлық мөлшерін құйғаннан кейін бензол қабаты Судан бөлінеді және олардың әрқайсысында алколидтер әдеттегі аналитикалық әдістермен анықталады.

Хинин мен эйхининді бөлу әдісі, хинин мен эйхинин тұздары қоспасының сулы ерітіндісі эйхининнің негізін тұндыру үшін сірке-натрий тұзымен өңделеді, содан кейін хинин тұздарын кетіру үшін ыстық сумен жуылады.[37]

Хининді анықтау әдісі

Өнертабыс фармацевтикалық аналитикалық химияға, атап айтқанда медицинада қолданылатын хининді сандық анықтау әдістеріне қатысты және оны дәріханалар мен дәріханаларда қолдануға болады.

Хлороформмен тұндырылған негізді қалпына келтіруге негізделген хининді анықтаудың белгілі әдісі, осыдан кейін хлороформды айдау және қалдықты өлшеу.

Бұл әдістің кемшілігі-оның ұзақтығы мен күрделілігі.

Техникалық мәні мен қол жеткізілген нәтижелері бойынша өнертабысқа ең жақын-талданатын үлгіні артық пикрин қышқылымен өңдеу, тұнбаны бөлу және оны ыдырату, содан кейін бөлінген пикрин қышқылын фотометриялау арқылы хининді анықтау әдісі.

Белгілі әдістің кемшілігі-бұл шамадан тыс пикрин қышқылының тұнбасы және тұрақсыз пикрин қышқылының стандартты ерітіндісі ретінде пайдалану қажеттілігімен байланысты жоғары дәлдік.

Өнертабыстың мақсаты-әдістің дәлдігін арттыру.

Қойылған мақсатқа талданған үлгіні артық пикрин қышқылымен өңдеу натрий хлоридінің қатысуымен жүзеге асырылады, артық пикрин қышқылы тұнбаны тұзды қышқыл ортада мырыш шаңымен және натрий нитритінің артық мөлшерімен бөліп, ерітіндіде анықталады, содан кейін натрий нитритінің артық мөлшерін риванолмен фотометриялық анықтайды.

Мысал 1. Шамамен 0.11 г тұз қышқылы хинині сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға салынып, 30 мл дистилденген суда ерітіледі; мұнда 2,5 г құрғақ натрий хлориді қойылып, тағы 20 мл дистилденген су қосылады. Натрий хлориді ерігеннен кейін 0,45-0,50 м концентрациядағы 10 мл пикрин қышқылының ерітіндісі қосылады. Тұнба Сулы фаза мөлдір болғанға дейін (5-7мин) ерітіндімен шайқалады және реакциялық қоспаның көлемін белгіге жеткізеді, содан кейін 5 минут ішінде қайтадан мұқият араластырылады. Әрі қарай, артық қалған пикрин қышқылының алынған ерітіндісін талдаңыз. Алынған ерітіндінің 10 мл сыйымдылығы 100 мл стаканға салынып, 1,5 мл концентрацияланған тұз және 0,5 г мырыш шаңы қосылып, араластыра отырып, 15 минутқа қалдырылады.

Алынған түссіз ерітінді сандық түрде қағаз сүзгісі арқылы сыйымдылығы 100 мл колбаға жіберіледі және сүзгі тазартылған сумен жуылады. Колбадағы ерітіндінің жалпы көлемі 40-50 мл жуғаннан кейін 5 мл 0,01 м натрий нитритінің титрленген ерітіндісі 1 мл ерітіндіге 0,00069 г натрий нитритін қосады, ерітінді 20 мин ұсталады, содан кейін тазартылған су 75 мл және 5 мл 0,3% риванол ерітіндісіне қосылады. 5 минуттан кейін ерітінді көлемін дистилденген сумен белгіге дейін жеткізеді, $L=508\text{nm}$ кезінде спектрофотометрде немесе оптикалық қабаттың қалыңдығы 1 см болатын кюветте №6 жарық сүзгісі бар ФЭК-56 фотоэлектроколориметрде араластырады және өлшейді. [37-38]

Препараттағы хинин тұз қышқылының құрамы келесі формула бойынша есептеледі:

$$x = \frac{F * (69m - 500(a - b))}{P}$$

мұндағы, А-диазоттау үшін алынған натрий нитритінің мөлшері;
b-диазоттаудан кейін калибрлеу кестесі бойынша табылған натрий нитритінің мөлшері;

F-тұз қышқылды хининге қайта есептеу факторы.

$$F = \frac{\text{Хинин тұз қышқылының молекулалық массасы}}{\text{NaNO}_2 \text{ молекулалық массасы}} = 5,75$$

P-препаратты ілу;

m-пикрин қышқылының бастапқы ерітіндісінің молярлық концентрациясы.

Пикрин қышқылының бастапқы ерітіндісінің m молярлық концентрациясы келесідей анықталады. Пикрин қышқылының бастапқы ерітіндісінің 5 мл сыйымдылығы 200 мл колбаға салынып, қалпына келтіру үшін 10 мл аликвот алынады және хининді анықтау кезінде сипатталғандай әрекет етеді. Бастапқы ерітіндінің молярлығы формула бойынша анықталады:

$$m = 29(a^1 - b^1)$$

a-диазоттау үшін алынған натрий нитритінің мөлшері;

b-диазоттаудан кейін калибрлеу кестесі бойынша табылған натрий нитратының мөлшері.

Калибрлеу кестесін құру үшін 1 мл ерітіндіде 0,00069 г NaNO₂ бар титрленген 0,01 М натрий нитриті ерітіндісінің нақты мөлшері 100 мл сыйымдылығы бар өлшеу колбаларына орналастырылады, әр колбаға 1,5 мл концентрацияланған су, 5 мл 0,3% риванол ерітіндісі құйылады және 5 минут ұсталады. қалыңдығы 1 см оптикалық қабаты бар кюветтегі №6 жарық сүзгісі бар ФЭК-56 фотоэлектроколориметрде салыстыру ерітіндісі-дистилденген су.

Мысал 2. Шамамен 0.11 г күкірт қышқылының хинині сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға салынып, 30 мл дистилденген суда ерітіледі; мұнда 2,5 г құрғақ натрий хлориді қойылып, тағы 20 мл дистилденген су қосылады. Ары қарай 1 мысалда көрсетілгендей жасалады.

$$x = \frac{F * (69m - 500(a - b))}{2P}$$

мұндағы, F-күкірт қышқылының хининге қайта есептеу факторы.

$$F = \frac{\text{Хинин күкірт қышқылының молекулалық массасы}}{\text{NaNO}_2 \text{ молекулалық массасы}} = 11,35$$

Кестеде дәрілік препараттардағы хининді анықтау нәтижелері келтірілген. Сенімділік анықтау L=0,95; t-нормаланған ауытқу коэффициенті 2,365

Дәрілік препарат	Жеке анықтамал	Кезде йсоқ	таңдам алы	Орташ а	Вариаци я	Тіке лей	Өлшен етін	Ықтимал салыстыр
------------------	----------------	------------	------------	---------	-----------	----------	------------	------------------

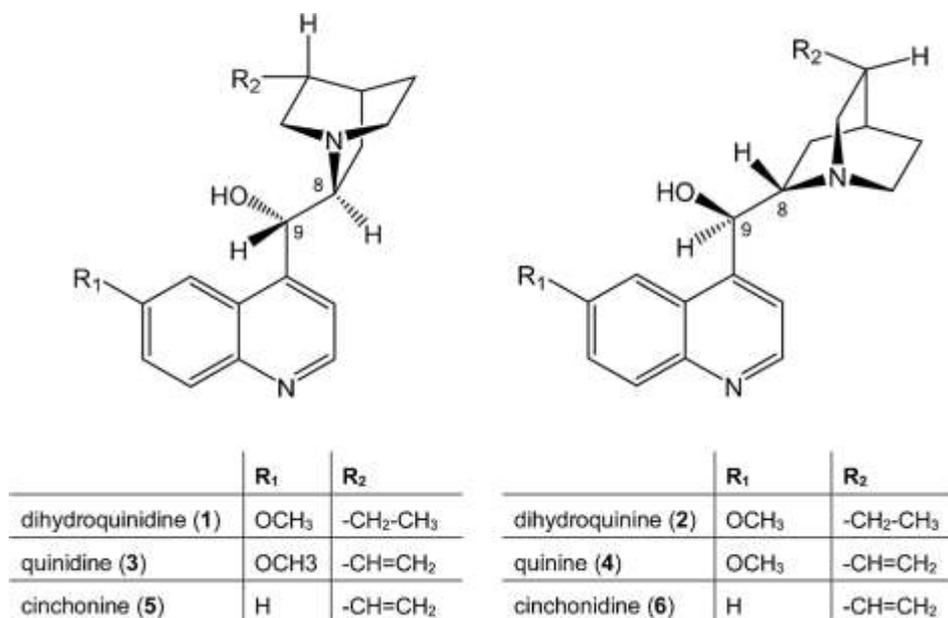
тар	ардың нәтижелері, x_1	шаманың орташа мәні, \bar{x}	стандартты ауытқулар	нәтиженің стандартты ауытқуы	коэффициенті w , %	өлшеу дәлдігі, $\hat{\epsilon}_\mu$	шаманың өлшеудің аралық мәндері, $x + \hat{\epsilon}$	малықате, $\pm \frac{\epsilon}{X} * 100\%$
Тұз қышқылының хинині	87,3 87,5 88,1 87,8 87,5 88,3 87,5 88,8	87,8	0,52	0,17	0,59	0,40	87,8	0,46
Күкірт қышқылының хинині	88,0 81,0 79,8 78,8 77,8 78,0 78,8 79,1	79,2	1,07	0,37	1,35	0,88	79,2	1,11

Аса критикалық сұйық хроматография әдісімен хинин қабығындағы негізгі алкалоидтарды сандық анықтау

Хинин қабығындағы хинолин алкалоидтары медицинада әлі де маңызды рөл атқарады, мысалы, безгекке қарсы және аритмияға қарсы дәрі-дәрмектер. Оларды бөлу үшін алғаш рет аса критикалық сұйық хроматография қолданылды. Тиісті алты туынды (дигидрохинидин, дигидрохинин, хинидин, хинин, цинхонин және цинхонидин) 7 минуттан аз уақыт ішінде ерітілуі мүмкін және олардың үшеуі шикі өсімдік сығындыларында сандық түрде анықталады. Оңтайлы стационарлық фаза acquity UPC2 Torus DEA 1,7 мкм, жылжымалы фаза-CO₂, ацетонитрил, метанол және диэтиламин болды. Әдістің валидациясы емшараның селективті, дәл (қалпына келтіру жылдамдығы 97,2% - дан 103,7% - ға дейін), дәл (тәуліктік $\leq 2,2\%$, тәулікаралық $\leq 3,0\%$) және сызықтық ($R^2 \geq 0,999$) болып табылатынын растады; 275 нм кезінде байқалған анықтау шектері әрқашан 2,5 мкг/мл-ден төмен болды. Барлық талданған үлгілерде цинхонин басым болды (1,87% -2,30%), одан кейін хинин мен цинхонидин болды. Олардың жалпы құрамы 4,75% - дан 5,20% - ға дейін ауытқыды. Бұл мәндер жарияланған мәліметтерге жақсы сәйкес келеді, сондықтан жылдамдық пен экологиялық таза болғандықтан, SFC осы маңызды табиғи өнімдерді талдауға тамаша балама болып табылады.

Стандарттар мен реагенттер

Алты алкалоид Цинхоны тазалығы $\geq 98\%$ стандарттар ретінде қол жетімді болды; олар Phytolab (Вестенбергсройт, Германия;) және Sigma Aldrich (Сент-Луис, Миссури, АҚШ;) сатып алынды. Өсімдік үлгілері (СС-2017-1 - СС-2017-4) 2017 жылы Австрияның Инсбрук дәріханаларында сатып алынды; ваучерлік үлгілер Фармация институтында, Фармакогнозияда, Инсбрук университетінде сақталады. SFC талдау үшін сығылған көмірқышқыл газы 99,995% (4,5 балл) таза болды және Мессерден (Гумпольдскирхен, Австрия) келді[39]. Осы зерттеуде пайдаланылған барлық еріткіштер мен реагенттер (метанол, ацетонитрил, диэтиламин, триметиламин, натрий гидроксиді, сірке қышқылы, аммоний ацетаты, фосфор қышқылы) аналитикалық классқа ие болды және Merck (Дармштадт, Германия) компаниясынан сатып алынды. Sartorius (Геттинген, Германия) фирмасының arium 611 суды тазарту жүйесі HPLC класындағы қажетті суды өндірді.



Сур.1. Талданатын алкалоидтардың химиялық құрылымы.

Үлгілерді дайындау

Өсімдік материалы (Cinchonae cortex Ph.Eu.) диірменде майдалап туралған және жарияланған хаттамаға сәйкес 150 мг алынған [40]. Экстракциялық еріткіш 49/1 қатынасында метанол/0,1 М NaOH қоспасы болды; үлгілер әрқайсысы 20 минут ішінде осы қоспаның 10 мл ультрадыбыспен (Bandelin Sonorex, Берлин, Германия) үш рет алынды. Әр кезеңнен кейін олар 1500g

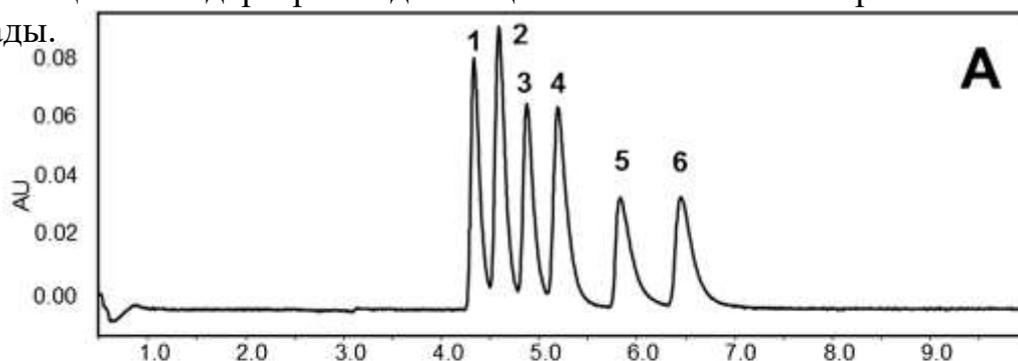
кезінде 10 минут центрифугаланды, ал мөлдір супернатант 50 мл көлемді колбаға біріктірілді, содан кейін соңғысы экстракциялық еріткішпен көлемге толтырылды. Үлгі ерітінділері тікелей талдау алдында мембраналық сүзгіден өткізілді (0,45 мкм ацетатцеллюлоза мембранасы, VWR, Вена, Австрия) және үш данада енгізілді. 4 °С температурада сақтау кезінде үлгі мен стандартты ерітінділер кем дегенде 2 апта тұрақты болады.

Аналитикалық әдіс

Барлық эксперименттер үшін конвергенция менеджері, колонна пеші, үлгілер диспетчері, екілік еріткіштер диспетчері және PDA-детекторымен жабдықталған Waters фирмасының (Милфорд, Массачусетс, АҚШ) Acquity UPC2 - SFC аспабы пайдаланылды; операциялық бағдарламалық қамтамасыз ету Empower 3 болды. Алты стандартты оңтайлы бөлу acquity UPC2 Torus DEA бағанында (3,0 100 мм, 1,7 мкм) қорғаныс сүзгісімен қорғалған Судан (critical clean; Waters) қол жеткізілді. Жылжымалы фаза 10% ацетонитрил және 90% метанол (Б) қоспасында CO₂ (А) және 0,8% диэтиламиннен тұрды. Изократиялық бөлінуге 10 минут ішінде 97,7 А/2,3 В концентрациясын ұстап тұру арқылы қол жеткізілді. енгізілген үлгінің көлемі 1 мкл болды, ал ағын, бағанның температурасы және АВРР қысымы 1,8 мл/мин, 15 ° С және 150 бар (2175 фунт) деңгейінде орнатылды. Қызығушылық қосылыстары 275 нм-де табылды. Сынама іріктегіш 10 ° С температурада ұсталған, ал метанол/2-пропанол (1:1) мен метанол қоспасы тиісінше әлсіз және күшті шаю ретінде қызмет еткен.

Әдісті әзірлеу

Алты алкалоидтың бөлінуіне айтарлықтай әсер ететін тағы бір параметр бағанның температурасы болды (сурет. 2D). Өте таңқаларлық, бұл температура төмендегенде колонкалар-ден 15 ° С-кешігу уақыты ұдайы арта түсті. Керісінше болады деп күтілуде, өйткені төменгі температурада сұйықтықтың тығыздығы жоғарылайды, бұл ұстап қалудың төмендеуіне әкеледі. Бақыланатын әсерлердің мүмкін түсіндірмесі жылжымалы фаза компоненттерінің адсорбция температурасына байланысты стационарлық фазаның полярлығының өзгеруі болуы мүмкін[41]. Көмірқышқыл газы бұдан былай критикалық күйде болмағаны анық, өйткені оның критикалық температурасы 31 ° с; алайда, субкритикалық кезеңдегі жұмыс айтарлықтай теңгерімсіздікке ие емес.- артықшылықтары және жиі сипатталған (бірақ міндетті емес) [42]. Қосымша материал ретінде әдістің жеке параметрлерінің сәйкестігін көрсететін қосымша хроматограммалар жасалады. Қызықты факт қолданылған қысымның әсерін көрсетеді (АВРР). Бұл параметр әдетте шамалы мәнге ие, бірақ қазіргі қолданыста ол ажыратымдылықты өзгертеді, әсіресе 2 және 3 қосылымдар арасында. Соңғысын АВРР 150 барымен жақсы шешуге болады.

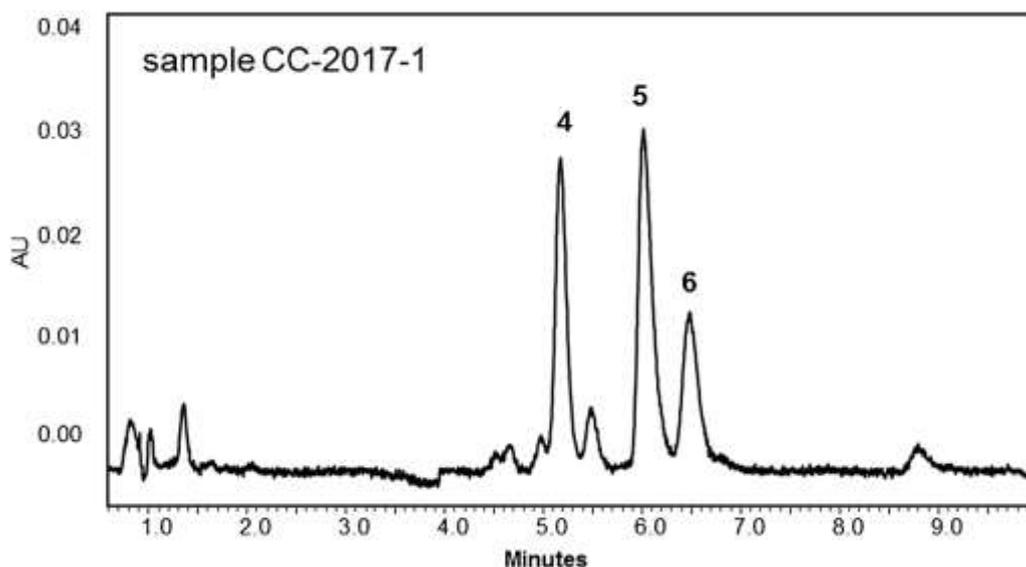


Сур. 2. Оңтайлы жағдайлар (а; бағандар: асқиты UPC2 Torus бағандары 1.7 мкм, 3.0×100 мм болуы мүмкін; жылжымалы фаза: CO₂ (А) және 0.8% диэтиламин 10% ацетонитрил және 90% метанол (Б) қоспасында; элюирлеу: изократиялық с 97.7 а/2.3 Б; үлгі көлемі: 1 мкл; ағын жылдамдығы: 1.8 мл/мин; баған температурасы: 15 °С; АВРР қысым: 150 бар; анықтау толқын ұзындығы: 275 НМ) және олардың вариациялары: модификатор ретінде тек теoh және 0,8% есірткі бақылауы (В), изократиялық элюция 2,5% в (С) және бөлу 20 °С (Д). 1-суретке сәйкес тағайындалған шың

Үлгілерді талдау

Кептірілген және ұсақталған цинхон қабығының Төрт үлгісі, барлығы Ph.Eu. сапа, сандық бағалау үшін қол жетімді болды. Оңтайлы экстракция хаттамасына келетін болсақ, gatti et al. қабылданды [43]. Ол сілтілі метанол мен ультрадыбысты қолданады және жұмсақ қолдану жағдайларына байланысты өз жұмысында soxlet экстракциясы сияқты басқаларға қарағанда өзінің артықшылығын көрсетті; байқалған сандық нәтижелер салыстырмалы болды. Біз процедураны а суретте көрсетілгендей етіп өзгерттік. 3. 1-кестеде келтірілген жалпыланған сандық нәтижелер барлық зерттелген үлгілердің ұқсас құрамы бар екенін көрсетеді. Алты стандарттың үшеуі ұстап қалу уақыты мен ультрафиолет спектрлерін салыстыру арқылы нақты анықталды; егер бұл өлшемдер орындалмаса, мысалы, шындар тым көп болды.

Типтік SFC-үлгінің хроматограммасы маңызды спектрлерді алуға арналған ерітіндіормалдар, сандық бағалау үшін тиісті сигналдар қарастырылмады. Тағайындалған қосылыстар хинин, цинхонин және цинхонидин болды, соңғысы әрқашан ең аз кездесетін алкалоид болды (0,90 -1,26%). Ең басым болып цинхонин (1,87% -2,30%) болды, содан кейін хинин 1,59% - дан 1,89% - ға дейін болды; осы эксперименттерді орындау кезінде керемет қайталану байқалды (σ_{rel} 1,55, $n = 3$). Алкалоидтардың жалпы мөлшері 4,75%-дан (CC-2017-3 үлгісі) 5,20%-ға дейін (CC-2017-2 үлгісі) өзгерді.



Сур. 3. SFC оңтайландырылған жағдайында CC-2017-1 үлгісін талдау (суретті қараңыз. 2). Шыңның мақсаты 1-суретке сәйкес келеді.

Кесте 1

Compound	CC-2017-1	CC-2017-2	CC-2017-3	CC-2017-4	quinine (4)
	1.59 (1.22)	1.89 (0.92)	1.62 (1.34)	1.76 (1.34)	
cinchonine (5)	2.30 (1.23)	2.16 (0.99)		1.87 (1.55)	2.24 (1.22)
cinchonidine (6)	0.90 (0.91)	1.15 (1.47)		1.26 (1.14)	1.05 (0.89)
-	4.79	5.20	4.75	5.05	

Қорытынды

Бұл зерттеу SFC-тің жоғары тиімділігі мен әмбебаптығының тағы бір дәлелі, әсіресе табиғи өнімдер саласында. Цинхон кортексіндегі алкалоидтарды анықтау өте қиын, өйткені мақсатты анализдер құрылымдық жағынан өте ұқсас және зерттелетін матрица көптеген биологиялық үлгілер сияқты күрделі. Байланысты сақталып отырған практикалық өзектілігі препараттың қабылданған көп рет анықтау бұл қосылыстар, негізінен пайдалана отырып, әдеттегі РП-ЖТСХ ұштастыра отырып флуоресцентной детекцией. Бұл керемет сезімталдыққа кепілдік берді; алайда, қажетті талдау уақыты 15 [44] бастап 50 мин дейін болды [43]. Осы зерттеуде, бөлу, сондай-ақ, мүмкін кем дегенде 7 мин "жасыл технологиялар" пайдалана отырып. Бұл әдісті метрикалық оңтайландырудан кейін ғана мүмкін болды, бірақ ол аяқталғаннан кейін қайталанатын, дәл және сенімді жүйе күнделікті қолдануға қол жетімді болды; әдісті тексеру бұл бағалауды растады. Талданған үлгілерде алты стандарттың үшеуін анықтауға болады. Қол жетімді құрылымдардың көмегімен цинин, цинхонин және цинхонидинді цинхон қабығының шикі сығындыларына оңай тағайындауға болады. Сандық нәтижелер жарияланған мәліметтермен жақсы салыстырылды, мысалы, с препараты үшін келесі мәндерді хабарлайды Ph.EU. сапасы: 1,80% хинин, 1,65% цинхонин және 1,25% цинхонидин [45]. Осы Әдістемеді қолданылатын "атипті" қосылыстарға қатысты SFC-ті сәтті қолдану каротиноидтар, май қышқылдары немесе терпендер сияқты "классикалық" заттармен шектелмейтін осы бөлу әдісінің әлеуетін толық зерттеуге одан әрі қызығушылық тудыруы керек. Бұл және антрахинондар [46], кавалактондар [47] немесе фурукумариндер [48] сияқты табиғи өнімдердің басқа зерттеулері іс жүзінде жақсы көрсеткіштер болып табылады.

1.5. Хинин эфирлерінің синтезі

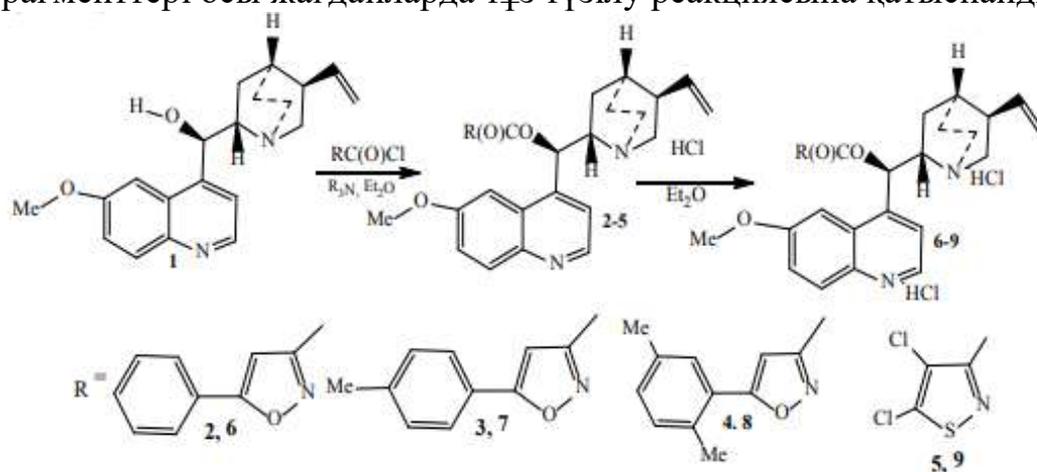
1,2-азол-3-карбон қышқылдары мен хинин 2-5 эфирлері келесі әдіс бойынша синтезделді. 0,32 г (0,001 моль) хинин 1, 0,0015 моль хлорангидрид изоксазол - немесе изотиазолкарбон қышқылы, 0,25 г (0,002 моль) триэтиламин

және 50 мл Құрғақ диэтил эфир қоспасы 20-230 С кезінде 36 сағат бойы араластырылды.

NaHCO₃ ерітіндісі 8 сағат ішінде эфир сығындылары Na₂SO₄ үстінде кептіріліп, вакуумда буланып, эфир мен гексан қоспасынан қайта кристалданған.

Күрделі эфирлердің дигидрохлоридтері 1,2-азол-3-карбон қышқылдары мен хинин 6-9, хинин күрделі эфирлерінің эфир ерітінділері арқылы құрғақ хлорлы сутегінің берілуімен. [49-50]

Нәтижелер мен талқылау. Триэтиламин қатысуымен диэтилді эфирдегі 1,2-азол-3-карбон қышқылдарының 1 хлорангидридтерімен хининнің ацилденуі 85-91% шығымы бар 2-5 1,2-азол-3-карбон қышқылдарының күрделі эфирлеріне әкеледі. Әлеуетті дәрілік заттар ретінде сынау үшін құрғақ хлорлы сутегінің 2-5 қосылыстарының эфирлік ерітінділерімен өзара әрекеттесуі, 74-86% шығуымен күрделі эфирлердің 6-9 гидрохлоридтері синтезделді. Тұздардың түзілуіне хинуклидин және изохинолин негізгі орталықтары қатысады, изоксазол және тиазол фрагменттері осы жағдайларда тұз түзілу реакциясына қатыспайды. [50]



Гетероциклді амин тұздарын дәрілік заттар ретінде қолдану олардың бастапқы биологиялық белсенділігімен және биологиялық қолжетімділігімен салыстырғанда анағұрлым жоғары болуына байланысты орынды болады

еркін негіздер. Синтезделген қосылыстардың құрылымы элементтік талдау, ИҚ, ЯМР және масспектроскопия деректерімен дәлелденген. 2-5 эфирлері мен олардың дигидрохлоридтерінің 6-9 ИҚ спектрлерінде COO топтарына тән сіңіру жолақтары бар. [51] NMR спектрлерінің деректері изоксазол 2-4, 6-8 және изотиазол 5,9 фрагменттерінің болуын көрсетеді. 2-9 қосылыстары үшін молекулалық иондардың мәндері анықталған масспектрометриялық әдіспен молекулалық массалардың есептелген мәндеріне сәйкес келеді.

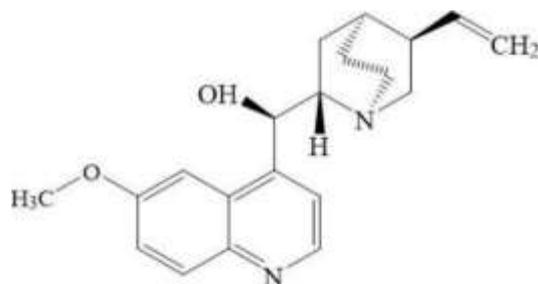
Тұжырымдар.

Күрделі эфирлер мен хинин дигидрохлоридтерін және изоксазолды және изотиазолкарбон қышқылдарын синтездеудің препараттық әдістемесі әзірленді 8 жаңа әлеуетті дәрілік заттар синтезделді.

Синтезделген қосылыстардың құрылымы элементтік талдау деректерімен және спектрлік әдістермен дәлелденген

2. ХИНИННІҢ ЛЮМИНЕСЦЕНТТІК ҚАСИЕТТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Хинин (6'-methoxycinchonan-9-ol) - хинин ағашының қабығының негізгі алкалоиды, ол безгекке қарсы ең тиімді дәрі ретінде белгілі. Хининнің құрылымдық формуласы 4-суретте көрсетілген.

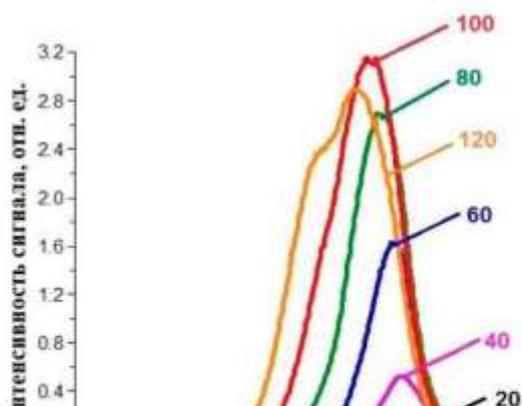


Сурет 4. Хининнің құрылымдық формуласы

Әдебиеттерден хининнің люминесценция қасиеті бар екендігі белгілі [35, 36, 52]. Алайда, бірқатар жұмыстарда оны анықтаудың оңтайлы шарттары туралы да, сигналдың табиғаты туралы да мәліметтер жоқ. Осыған байланысты, бұл жұмыста модельдік ортада да, тамақ өнімдерінде де хининді сандық анықтау үшін іздеу жұмысы жүргізілді.

2.1. Флуориметрия әдісімен модельдік ортада хининді анықтаудың жұмыс жағдайларын іздеу

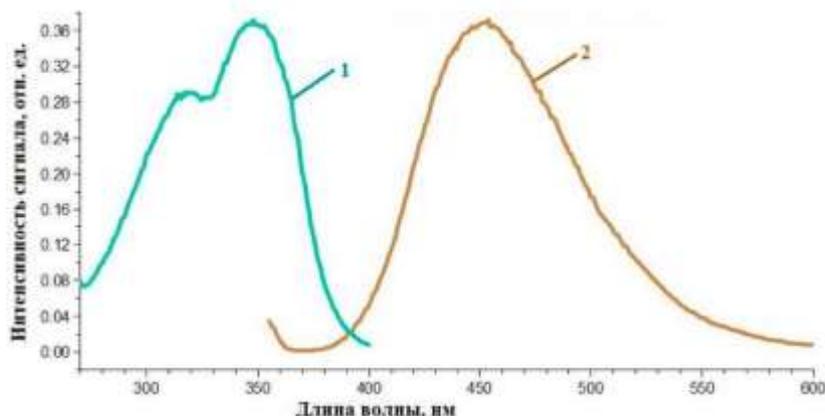
Күкірт қышқылында хининнің люминесценциясы мүмкін болатын қозу толқындарының барлық ұзындығын іздеу үшін синхронды режимде ерітіндіні сканерлеу [53] монохроматордың 20-дан 100 нм-ге дейінгі әртүрлі ығысулар кезінде жүргізілді.



Сурет 5. Монохроматордың әртүрлі ығысулары кезінде Хининді сканерлеудің синхронды режимі ($c=10$ мг / дм³)

5-суреттен көрініп тұрғандай, монохроматордың максималды ығысуы (қозу толқыны мен люминесценция арасындағы айырмашылық) 100 нм-ге жетеді, содан кейін сигналдың қарқындылығы төмендейді.

Сондықтан, синхронды сканерлеу режимінен қозу толқынының ұзындығы 353 нм құрайды, онда 452 нм күкірт қышқылындағы хининнің максималды люминесценциясы байқалды. 6-суретте күкірт қышқылындағы хининнің қозу спектрі мен люминесценция спектрі көрсетілген. Барлық зерттеулер құрылғының төмен сезімталдығымен жүргізілді.



Сурет 6. Күкірт қышқылындағы хининнің қозу (1) және люминесценция спектрлері (2)

Азық-түлік және фармацевтикалық нысандардағы хининнің флюориметриялық анықтамасы бойынша әдеби дереккөздерде авторлар күкірт қышқылының әртүрлі концентрацияларын қолданады. Мысалы, хининді капиллярлық электрофорезбен анықтаған кезде авторлар [14] 0,0005 М күкірт қышқылын қолданады. Тоник сусындарындағы хининді анықтау үшін авторлар 0,05 м күкірт қышқылын пайдаланады [34]. Хининді алкогольсіз сусындарда анықтау кезінде 0,1 м H₂SO₄ дәйекті шашырауды талдаумен қолданылды [54].

Өкінішке орай, жоғарыда аталған барлық жұмыстардың авторлары күкірт қышқылының белгілі бір концентрациясын таңдаудың себебін түсіндірмейді.

Жоғарыда келтірілген фактілерге байланысты, әзірленген техниканың дәлдігі мен сезімталдығын арттыру үшін күкірт қышқылының бірнеше концентрациясы, сондай-ақ күкірт қышқылының осы концентрацияларындағы әртүрлі концентрациядағы зерттелетін хинин затының сигнал қарқындылығы

және зерттелген қышқыл ерітінділеріндегі хинин люминесценциясының кванттық шығуы зерттелді. Нәтижелер 2-кестеде келтірілген.

Кесте 2. Әртүрлі концентрациядағы күкірт қышқылы ерітінділеріндегі хининнің люминесценттік қасиеттерін зерттеу

Концентрация H ₂ SO ₄ , М	Күкірт қышқылындағы хининнің люминесценция сигналының қарқындылығы (с = 0,1 мг/дм ³), отн. бірл.	Күкірт қышқылындағы хининнің люминесценция сигналының қарқындылығы (С = 1 мг/дм ³), отн. бірл.	Күкірт қышқылындағы хининнің люминесценция сигналының қарқындылығы (С = 10 мг/дм ³), отн. бірл.	Хининнің кванттық шығымы, отн. бірл.
0,005	0,018	0,199	1,822	0,571
0,010	0,036	0,357	3,607	0,611
0,050	0,035	0,348	3,604	0,420
0,100	0,036	0,355	3,615	0,592
0,500	0,037	0,354	3,620	0,600
1,000	0,037	0,356	3,652	0,599

Кестеден көріп отырғанымыздай, хинин люминесценциясының ең үлкен кванттық шығымы 0,01 м және 0,500 М концентрациясы бар күкірт қышқылының ерітінділерінде байқалады. Күкірт қышқылы концентрациясының жоғарылауымен хининнің люминесценция сигналының қарқындылығы шамалы жоғарылаған кезде, люминесценцияның ең қарқынды сигналы 0,01 м күкірт қышқылында байқалады. Сондықтан, зерттелген фармацевтикалық және Тамақ өнімдеріндегі хининнің мөлшерін анықтау үшін 0,01 м-ге тең күкірт қышқылының концентрациясы таңдалды. Қышқылдың осы концентрациясында Фон сигналының ең аз қарқындылығы байқалды, бұл одан әрі анықтау шегінің төмендеуіне ықпал етті.

2.2. Хинин люминесценциясының кванттық шығымын есептеу

Кванттық шығу-зерттелетін заттағы қоздырғыш жарықтың люминесценция жарығына айналуының тиімділігін көрсететін заттың маңызды сипаттамасы [55]. Жұмыста кванттық шығымы стандарт әдісімен есептелді [56]. Стандарт ретінде люминесценцияның жақын максимумы бар заттарды, яғни стандарт пен зерттелетін заттардың люминесценциясының спектрлері қиылысатын (бір-біріне қабаттасатын) етіп таңдау қажет. Зерттеуге стандарт 0,1 М NaOH флуоресцеин ерітіндісін (с=10 мг/дм³) таңдады, оның кванттық шығыны белгілі 0,64 толқын ұзындығында 520 нм шығарылымын құрайды [57,58]. Есептеулердің дұрыстығы үшін олардың оптикалық тығыздығы 0,1-ден төмен болатындай стандартты (флуоресцеин) және зерттелетін (хинин) заттардың концентрациясы алдын ала таңдалды. Бұл талап заттың өзі

шығаратын жарықтың бір бөлігін сіңірмеу үшін қажет, яғни ерітінділердің концентрациясы ең төмен болуы керек. Есептеулердің дұрыстығы үшін олардың оптикалық тығыздығы 0,1-ден төмен болатындай стандартты (флуоресцеин) және зерттелетін (хинин) заттардың концентрациясы алдын ала таңдалды. Бұл талап заттың өзі шығаратын жарықтың бір бөлігін сіңірмеу үшін қажет, яғни ерітінділердің концентрациясы ең төмен болуы керек.

Сондықтан кванттық шығуын анықтау үшін жұмыстың бірінші кезеңінде зерттелетін және стандартты ерітінділердің оптикалық тығыздығы есептелді. Ол үшін 363-тен 650 нм-ге дейінгі сигналды тіркеу режимінде заттар мен фондық ерітінділерді сканерлеу жүргізілді. Ерітінділерді сканерлегеннен кейін барлық мәліметтер Excel программасына енгізілді және осы программаның көмегімен қозу толқынының ұзындығы кезінде ерітіндінің өтуінің орташа мәндері алынды (3-кесте).

Кесте 3. Стандартты ерітінділер мен зерттелетін заттардың оптикалық тығыздығын есептеу

Толқын ұзындығы	0,1 М		Флуоресцеин 0,1М С=10 мг/дм ³		0,01 М		Хинин 0,01 М С=8 мг/дм ³	
	T, %	T _{ср} , %	T, %	T _{ср} , %	T, %	T _{ср} , %	T, %	T _{ср} , %
363	0,997159	0,99451	0,780212	0,778895	1,03791	1,033497	0,809819	0,809343
364	0,994234		0,779828		1,033221		0,811125	
365	0,997276		0,781116		1,038341		0,811185	
366	0,998300		0,780826		1,041152		0,807741	
367	0,997989		0,781823		1,037712		0,813117	
368	0,997436		0,780891		1,044041		0,808865	
369	0,995806		0,779901		1,037071		0,813826	
370	0,997433		0,777295		1,037639		0,808837	
649	0,996827		0,779429		1,039372		0,815286	
650	0,994916		0,778497		1,032191		0,807430	

Әрі қарай, алынған мәліметтерге сәйкес, қозу толқынының ұзындығындағы оптикалық тығыздық формула бойынша есептелді (1):

$$O = I_v (T_{ф\text{он}} / T_{зерт}) \quad (1)$$

Мұндағы, O – ерітіндінің оптикалық тығыздығы;

T_{фон} – фондық ерітіндінің әуелсіз өткізілуін төлшеу (0,1 м N₂O₄ және 0,01 м H₂B₀₄);

$T_{\text{зерт}}$ – зерттелетін ерітіндінің (флуоресцеин және хинин) тәуелсіз өткізілуін өлшеу.

Зерттелетін хинин және флуоресцеин ерітінділерінің концентрациясы оптикалық тығыздық 0,1-ден төмен болғанға дейін таңдалды: стандартты зат үшін (флуоресцеин): $D = \lg(0,99451/0,778895) = 0,010$ зерттелетін зат үшін (хинин): $D = \lg(1,033497/0,809343) = 0,010$

Іріктеуден кейін зерттелетін және стандартты заттар ерітінділерінің мынадай концентрациялары белгіленген: хинин - 8 мг/дм³, флуоресцеин - 10 мг/дм³.

Алынған есептеулерден стандартты және зерттелетін заттардың таңдалған концентрациясы кванттық шығуды одан әрі есептеу үшін қолайлы деп қорытынды жасауға болады.

Содан кейін зерттелетін және стандартты заттардың фонға түзетілген люминесценция спектрлері алынды. Ол үшін әр толқын ұзындығы үшін фондық спектрдің люминесценция қарқындылығы заттың люминесценция қарқындылығынан алынады (зерттелетін және стандартты).

Excel көмегімен фонға түзетілген люминесценция спектрлерін трапеция әдісімен сандық интеграциямен алғаннан кейін, осы түзетілген люминесценция спектрлерінің астындағы аудандар есептелді. Ол үшін эмиссияның әр мәні үшін Формула (2) бойынша эмиссия қисығының астындағы элементар трапеция ауданының мәні есептелді:

$$S_i = (I_i + I_{i+1}) \cdot \Delta X / 2 \quad (2)$$

Мұндағы, S_i – эмиссия қисығының астындағы элементар трапецияның ауданы;

I_i – ерітіндінің шығарылу мәні;

Δx – сіңіру жолағының жартысы (максималды оптикалық тығыздықтың жартысы).

Фонға түзетілген люминесценция спектрлері мен элементар трапецияның аудандары 4-кестеде келтірілген

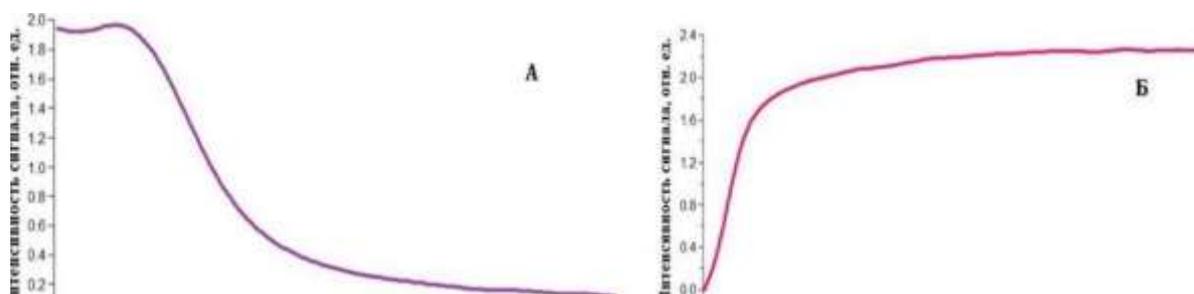
Кесте 4. Хининнің 0,005 М H2804 люминесценциясының кванттық шығымы

Толқын ұзындығы	Флуоресцеин 0,1 М №0Н, C=10 мг/дм ³					Хинин 0,01 М H2804, C=8 мг/дм ³				
	$I_{\text{фон}}$	$I_{\text{р-ра}}$	I_i		$S_{\text{ст}}$	$I_{\text{фон}}$	ерітінді	I_i		Тәжірбие
363	0,02753	0,04014	0,01262	0,01388	168,649	0,01232	0,01311	0,00079	0,00124	168,458

364	0,01689	0,02409	0,00721	0,00766		0,00749	0,00918	0,00168	0,00194	
365	0,00947	0,01319	0,00373	0,00429		0,00450	0,00669	0,00219	0,00252	
366	0,00479	0,00721	0,00241	0,00258		0,00236	0,00522	0,00286	0,00286	
367	0,00221	0,00348	0,00127	0,00186		0,00105	0,00391	0,00287	0,00317	
368	0,00094	0,00233	0,00139	0,00209		0,00056	0,00403	0,00347	0,00346	
369	0,00034	0,00193	0,00159	0,00212		0,00048	0,00393	0,00344	0,00349	
370	0,00033	0,00176	0,00143	0,00186		0,00051	0,00405	0,00354	0,00389	
649	0,00004	0,02427	0,02424	0,03308		0,00031	0,00754	0,00723	0,00717	
650	0,00004	0,02305	0,02302			0,00042	0,00752	0,00711		

2.3. Хинин люминесценциясы сигналының табиғатын зерттеу

Зерттелетін объектілерде хининнің сезімталдығын анықтау үшін стобты параметрлер таңдалған болатын: кідіріс уақыты (сигнал қарқындылығының уақытқа тәуелділігі) және сигналдың ұзақтығы (бір толқын ұзындығында тіркеу уақыты) (сурет. 7).



00-1 - ,--,-,-,-, - ,--,-,-,-, - , - ,--,-,-,-, ,.....,.....

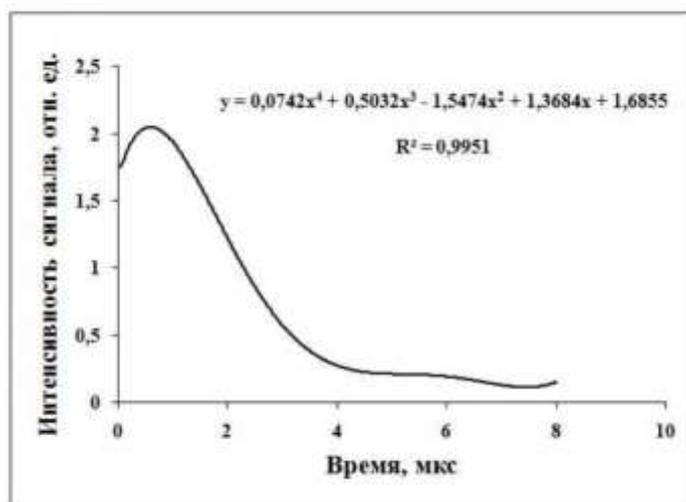
 00 05 1 0 1.5 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 7.5 80 00255075Ю.О 125 1 50 17
 5 20 0 22 5 250Длвтелмость сигнала. икс
 Задержка сигнала, мкс

Сурет7. Хининнің люминесценция қарқындылығының стробтың параметрлеріне тәуелділігі: А-сигналдың кідірісі, В-сигналдың ұзақтығы

Люминесценция қарқындылығының 0,05-тен 8,00 мкс дейінгі диапазондағы сигнал кідірісінен тәуелділігін зерделеу кезінде хинин үшін 0,85 мкс сигнал кідірісінің оңтайлы мәні белгіленді. Сигналдың ұзақтығы 1,00-ден 25,00 мкс-ға дейін, ұзақтығы - 21,25 мкс. Стробтың осы параметрлерінде хининнің люминесценциясының ең жоғары қарқындылығы байқалады.

Қозған электронды күйдің сипатына байланысты люминесценция екі түрге бөлінеді - флуоресценция және фосфоресценция. Іс жүзінде флуоресценция және фосфоресценция процестері уақытша сипаттамаларда ерекшеленеді. 10-7-ден 10-10 с-қа дейін қозуды тоқтатқаннан кейін люминесценцияға тән жарқылдың лездік сөнуі, фосфоресценция үшін қозуды 10-6-дан 10-1 с-қа дейін тоқтатқаннан кейін люминесценцияның біраз уақыт жалғасуы [55].

Хининнің люминесценция процесінің түрін анықтау үшін люминесценция сигналының қарқындылығының сигнал уақытына тәуелділігі құрылды (сурет.8).



Сурет 8. 0,01М H2B04 хининнің ыдырау кинетикасының қисығы

Алынған хининнің ыдырау қисығының көмегімен люминесценцияның орташа өмір сүру уақыты ыдырау қисығының астындағы аудан арқылы есептелді (функция үшін 0-ден 8 мкс-ке дейінгі белгілі бір интеграл):

$$\int_0^8 (0,0742x^4 + 0,5032x^3 - 1,5474x^2 + 1,3684x + 1,6855) dx$$

Хинин үшін өмір сүру уақыты $7,94 \cdot 10^{-4}$ с құрады, есептеулерден 0,01 м H2B04 хинин үшін фосфоресценция процесі тән деп қорытынды жасауға болады.

2.3. Тамақ өнімдері мен фармацевтикалық препараттар матрицасының ілеспе компоненттерінің хинин люминесценциясы сигналына кедергі келтіретін әсерін зерттеу

Азық-түлік қоспаларын талдауда, күрделі нысандардағы заттарды (Тамақ өнімдері мен фармацевтика) анықтауда маңызды кезеңдердің бірі-талдаудың жоғары селективтілігі мен дәлдігін қамтамасыз ету үшін сынама дайындау. Көптеген жұмыстар мен жарияланымдар осы мәселеге арналған, бұл осы саладағы зерттеулердің маңыздылығы мен өзектілігін көрсетеді. Бірақ зерттелетін затты тамақ немесе фармацевтикалық матрицадан толығымен алып

тастау әрдайым мүмкін емес, және көбінесе матрицаның басқа компоненттері қажетті затты анықтауға кедергі жасамаса, бұл қажет емес, бұл талдау уақыты мен оның құнын төмендетуі мүмкін.

Сондықтан, бұл жұмыстың қосымша кезеңі азық-түлік матрицасы компоненттерінің және фармацевтикалық препараттардың хининнің люминесценция сигналына кедергі келтіретін әсерін талдау болды.

Азық-түлік матрицасының ең көп таралған компоненттері-қант және лимон қышқылы. Қантқа келетін болсақ, бұл компонент дәрі-дәрмектерде де жиі кездеседі.

Сусындардың затбелгісінде өндіруші мәлімдеген қанттың ең көп мөлшерін (100 мл өнімге 9 г) қосқан кезде 0,01 М күкірт қышқылы ерітіндісіндегі хининнің люминесценция сигналын, сондай-ақ осы компоненттің (қанттың) хининнің люминесцентті сигналына кедергі келтіретін әсерін неғұрлым кең және дәл бағалау үшін мәлімделген құрамның екі есе және үш есе артуын зерттеді. Зерттеу нәтижелері 5-кестеде келтірілген.

Азық-түлік өнімдеріндегі лимон қышқылының сандық құрамы әдетте жапсырмада көрсетілмейді. Сусындардағы лимон қышқылының максималды рұқсат етілген мөлшері [58] 100 мл өнімге 5 г ретінде реттеледі. Осы деректерге сүйене отырып, лимон қышқылының рұқсат етілген ең көп мөлшері, сондай-ақ оның екі және үш есе артуы болған кезде хининнің люминесценция сигналына зерттеулер жүргізілді. Нәтижелер 5-кестеде келтірілген.

Сонымен қатар, тамақ матрицасының екі компоненті - қант және лимон қышқылының қатысуымен хининнің люминесценция сигналын зерттеу бойынша бірқатар тәжірибелер жүргізілді. Сондай-ақ, қоспадағы осы компоненттердің ең көп мөлшерінен екі және үш есе көп эксперименттер жүргізілді. Нәтижелер 5-кестеде келтірілген.

Кесте 6. Тамақ матрицасының ілеспе компоненттерінің хининді флюориметриялық анықтауға кедергі келтіретін әсерін зерттеу ($n=5$, $p=0,95$)

Енгізілді	Ілеспе тамақ компоненті	100 мл-ге ілеспе компоненттің құрамы, г	Хинин табылды, мг / дм ³	Зертханалық орын ауыстыру, %
хинин, мг / дм ³	Қант	9	48,5 ± 1,6	2
		18	49,4 ± 2,0	
		27	48,9 ± 1,6	

50,0	Лимон қышқылы	5	48,3 ± 2,0	4
		10	47,3 ± 2,8	
		15	48,2 ± 2,7	
	Қант + Лимон қышқылы	9 және 5	51,4 ± 2,1	1
		18 және 10	50,8 ± 1,1	
		27 және 15	49,8 ± 0,5	

5-кестеден көріп отырғанымыздай, қант пен лимон қышқылының максималды мөлшерінің үш есе артуы жеке де, бірге болған кезде де, сусындарда хининнің люминесценциясына айтарлықтай әсер етпейді, бұл хининнің тағамдық қоспасын тағамдық матрицадан хининді алдын ала бөлусіз флюориметриялық әдіспен анықтауға мүмкіндік береді.

Сусындардан басқа, хинин препараттарда негізгі белсенді зат ретінде кеңінен қолданылады. Осыған байланысты анальгин, рибофлавин (В2 дәрумені) және аскорбин қышқылы сияқты фармацевтикалық заттардың кедергі келтіретін әсері талданды. Зерттелетін фармацевтикалық компоненттердің сандық құрамы олардың талданған дәрі-дәрмектер мен дәрумендердегі құрамына байланысты анықталды. Сондай-ақ, ілеспе компоненттердің құрамы фармацевтикалық препараттың қаптамасында көрсетілгеннен екі және үш есе көп болған кезде хининнің люминесценция сигналы зерттелді. Зерттеу нәтижелері 6-кестеде келтірілген.

Кесте 6 .Фармацевтикалық препараттар матрицасының ілеспе компоненттерінің хининді ($n = 5$, $p = 0,95$) флуориметриялық анықтауға кедергі келтіретін әсерін зерттеу

Хинин Енгізілді, Мг	Ілеспе фармацевтикалық компонент	Ілеспе компоненттің құрамы, мг	Хинин табылды, мг	Зертханал ық орын ауыстыру, %
	Анальгин	200	52,79 ± 1,64	
		400	51,43 ± 0,60	
		600	52,33 ±	

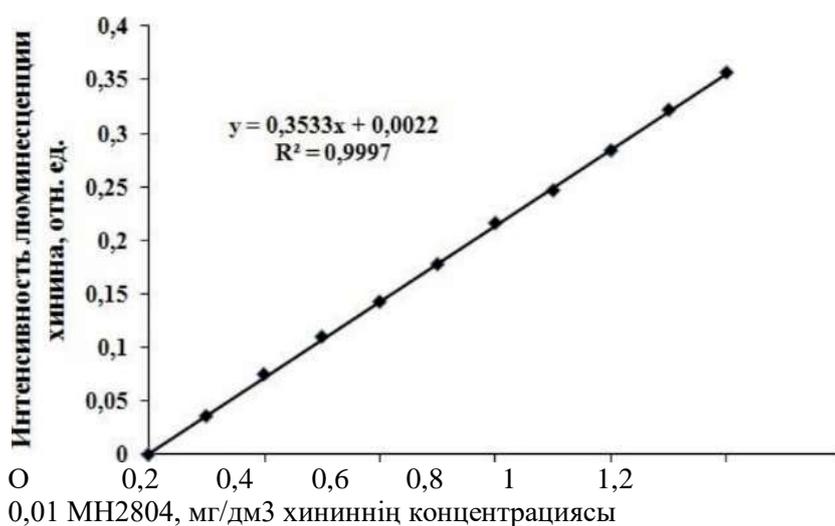
51,00			1,79	
	рибофлавин	30	52,97	±
	B ₂) (витамин		1,15	
		60	51,94	±
		90	51,66	±
	Аскорбин қышқылы		0,31	
		10	51,22	±
		20	51,97	±
		30	52,92	±
		1,24		

2

Алынған нәтижелерден фармацевтикалық препараттарда анальгин, рибофлавин және аскорбин қышқылының болуы, сондай-ақ олардың нормадан екі және үш есе асып кетуі хининнің люминесценция сигналына айтарлықтай кедергі келтірмейді деп қорытынды жасауға болады.

2.4. Зерттелетін объектілерде хининді сандық анықтау әдістемесін әзірлеу

Азық-түлік өнімдері мен дәрі-дәрмектердегі хининді сандық анықтау үшін 0,10-ден 1,00 мг/дм³-ге дейінгі концентрация диапазонында хининнің 0,01 м Н2304 концентрациясына люминесцентті сигналдың қарқындылығының градуирленген тәуелділігі құрылды (сурет. 12).



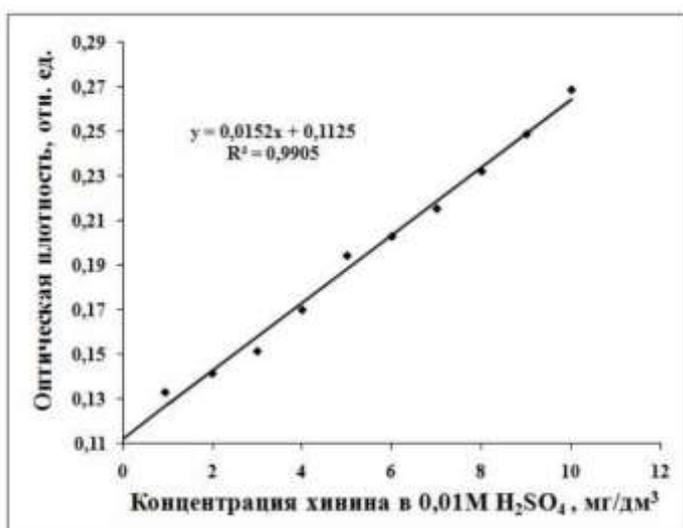
Сурет 12. Люминесценция сигналы қарқындылығының 0,01 м күкірт қышқылындағы хинин концентрациясына градуирленген тәуелділігі

Әзірленген флуориметриялық әдіс нәтижелерінің дұрыстығын бағалау үшін 331 нм сіңіру толқынының ұзындығына спектрофотометриялық талдау әдісі қолданылды (сурет. 13).



Сурет 13. 0,01 м күкірт қышқылында хининнің сіңу спектрі

Салыстыру әдісі үшін ерітіндінің оптикалық тығыздығының күкірт қышқылындағы хинин концентрациясына 1,00-ден 10,00 мг/дм³-ге дейінгі концентрация ауқымында градуирленген тәуелділігі құрылды (сурет. 14)



Сурет 14. Оптикалық тығыздықтың хинин концентрациясына 0,01 м күкірт қышқылында градуирленген тәуелділігі

Зерттелетін фармацевтикалық және тағамдық объектілердегі хининді сандық анықтау нәтижелері талдаудың екі әдісімен 8-кестеде келтірілген.

Кесте 8. Флуориметриялық және спектрофотометриялық талдау әдістерімен таблеткалар мен алкогольсіз сусындардағы хининді анықтау нәтижелері, (П=5, p=0,95, ^АБЛ=2,78)

Зерттеу объектісі	Флуориметриялық әдіс, мг/дм ³	Sr	Спектрофотометриялық әдіс, мг/дм ³	Sr	габл ^Λ
"Schweppes Indian tonic" сусыны	72,6 ± 0,9	0,37	74,1 ± 1,2	0,49	1,73
"Schweppes Bitter lemon" сусыны	53,7 ± 1,9	0,75	54,4 ± 5,3	2,11	1,69
«Evervess» сусыны	42,4 ± 0,8	0,34	44,4 ± 4,9	1,98	2,61
«анальгин-хинин» таблеткасы	51,4 ± 0,4	0,17	52,3 ± 2,7	1,11	2,15

8-кестеден көріп отырғанымыздай, әзірленген флуориметриялық әдіс нәтижелерінің белгілі спектрофотометриялық техниканың нәтижелерімен жақсы ұқсастығы бар. Сусынның құрамында хинин мөлшері максималды рұқсат етілген мәннен аспайды 85 мг / дм³. Бірақ таблеткадағы хининнің мөлшері бір таблеткаға 51 мг-нан сәл асады, бұл дәрі-дәрмекті үнемі қолданумен адам денсаулығына зиян тигізуі мүмкін.

Хининнің ең төменгі анықталатын концентрациясын анықтау үшін флуориметриялық әдіспен хининді анықтау шегі 0,01 м күкірт қышқылында есептелді, ол 0,0012 мг/дм³ құрады. Анықтау шегі формула бойынша Фон сигналынан едәуір асатын минималды аналитикалық сигнал ретінде есептелді (4):

$$\text{Опт}=35\%/Я,$$

4)

Мұндағы, 5₀-бақылау тәжірибесі сигналының бірқатар мәндері үшін стандартты ауытқу (фондық ерітінді 0,01 м И2Б04 (n = 10));

5 - сезімталдық коэффициенті, ол 0,3533 құрады. Бірқатар белгілі жұмыстармен салыстырғанда хининді анықтаудың төмен шегі алынды.

2.5. Зерттелетін объектілерде хининді анықтау әдістемесінің метрологиялық сипаттамаларын бағалау

Техниканы әзірлеудегі маңызды міндеттердің бірі-дәл, сенімді және қайталанатын нәтижелер алу.

Өлшеу әдістемесі-белгіленген дәлдік көрсеткіштерімен өлшеу нәтижесін алу үшін орындалатын операциялардың құжатталған жиынтығы.

Кез-келген техниканы жасау кезінде сүйену керек негізгі стандарттар:

ГОСТ Р ИСО 5725-2002 өлшеу әдістері мен нәтижелерінің дәлдігі (дұрыстығы мен дәлдігі).

РМГ 61-2010 ГСИ сандық химиялық талдау әдістемесінің дәлдігі, дұрыстығы, дәлдігі. Бағалау әдістері.

РМГ 76-2014 өлшем бірлігін қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі.

Аналитикалық химияда өлшеу қателіктері жүйелі (талдаудың дұрыстығы), кездейсоқ (дәлдік немесе репродукция) және өрескел (тастау) болып бөлінеді.

Әзірленетін әдістеменің негізгі метрологиялық сипаттамалары:

Дұрыстық – жүйелік қатенің аздығын (нөлге жақындығын) немесе орташа нәтиженің қабылданған тірекке жақындық дәрежесін сипаттайтын өлшеу нәтижелерінің сапасы.

Репродуктивтілік– нақты регламенттелген жағдайларда алынған өлшемдердің кездейсоқ қателіктерінің аздығын (талдау нәтижелерінің тұрақтылығын) немесе тәуелсіз нәтижелерінің бір-біріне жақындық дәрежесін сипаттайтын өлшеу нәтижелерінің сапасы.

Дәлдік – бұл жүйелі де, кездейсоқ та белгісіздіктің кез-келген компонентінің аздығын сипаттайтын жалпылама ұғым.

Дұрыстық және репродуктивтілік дәлдіктің құрамдас бөлігі немесе дәлдік сипаттамалары деп аталады.

Химиялық талдау нәтижелеріне жабдық, оператордың біліктілігі, калибрлеу, талдау арасындағы уақыт аралығы және қоршаған орта факторлары сияқты әртүрлі факторлар әсер етуі мүмкін.

Осы факторларға байланысты талдау нәтижелерінің дәлдігі мыналарды қамтуы мүмкін:

- қайталану жағдайындағы талдаудың прецизиондылығы-бір зертханада, бір оператормен бір жабдықта бір әдістеме бойынша барынша бақыланатын жағдайларда жұмыс істеу;

- репродуктивтілік жағдайындағы талдаудың дәлдігі-бір әдістеме бойынша жұмыс , бірақ әр түрлі операторлар әр түрлі уақытта және әр түрлі жабдықта орындайды;

- зертханаішілік талдау дәлдігі-бір жабдықта бір әдістеме бойынша, бірақ әр түрлі адамдармен және әр түрлі уақытта жұмыс істеу.

Әзірленген әдістемені бағалау шарасы орташа квадраттық ауытқу болып саналады (ОКА):

аг - ОКА қайталануы;

- ОКА жаңғыртылуын;

а^ - зертханаішілік дәлдік.

Сипатталған сынама дайындауды жүргізгеннен кейін $Y=0,3533 x+0,0022$ ($Y_2=0,9997$) градуирлеу кестесі бойынша тамақ және фармацевтика өнеркәсібінің зерттелетін өнімдеріндегі хинин құрамының мөлшерін анықтау

жүргізілді. Градуирлеу графигін құру үшін 0,01 м и2604 хинин ерітіндісінің бірқатар стандарттары дайындалды және бірдей жағдайларда 452 нм хинин люминесценция сигналын тіркеді. Хининнің люминесценция қарқындылығының 0,01 м и2604 толқын ұзындығында 452 нм күкірт қышқылындағы концентрациясына тәуелділік графигін салды.

Зерттелетін үлгілердегі хининнің концентрациясын анықтау кезінде талданатын үлгінің сигнал қарқындылығын белгілеп, оның концентрациясын градуирлеу графигінің тиісті мәні бойынша тапты.

Осы флуориметриялық әдістемені әзірлеу кезінде мынадай метрологиялық сипаттамалар айқындалды:

1. Қайталану көрсеткіші (аг);
2. Зертханаішілік дәлдік көрсеткіші (a^);
3. Дұрыстық көрсеткіші ($\pm D_c$);
4. Дәлдік көрсеткіші ($\pm D$).

Зерттелетін объектілердің матрицасы компоненттерінің қатысуымен модельдік ерітінділерде хининді анықтаудың әзірленген флуориметриялық әдістемесінің алынған метрологиялық сипаттамаларының жалпыланған нәтижелері 9-кестеде келтірілген

Кесте 9. Хининді анықтаудың флуориметриялық әдістемесінің метрологиялық сипаттамалары (P=0,95, П = 2, L=10)

Хининнің концентрациясы, мг/дм ³	ОГ қайталану көрсеткіші, %	Зертханаішілік дәлдік көрсеткіші ORл, %	Дұрыс көрсеткіш $\pm D_c$, %	Дәлдік көрсеткіші $\pm d$, %
0,1	3	7	6	23
0,2	1	4	4	19
0,4	1	4	4	15
0,6	1	3	3	13
0,8	1	3	4	11
1,0	1	3	4	7

9-кестеде ұсынылған қант пен лимон қышқылының қатысуымен хининді анықтаудың әзірленген флуориметриялық әдістемесінің алынған метрологиялық сипаттамаларынан (зерттелетін объектілердің матрицасы) дәлдік көрсеткіші 34% - дан аспайды, ал қайталану және көбею көрсеткіштері 3% - дан аспайды деп қорытынды жасауға болады.

Айта кету керек, хинин концентрациясының жоғарылауымен дәлдік, дұрыстық және репродукция сияқты көрсеткіштердің жоғарылауы байқалады (сурет. 15).



Сурет 15. Хининді модельдік ерітінділердегі күкірт қышқылының 0,01 м концентрациясынан анықтаудың флуориметриялық әдістемесі дәлдігінің көрсеткішінің өзгеруі

15-суреттен көріп отырғанымыздай, дәлдік көрсеткішінің зерттелетін хинин затының концентрациясына тәуелділігі сызықтық емес, сондықтан дәлдік индикаторының бағасын бірнеше концентрация аралықтарына бөліп, әр аралыққа тиісті сандық сипаттамаларды берген жөн (10-кесте).

Кесте 10. Хининді анықтаудың флуориметриялық әдістемесінің метрологиялық сипаттамаларын өлшеу диапазоны ($P=0,95$, $n = 2$, $B=10$)

Өлшеу диапазоны, мг / дм ³	Дәлдік көрсеткіштері		Дәлдік көрсеткіші ±d, %
	Ог қайталану көрсеткіші, %	ИҚ-ның жаңғыртылу көрсеткіші, %	
0,1 - 0,4	3	7	23
0,4 - 1,0	1	4	15

10-кестеден хининді 0,1-ден 0,4 мг/дм³-ге дейінгі концентрация диапазонында анықтаған кезде дәлдік көрсеткіші 23% - дан аспайтынын анықтауға болады. Төмен концентрация саласындағы бұл жүйелік қателік зерттелетін объектілердің матрицалық компоненттерінің кедергі келтіретін әсеріне байланысты. Талданған хинин затының концентрациясының жоғарылауымен жүйелік қателік азаяды, оны 0,4-тен 1,0 мг/дм³-ге дейінгі концентрация диапазонында байқауға болады, мұнда дәлдік көрсеткіші 15% - дан аспайды.

Талдау нәтижелерінің жоғарыда алынған сапа көрсеткіштері оны жеке зертханада іске асыру кезінде әдістеме талаптарын сақтаған кезде алынған нәтижелердің жиынтығы үшін қателіктің белгіленген сипаттамалары болып табылады. [45,59]

2. Фармакологиялық әсері

Хинин безгекке қарсы алғашқы тиімді құрал болды. Бұл ауру жылына миллионға жуық адамның өмірін алады, Plasmodium тектес бір клеткалы паразиттен туындайды және адамға жұқтырған масалардың шағуы арқылы беріледі. Масалар плазмодияны енгізеді, олар ең алдымен бауырға (бауыр циклі) әсер етеді, онда олар дамып, қызыл қан клеткаларына (эритроциттер циклі) өтетін мерозоиттерді қанға шығарады. Хинин тек ішкі эритроцитарлық формаларға қарсы белсенді. Жүрек аймағында хинин қозғыштығын, өткізгіштігін және жиырылуын төмендетеді. Хинин протеазаны тежейді, бұл мерозоит қабырғасының пайда болуымен гемоглобин амин қышқылының ыдырауын тудырады. Хинин сонымен қатар гемоглобиннің полимерленуін тежейді және осылайша плазмодийдің көбеюіне жол бермейді. Бұл антипиретик. Алайда, хинин жүйке жүйеге улы болып табылады, сондықтан ғалымдар бұл ақауы жоқ аналогтарды синтездеуге тырысады:

1. Хлорохин, барлық жәндіктердің плазмодиясына тиімсіз;
2. Мефлохин, тиімдірек, бірақ улы;

3. Хининмен байланысы жоқ артемисинин өте белсенді. Ол Қытай жусанының туындысы болып табылатын эндопероксид көпірі бар сесквитерпенді лактонға әсер етеді (жыл сайынғы артемизия). Бұл хлорохинге төзімді плазмодиялардың түрлеріне қарсы тиімді (атап айтқанда, церебральды безгек жағдайында), бірақ 2009 жылдан бастап қарсылық туралы хабарламалар келді.

3. Хининнің биологиялық әсері

Хинин адам ағзасына және жануарларға күрделі және жан-жақты әсер етеді. Көрсетеді антиаритмическое-әрекет, түк өткізгіштігі төмендетеді, қозу және автоматизм жүрек бұлшық және бір мезгілде көрсетеді әлсіз атропиноподобное қолданысқа енгізіледі. Жатады антиаритмическим құралдарына Ia класты. Аритмияға қарсы белсенділігі бойынша хинин өзінің изомері хинидиннен төмен және жанама әсерлер береді. Сондықтан аритмияға қарсы дәрі ретінде хинин қазіргі уақытта хинидинмен толығымен алмастырылды.

Хинин өте ащы дәмге ие және көптеген ащы заттар сияқты (мысалы, жусан сығындылары немесе кофеин, стрихнин), ішке қабылдаған кезде асқазан сөлінің секрециясын жоғарылатады және тәбетті ынталандырады. Гипоталамустың терморегуляциялық орталығын басу арқылы дене температурасын төмендетеді. Бұрын ол антипиретик және тәбетті стимулятор ретінде кеңінен қолданылған. Қазіргі уақытта тиімді антипиретиктер мен күшті тәбет стимуляторларының болуына байланысты хинин екі қасиетте де қолдануды тоқтатты.

Хинин орталық жүйке жүйесінің қозғыштығын төмендетеді және орташа спецификалық емес седативті (седативті) әсерге ие, соның арқасында ол Орта ғасырларда және тіпті XX ғасырдың басында бромидтермен, Валериан, аналық,

долана сияқты тыныштандыратын шөптермен әртүрлі комбинацияларда кеңінен қолданылды. "жүйке сарқылуы".

Хинин ерекше емес анальгетикалық әсерге ие, әсіресе бас ауруы кезінде көрінеді және есірткі мен есірткіге қарсы анальгетиктердің әсерін күшейтеді. Осының арқасында ол бұрын бас ауруы үшін кейбір дайын дәрілік комбинациялардың құрамында кеңінен қолданылған-мысалы, "анальгин мен хинин" дайын таблеткалары әлі де шығарылады.

Хинин безгек плазмодиясының асексуалдық эритроциттердің көбеюін тежейді, бұл оны безгекке қолдануға мүмкіндік береді. Бірақ бұл мүмкіндікте ол бүгінде сирек қолданылады, өйткені безгекке қарсы тиімді және қауіпсіз синтетикалық дәрілер пайда болды, оның ішінде безгек плазмодиясының тіндерге, "ұйықтайтын" формаларына және масалардың денесінде дамуын жалғастыратын оның жыныстық формаларына әсер етеді. Сонымен қатар, хинин кейде Безгектің формаларында тиімді, мысалы, хлорохинге төзімді.

4. Метаболизмі

Организмде хинин 2-оксихининге, 2'-оксихининге, диоксихининге, гемохин қышқылына дейін хинуклидин және хинидин циклдерінің немесе хинетинге дейін винил тобының тотығуы салдарынан метаболизденеді. Бұл метаболиттер мен өзгермейтін хинин несеппен шығарылады.

5. Медицинада қолданылуы

Хининнің дәрілік зат ретіндегі жанама жалпы уытты әсері, ауыр бас ауруы, құлақтың шуылы, диарея, тері бөртпелері, көру және есту қабілетінің бұзылуы және т.б. хинин химиясын егжей-тегжейлі зерттеуге және құрамында гетероциклді хинин жүйесі бар антималяриялық препараттарды синтездеуге себеп болды., сондай-ақ акридин.

Безгекке қарсы.

Безгек аурын емдеу хининнің негізгі қолданылуы болып табылады, әсіресе басқа препараттарға химиялық төзімділік жағдайында. Оны басқа безгекке қарсы препараттарға төзімділік жағдайында алдын-алу үшін де қолдануға болады. Хининнің артық дозалануы улану мен ұрықтың асқынуына (есту қабілетінің жоғалуын қоса) және тіпті өлімге әкелуі мүмкін.

Бұлшықет спазмы.

Хининді қолданудың тағы бір көрсеткіші-бұлшықет құрысуын емдеу. Алайда, оның тиімділігі төмен және ықтимал өлім қаупі бар (атап айтқанда гематологиялық, жүрек және аллергиялық), 1995 жылдан бастап FDA оны осы мақсатта пайдалануға рұқсат бермейді.

Кардиостимулятор.

1749 жылдан бастап Жан-Батист де Сенак хининнің жүрек соғуына әсер ететінін атап өтті (XIX ғасырда хинин сандықпен бірге қолданылған). 1914 жылы Карел Фредерик Венлебах осындай әсерді сипаттады. 1918 жылы Уолтер фон Фрей хинин туындысының, хинидиннің аритмияға әсері туралы хабарлады.

1911 жылы Юлий Моргенрот хининді трипаносомиазды емдеу үшін қолдануға болатындығын айтты.

Фармакокинетикасы.

Хинин аш ішекте және ішінара асқазанда сіңеді. Қабылдағаннан кейін 20 минуттан кейін хининнің 90% қан плазмасынан жоғалады, бірақ ағзаларда көп мөлшерде кездеседі. Қабылдағаннан кейін 8 сағаттан кейін қанда хинин анықталмайды.

Хининнің көп бөлігі бауырда бұзылады. Хинин және оның алмасу өнімдері негізінен несеппен және ішінара нәжіспен шығарылады.

4.1 Қарсы көрсеткіштер

Хининге жеке төзбеушілік жиі кездеседі, бұл жағдайда хинин препараттары жойылады.

Хининді қолдануға қарсы көрсеткіштер-ішкі құлақтың аурулары, жүрек қызметінің декомпенсациясы және гемоглобинуриялық безгегі. Жүктіліктің соңғы айларында сақтықпен тағайындалады.

Жанама әсері

Хинин жиі жанама әсерлерді тудырады: тиннитус, бас айналу, құсу, жүрек соғысы, қолдың дірілдеуі, ұйқысыздық. Хининге идиосинкразия кезінде кішкентай дозалар эритеманы (терінің қызаруы шектеулі), есекжемді, дене температурасының жоғарылауын, жатырдан қан кетуді, гемоглобинуриялық безгекті (эритроциттердің ыдырауынан туындаған безгектің ауыр асқынуы) тудыруы мүмкін.[60]

Өзара әрекеттесу

Хинин мен дигоксинді бірге пайдаланған кезде плазмадағы Дигоксин мөлшерінің артуы және оның әсерінің күшеюі мүмкін. Бірге қолданған кезде микросомальді тотығу тежегіштері хининнің тиімділігін арттырады және оның жағымсыз реакцияларының даму қаупін арттырады.

Бірге қолданған кезде микросомальды тотығу индукторлары хининнің метаболизмін тездетеді, оның тиімділігін төмендетеді.

ЭКСПЕРИМЕНТТІК БӨЛІМ

CDCl_3 (немесе 60-63 үшін $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) қосылыс ерітіндісінің ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлері SiMe_4 қатысты "BrukerAV-400" (жұмыс жиілігі 400.13 (^1H))

және 100.78 МГц (^{13}C)) және "BrukerAV-600" (жұмыс жиілігі 600.30 (^1H) және 150.96 МГц (^{13}C) спектрометрлерінде тіркелген. ЯМР спектріінде сигналдарды жатқызу үшін әр түрлі, протон-протондық және көміртегі-протондық қозғалмалы корреляциялық спектроскопия пайдаланылған (COSY, COXH, COLOC). ЯМР ^{13}C спектрлеріндегі сигналдардың мультиплеттілігі J-модуляция режимінде спектрлерді жазу кезінде анықталды. Жоғары шешімді Масс-спектрлер DFSTHERMO SCIENTIFIC масс-спектрометрінде жазылған, буландырғыштың температурасы 150-240°C, ЭУиондалуы (70 эВ). Балқу температурасы SMF-38 қыздыру үстелінде анықталды. Реакциялардың өтуін бақылауды SilufolUV-254 пластиналарында ЖҚХ әдісімен жүзеге асырды. Дақтардың пайда болуы пластиналарды 10%-дық H_2SO_4 су ерітіндісімен бүрку арқылы, кейіннен 100°C дейін қыздырып немесе ультракүлгін сәулелендіру арқылы жүргізілді. Реакция өнімін аллюминий тотығында немесе силикагельде колонкалы хроматография арқылы бөлініп алынды («Acros», 0.035-0.070 мм, диаметр пор 6 нм), элюент: хлороформ-этилацетат.

Хинолинді алкалоид хининнің бөлінуі: 2.0 кг ұсақталған құрғақ ауа шикізаты 5% Na_2CO_3 ерітіндісімен ылғалдандырылады, ауада кептіріледі. Дайын шикізат экстракторға жүктеледі, 15.0 кг этанол құйылады және 2 сағат талап етіледі, шикізат этанолмен (3 рет) толық (75-80°C) алынады, салқындатылады және ағызылады, медициналық дәке қабаты арқылы сүзіледі. 3 экстракциядан алынған алкалоидтардың жиынтық сығындысы вакуум-булау қондырғысында қалыңдатылады. HPLC деректері бойынша 0.220% (құрғақ ауа шикізатының массасынан), 11.0% хинин (2.8) бар 1 кг мөлшерінде экстрактивті заттардың мөлшерін алыңыз. Бұдан әрі экстрактивті заттардың сомасы Al_2O_3 бағанына хроматографияланады (1:20 қатынасында). Колонканы этилацетатпен элюциялау кезінде түссіз кристалды зат түседі. Алынған техникалық сипаттағы хинин кристалдары (1) этилацетатпен және этанолмен деканттау арқылы жиналады және тазартылады. Тазартылған тұнба этанолдан қайта кристалданады. Нәтижесінде олар хинин (1) алады. 176-178°C, шығыс 38 г (ауа құрғақ шикізат салмағының 1.9%), тазалық HPLC талдауы бойынша 98.0% құрайды, ұстау уақыты $t_R=14.13\pm 2$ мин.

ИК - спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 2956, 2919 (OCH_3), 2850, 1652 ($\text{C}=\text{O}$), 1559, 1540, 1471, 1463, 1377, 890.

Синтездеу әдістері.

Хинин күрделі эфирлері 2-3.0,32 г (0,001 моль) хинин 1, 0,0015 моль изоксазол - немесе изотиазолкарбон қышқылы хлорангидридi, 0,25 г (0,002 моль) триэтиламин және 50 мл құрғақ диэтил эфирі бар қоспаны 20–23°C температурада 36 сағат бойы араластырған. Эфир ерітіндісі 50 мл 5% NaHCO_3

ерітіндісімен 8 сағат бойы қатты араластырылды, эфир қабаты бөлінді, Na₂SO₄ үстінде кептірілді, эфир 5-7 мл көлеміне дейін буланды. Күрделі эфирлер эфир мен гексан қоспасынан төмен температуралы кристалдану әдісімен тазартылды.

Хинин эфирлері-бұл өте жоғары балқу температурасы бар кристалды қосылыстар, әдетте, дигидрохлоридтердің балқу температурасы тиісті эфирлердің балқу температурасынан 30-50° С жоғары. Синтезделген қосылыстардың құрылымы элементтік талдау, ИҚ, ЯМР және масс-спектроскопия деректерімен дәлелденген.

Хинин алкалоиды және хининнің туындысының бактерияға қарсы биологиялық белсенділіктері

Хинолинді алкалоидтардың фармакологиялық қасиеттері осы қосылыстар қатарын зерттеудің зор маңыздылығын көрсетеді. Хинолинді алкалоидтардың және олардың синтетикалық аналогтарының антихолинэстеразды, холиносенооксидирлеуші, холинолитті, антиаминооксидазды, ұйықтататын әсерлері анықталынды].

Хинолинді туындыларының пестицидтік белсенділігі салыстырмалы түрде аз зерттелгендіктен оған соңғы уақытта көп көңіл аударылуда. 70 - жылдардың өзінде хиназолин туындылары фунгицидтер ретінде патенттелді.

2 және 3 орында түрлі орынбасарлары бар хинолин-4 туындылары фунгицидтер, бактерицидтер және инсектицидтер ретінде синтезделінді. Хинолинді алкалоидтардың ішінде өсімдік өсін реттеушілік қасиеті бар заттар да кездеседі.

Хинолиндердің ішінде антихолинэстеразды, ұйықтатушы, құрысып – тырысуға ауруына қарсы седативті, транквилизирлеуші, бұлшық етті босаңсыту, ревматизмге қарсы, гипотензивті, тыныс органдарын кеңейтуші, өт айдаушы, диуретті, малярияға қарсы қасиеттерімен және моноаминоксидаза ингибиторлары ретінде қасиет көрсетеді.

Орталық нерв жүйесіне әсер ететін хинолин -4 туындылары патенттелген және артериалды қан қысымын төмендететін заттарда хинолин-4 туындылары қатарынан табылған.

Хинолин туындыларының микробқа қарсы белсенділіктері зерттеліп, 15 патогенді микробқа қарсы жоғары белсенділік көрсететіні табылды.

Зерттеу нәтижелері

Бактерияға қарсы белсенділік *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* және грам оң (Г+) бактериялар штамдарына грам теріс (Г-) *Escherihia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* штамтарна агар диффузия әдісімен зерттелді. Қосылыстардың бактерияға қарсы белсенділігі тест-штамдарының (мм) өсуінің тоқтау зонасы диаметрі бойынша бағаланды. Өсудің тоқтау зонасы диаметрі 0-15 мм - әлсіз белсенділік (әл. бел.); 15-20 мм – орташа (орт. бел.) көрінетін белсенділік, 20 мм артық –айқын жоғары (айқын ж. бел.). Әрбір қосылыстәжірбиесі үш реттен зерттеліп тексерілді.

Зерттеу нәтижесі бойынша, алкалоид хинин молекуласы және туындысы - (R) - 6 - Метоксихинолин- 4 -и л -(1S,2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-илметил 5-

фенилизоксазол-3-карбоксилаты грам оң (Г+), грам теріс (Г-) бактерияға қарсы жоғарғы және орташа белсенділіктер көрсетті, сол сияқты өсудің тоқтау зонасының болмауын байқалтты .

Staphylococcus aureus штамына зерттелген үлгілер жоғарғы және орташа белсенділіктер, яғни хинин – жоғары бесенділік, туындысы –(R) - б - Метоксихинолин- 4 -и л -(1S,2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-илметил 5-фенилизоксазол-3-карбоксилаты - орташа белсенділік, *Bacillus subtilis* штамына қатынасы бойынша хинин – жоғары, туындысы(R) - б - Метоксихинолин- 4 -и л -(1S,2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-илметил 5-фенилизоксазол-3-карбоксилаты орташа белсенділік, ал *Escherihiacoli* штамы хинин молекуласы , туындысы – орташа белсенділіктер көрсетеді. *Pseudomonasaeruginosa* штамы хинин алкалоид – орташа белсенділік көрсетсе, туындысы - (R) - б - Метоксихинолин- 4 -и л -(1S,2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-илметил 5-фенилизоксазол-3-карбоксилаты үшін өсудің тоқтау зонасы байқалмайды.

Хинин алкалоиды грам оң (Г+) бактерияларға қарсы өте жоғары, ал *Escherihiacoli* штамына - жоғары белсенділік көрсетеді. *Pseudomonasaeruginosa* штамы бойынша пенициллин салыстырмалы препарат ретінде алынады. Нәтижесінде хинин алкалоиды ингибирлеу белсенділігінің жоғарғы мәнін көрсетті.

Технологиялық үдерісті баяндау

Қосалқы жұмыстардың сатылары:

ҚЖ. 1- Хинин алкалоидын дайындау

ҚЖ1.1 Реагентті және органикалық еріткіштерді дайындау

Қажетті реагенттер айдау әдісімен тазартылады, ал органикалық еріткіштер абсолюттеледі және ҚЖ 1.2.-ге беріледі

ҚЖ 1.2 Қажетті органикалық еріткіштер мен реагенттердің массасы мен көлемін анықтау

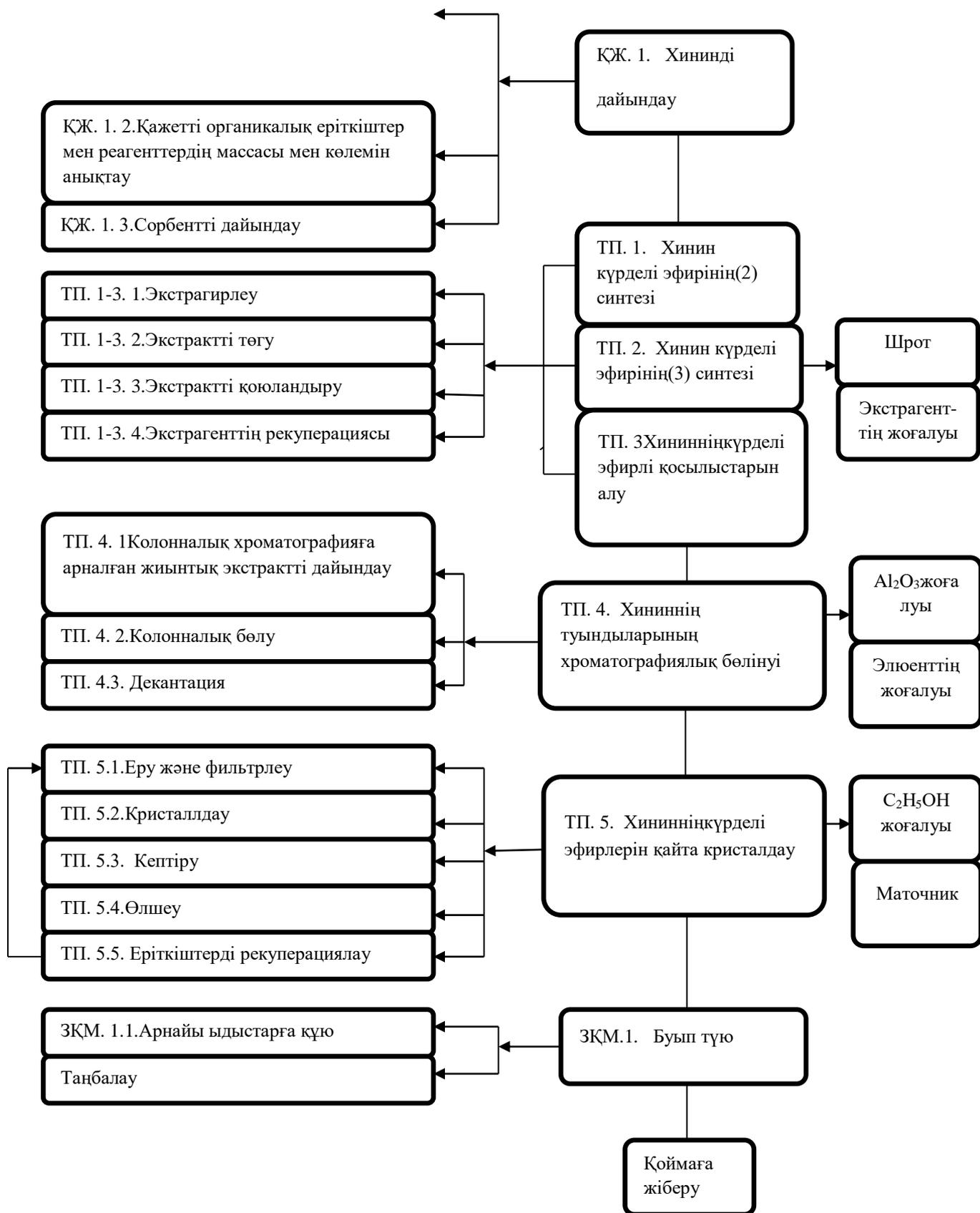
МЕ-2100 маркалы (Германия, өлшеу шегі 2.1 кг, бөлу бағасы 0.01 Ж.) жалпы мақсаттағы таразыларда реагенттер мен еріткіштердің қажетті санын (дәл өлшеуіш) өлшейді және ҚЖ 1.3. ке жіберіледі.

ҚЖ 1.3 Сорбентті дайындау

Сатылатын алюминий оксиді (жуу суы сілтілі реакция береді) алдын ала муфель пешінде қыздырылады. Температураны 2 сағат бойы 800°С ұстап, түнге қалдырады.

Технологиялық процестің қысқаша сипаттамасы

ҚЖ. 1. 1. Реагент пен еріткіштерді дайындау CH₂Cl₂, DMFA, AcOEt, CHCl₃, C₂H₅OH, Et₃N, MsCl, NaHCO₃, NaCl, Na₂SO₄, NaN₃, CuSO₄*5H₂O, AsCNa, Пропаргилспирті, ДМЭЖ



Технологиялық процестің сатылары:

ТП.1-Хинин күрделі эфирінің (2) синтезі

ТП.2-Хинин күрделі эфирінің (3) синтезі

ТП.3-Хининнің күрделі эфирлі қосылыстарын алу

ТП.1-3. 1 Экстрактілеу

Қосылыстардың жиынтық сығындысы органикалық еріткіштермен өңдеуге және экстрактлеуге жатады.

Операция бөлме температурасында 25 минут бойы жүргізіледі. Үш рет жүзеге асырылады, және әрбір келесі құю алдыңғы төгуге тең.

Экстракциядан кейін сұйық экстрактіні сыйымдылығы 2 л шыны ыдыстарға құяды. Сұйық экстракт ТП 1-3.2 түседі.

ТП. 1-3. 2 Экстрактті төгу

Алынған экстрактті шыны ыдысқа құйып, ТП 1-3.3-ге жібереді.

ТП. 1-3. 3 Заттың жиынтық сығындысын қоюландыру

Бұл операция вакуумды қондырғыны қолданумен ротациялық буландырғышта жасалады. Сұйық экстрактті буландырғыш колбаға жібереді, онда 50°C-ден 65°C дейін булану температурасына дейін, -0.6-ден -0.75 кгс/см² дейін қызады. Экстрагенттен кейін буландырғыш колбада қалың жиынтық экстракт қалады.

ТП.4 Экстрагентті рекуперациялау

Буландырғыш колбада буланып, булау түріндегі вакуум әсерінен еріткіш тоңазытқышқа түседі, онда конденсацияланады және қабылдау колбасына ағады. Рекуперат ТП 1-3.1-де өндіріс цикліне қайта оралады.

ТП. 4-Хининнің туындыларын хроматографиялық бөлу

ТП4.1. Колонналық хроматографияға арналған жиынтық сығынды дайындау

Заттардың жиынтық сығындысы жеке қосылыстарға бөлінеді.

Ерітілген сығындыға алюминий оксиді 1:3 қатынасында қосады және біркелкі ботқа тәрізді массаны алғанға дейін мұқият араластырады. Алюминий оксидімен араласқан қоюлатылған сығынды спиртті сору желдеткішінің астында тез буландыру үшін жұқа қабатпен тегіс бетке (тот баспайтын болаттан жасалған табаға немесе шыныға) орналастырады. Алюминий оксиді бар құрғақ сығындыны ұсақтайды және өлшейді, массаны анықтайды, содан кейін ТП 4.2-ге береді.

ТП 4.2 Колонналық хроматография

D= 0.08 м, l=1.3 М баған қолданылады.

Колонка балласты заттар жуылатын хлороформмен элюирленеді. Жеке заттары бар фракцияларды жинайды. Еріткіш роторлы буландырғышта буланады. Жеке құрамдастары бар фракцияларды біріктіреді және кептіреді, ТК 4.3-ке жібереді.

ТП 4.3 Декантация

Құрамында балласты заттар бар жеке заттардың біріккен фракцияларын еріткішпен өңдейді (х.ч.д маркалары). Балласты заттар ерігеннен кейін еріткішті декантациялайды және қабылдағышта ТП 5-ке түсетін белгілі бір мөлшерде таза жеке зат қалады.

ТП.5 Техникалық жеке затты қайта Кристалдау

ТП 5.1 Еріту және сүзу

ТП4.3 сатысында алынған техникалық жеке зат сарғыш түс береді, одан құтылу үшін, кептірілген жеке қосылыс қайта кристалдауға ұшырайды.

Техникалық жеке заты бар буландырғыш колбаны 80-90 С температурада су моншасына орнатады және еріткіште ерітеді. Органикалық еріткішті еріткіштің жоғалуын азайту үшін затты толық еріту сәтіне дейін біртіндеп қосады. Ерітіндіні сүзуге жібереді.

ТП 5.2 Кристалдану

Сүзілген ыстық ерітіндіні су моншасынан алады және біртіндеп салқындатады (алдымен бөлме температурасында 1 сағат, содан кейін тоңазытқышта 4°C - 3 сағат). Бұл ретте колбада біртіндеп жеке заттың кристалдары түсе бастайды. Түскен кристалдарды су ағатын сорғының вакуумымен Бюхнер құйғышында сүзгіште (сүзгіш қағаз) жуады. Қоспалардан жуылған кристалдар сарғыш реңкті ақ түсті болады.

ТП 5.3 Тазартылған затты кептіру

Зат алдымен сору желдеткішінің астында сүзгіште 2 сағат бойы кептіріледі, содан кейін фарфор ыдысқа тасымалданады және 40°C температурада және 0.08- (-0.09) мРа қысымда тұрақты массаға дейін вакуумдық кептіргіш шкафта кептіріледі. Зат иіссіз, сарғыш реңкі бар, ақ ине кристал тәріздес болуы тиіс.

Балқу температурасын балқу температурасын (ППП) анықтауға арналған аспапта ашық капиллярда анықтайды.

R_f анықтау үшін бірнеше кристалды заттар еріткіште ерітеді және ЖҚХ қояды: хлороформ еріткіштер жүйесінде-этил спирті (6:1) қатынасында йод буымен анықталады, заттар R_f 0.89 дақтың басында қарқынды қоңыр дақ түрінде көрінеді.

Тазартылып алынған заттың тазалығы мен шынайылығы жоғарыда сипатталған жағдайларда ЖЭСХ әдісімен анықталады. Тазартылған қосылыстың тазалығы кемінде 98.0 % құрауы тиіс.

ТП 5.4 Заттың массасын анықтау

ME-2100 маркалы (Германия, өлшем шегі 2.1 кг, бөлу бағасы 0.01 Ж.) жалпы мақсаттағы таразыларда заттың қажетті мөлшерін (дәл өлшеуішті) өлшейді және ЗҚМ.1.-ге жібереді.

Осы кезенді өткізуге кететін уақыттың жалпы шығыны 25 күнді құрайды.

Кептірілген зат

ТП 3.5 Еріткіштерді рекуперациялау

Буландырғыш колбада буланып, бу түріндегі вакуум әсерінен этанол конденсацияланатын және қабылдау колбасына ағатын тоңазытқышқа түседі. Рекуперат ТП 5.1-де өндіріс цикліне қайта оралады.

Буып-түю, таңбалау, тиеу кезеңдері:

ЗҚМ.1. Затты орау және таңбалау

ЗҚМ 1.1 банкаларға салу

ОСТ 64-2-71-80 бойынша БВ-1000-63-ОС немесе БВ-2000-90-ОС типті шыны массасынан жасалған банкаларға 0.1 кг немесе 0.2 кг . Банкілер 1.1 типті бұралатын пластмасса қақпақтармен, 2.1 типті төсемдермен 64-2-87-81 немесе ТУ 64-2-269-78 тығындайды. Қақпақты және мойынның бөлігін ГОСТ 1341-97

бойынша пергаментпен қаптайды, ГОСТ 6309-93 бойынша мақта-мата жіптермен байлайды және ГОСТ 23683-89 бойынша парафинмен құйылады. Банкіге МЕМСТ 7625-86 бойынша заттаңба қағазы жапсырылады. Әрбір банкіге ГОСТ 7625-86 бойынша орайтын қағазбен қаптайды.

ЗҚМ1.2 Таңбалау

Заттаңбаларға елді, дайындаушы кәсіпорынды, оның тауарлық белгісін және мекен-жайын, препараттың мемлекеттік, латын және орыс тілдеріндегі атауын, препараттың массасын, сақтау шарттарын, тіркеу нөмірін, серияның нөмірін, жарамдылық мерзімін көрсетеді. 14192-96 МЕМСТ бойынша топтық орама мен тасымалдау ыдысын таңбалау. Содан кейін препаратты қоймаға жібереді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазақстан өсімдік әлемінің бай қорының табиғи және егіп өсірілген өсімдіктердің аз бөлігі медицинада қолданылады және қазіргі кезде олардың химиялық құрамын зерттеу маңызды мәселеге айналып отыр. Қазіргі уақытта өсімдіктер құрамын ауқымды химиялық зерттеу жұмыстарының арқасында жаңа дәрілік субстанцияларын алу дамуда.

Бұған қарамастан өсімдіктер құрамын химиялық зерттеу жұмыстарын, өсімдіктен бөлініп алынған заттарға бағытталған химиялық трансформация жүргізу жолымен биологиялық белсенді туындылар алу ғылыми және практикалық тұрғыдан өте маңызды және өзекті мәселелер болып қала береді. Осыған орай перспективалы дәрілік препараттар ретінде алкалоидтардың түрлі өкілдері биологиялық белсенділіктің кең спектрін қамтитындығынан қызығушылық туғызуда. Олардың реакциялық қабілеттілігінің жоғарлылығы әр түрлі қосылыстар алудың қайнар көзі ретінде қалыптасты.

Бұл жұмыста зерттеу объектісі ретінде хинолинді алкалоид хиналынды. Хинин алкалоидының көптеген туындылары бағалы дәрілік препараттарға ие, бұл оларды жан-жақты зерттеуге, сондай-ақ неғұрлым күрделі құрылымдарды құрастыру әдістерін іздестіруге және "құрылымдық-биоактивтілік" тәуелділікті зерттеуге ынталандырды.

Жұмыстың мақсаты: хинолинді алкалоид хинин негізінде жаңа биобелсенді туындыларды бағытты түрде іздестіру және синтездеу, олардың құрылысын анықтау және лабораториялық технологиялық алыну жолдарының сызбанұсқалық регламентін құрастыру болып табылады.

Жұмыстың мақсатына сәйкес алға қойылған міндеттері:

- Хинолинді хинин алкалоидын бөліп алу, идентификациялау
- хинолинді алкалоид хинин негізінде химиялық түрлендірулер жүргізу, нәтижесінде күрделі эфирлерін синтездеу;
- синтезделген туындылар молекулаларының құрылысын қазіргі заманғы физика-химиялық әдістермен анықтау;
- синтезделген индивидуалды туындылардың биологиялық белсенділіктерін зерттеу;
- хинин алкалоидының күрделі эфирлерінің синтезделіп алу жолдарының лабораториялық технологиялық сызбаның регламентін құрастыру.

Зерттеудің міндеттеріне сәйкес келесі нәтижелер алынды:

- хинолинді хинин алкалоиды бөлініп алынды;
- хинолинді алкалоид хинин негізінде күрделі эфирлері синтезделді;
- синтезделген индивидуалды туындылардың биологиялық белсенділіктері зерттелді;
- хинин алкалоиды күрделі эфирлерінің синтезделіп алу жолдарының лабораториялық технологиялық сызбанұсқасының регламенті құрастырылды;

– Синтезделген қосылыстардың құрылысы УК-, ИҚ-, ^1H -, ^{13}C - ЯМР, көміртегі-протонды жылжуының екі шекті (^1H - ^{13}C - *COLOC*) корреляциялық спектроскопия, масс-спектрометрия әдістерімен дәлелденілді.

Хинин алкалоидының күрделі эфирлерін синтезделіп алу жолдарының лабораториялық технологиялық сызбанұсқасының регламенті құрастырылды.

Хинин молекуласының құрамына атомдар тобымен байланысқан хинолин және хинуклид циклдары кіреді. Хинин алкалоидының ЯМР¹H спектрінде күшті аймақта хинуклидин циклінің протондары көрінеді. Мәселен, облыста 1,49-1,78 м.д. кезінде H5 және H7 метилен протондары, сондай-ақ H4 метинді протоны резонанс тудырады. H2 метилен протондары 2,62 м. д. дублет түрінде резонанс жасайды, H6 метилен протондары 3,02-3,12 м. д., ал H8 Метин протоны – 3,42 м. д. күрделі сигнал түрінде жазылады. Винил тобының протондары (CH=CH₂) на ($\delta = 4,89$ м.д.), nv ($\delta = 4,93$ м. Д.) және NS ($\delta = 4,71$ м. Д.) үшін дублет түрінде резонанс тудырады. Хинолин циклінің протондары спектрдің әлсіз аймағында дублет түрінде пайда болады: Метин протондары δ (H3') = 7,44 м. д., δ (H5') = 7,25 м. д., δ (H7') = 7,20 м. д., δ (H8') = 7,90 м. Д. және δ (H2') = 8,50 м. д. метокси тобының Протондары 3,96 м. д. қарқынды синглет түрінде көрінеді

Биологиялық белсенділікті зерттеу нәтижесі бойынша, алкалоид хинин молекуласы және туындысы - (R) - 6 - Метоксихинолин- 4 -и л -(1S,2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-илметил 5-фенилизоксазол-3-карбоксилаты грам оң (Г+), грам теріс (Г-) бактерияға қарсы жоғарғы және орташа белсенділіктер көрсетті, сол сияқты өсудің тоқтау зонасының болмауын байқалтты .

Staphylococcus aureus штамына зерттелген үлгілер жоғарғы және орташа белсенділіктер, яғни хинин – жоғары бесенділік, туындысы –(R) - 6 - Метоксихинолин- 4 -и л -(1S,2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-илметил 5-фенилизоксазол-3-карбоксилаты - орташа белсенділік, *Bacillus subtilis* штамына қатынасы бойынша хинин – жоғары, туындысы(R) - 6 - Метоксихинолин- 4 -и л -(1S,2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-илметил 5-фенилизоксазол-3-карбоксилаты орташа белсенділік, ал *Escherichia coli* штамы хинин молекуласы , туындысы – орташа белсенділіктер көрсетеді. *Pseudomonas aeruginosa* штамы хинин алкалоид – орташа белсенділік көрсетсе, туындысы - (R) - 6 - Метоксихинолин- 4 -и л -(1S,2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-илметил 5-фенилизоксазол-3-карбоксилаты үшін өсудің тоқтау зонасы байқалмайды.

Хинин алкалоиды грам оң (Г+) бактерияларға қарсы өте жоғары, ал *Escherichia coli* штамына - жоғары белсенділік көрсетеді. *Pseudomonas aeruginosa* штамы бойынша пенициллин салыстырмалы препарат ретінде алынады. Нәтижесінде хинин алкалоиды ингибирлеу белсенділігінің жоғарғы мәнін көрсетті.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. В.Г. Жиряков «Органическая химия». - Москва - 1986 г.
2. В.Г. Белихов «Фармацевтическая химия». - Москва: Медпресс Инфо, 2007 г.
3. М.Д. Машковский. Лекарственные средства, 7 изд., ч. 1, М., 1972 г.
4. Achan J., Talisuna A. O., Erhart A., Yeka A., Tibenderana J. K., Baliraine F. N., Rosenthal P. J., D'Alessandro U. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria (англ.) // Malaria Journal (англ.)русск. : journal. — 2011. — May (vol. 10). — P. 144. — doi:10.1186/1475-2875-10-144. — PMID 21609473.
5. History of quinine: Friedrich A. Flückiger and Daniel Hanbury, Pharmacographia: A history of the principal drugs of vegetable origin, met with in Great Britain and British India (London, England: Macmillan and Co., 1874), pages 302-331: Cortex Cinchonæ Архивировано 11 ноября 2014 года..
6. Kaur A. The review on spectrophotometric determination of synthetic food dyes and lakes / Kaur A., Gupta U. // Gazi University Journal of Science - 2012. - Т. 25 - № 3 - С.579-588.
7. Bozdogan A. Simultaneous determination of Sunset Yellow and Ponceau 4R in gelatin powder by derivative spectrophotometry and partial least-squares multivariate spectrophotometric calibration / Bozdogan A., Ozgur M.U., Koyuncu I. // Analytical Letters - 2000. - Т. 33 - № 14 - С.2975-2982.
8. Ustun Ozgur M. The simultaneous determination of Quinoline Yellow (E-104) and Sunset Yellow (E-110) in syrups and tablets by second derivative spectrophotometry / Ustun Ozgur M., Koyuncu I. // Turkish Journal of Chemistry - 2002. - Т. 26 - № 4 - С.501-508.
9. Dinf E. Spectrophotometry multicomponent determination of sunset yellow, tartrazine and allura red in soft drink powder by double divisor-ratio spectra derivative, inverse least-squares and principal component regression methods / Dinf E., Baydan E., Kanbur M., Onur F. // Talanta - 2002. - Т. 58 - № 3 - С.579-594.
10. Ni Y. Simultaneous kinetic spectrophotometric analysis of five synthetic food colorants with the aid of chemometrics / Ni Y., Wang Y., Kokot S. // Talanta - 2009. - Т. 78 - № 2 - С.432-441.
11. В.А. Малеев, В.М. Безпальченко О.А.С. Определение красителей синтетического происхождения в продуктах питания фотоколориметрическим методом / В.А. Малеев, В.М. Безпальченко О.А.С. // Вестник Херсонского национального технического университета - 2015. - Т. 2 - № 53 - С.43-47.
12. Altinoz S. Simultaneous determination of Indigotin and Ponceau-4R in food samples by using Vierordt's method, ratio spectra first order derivative and derivative UV spectrophotometry / Altinoz S., Toptan S. // Journal of Food Composition and Analysis - 2003. - Т. 16 - № 4 - С.517-530.

13. Zheng H.L. Catalytic spectrophotometric determination of trace aluminium with indigo carmine / Zheng H.L., Xiong W.Q., Gong Y.K., Peng D.J., Li L.C. // *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* - 2007. - T. 66 - № 4-5 - C.1243-1247.
14. Mikus P. Determination of quinine in beverages by online coupling capillary isotachopheresis to capillary zone electrophoresis with UV spectrophotometric detection / Mikus P., Marakova K., Veizerova L., Piest'Ansky J. // *Journal of Separation Science* - 2011. - T. 34 - № 23 - C.3392-3398.
15. Combeau S. Identification and simultaneous determination of Azorubin, Allura red and Ponceau 4R by differential pulse polarography: Application to soft drinks / Combeau S., Chatelut M., Vittori O. // *Talanta* - 2002. - T. 56 - № 1 - C.115-122.
16. Alghamdi A.H. Applications of stripping voltammetric techniques in food analysis / Alghamdi A.H. // *Arabian Journal of Chemistry* - 2010. - T. 3 - № 1 - C.1-7.
17. Abu Shawish H.M. Development of novel potentiometric sensors for determination of tartrazine dye concentration in foodstuff products / Abu Shawish H.M., Ghalwa N.A., Saadeh S.M., Harazeen H. El // *Food Chemistry* - 2013. - T. 138 - № 1 - C.126- 132.
18. Dar R.A. Electrochemical studies of quinine in surfactant media using hanging mercury drop electrode: A cyclic voltammetric study / Dar R.A., Brahman P.K., Tiwari S., Pitre K.S. // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* - 2012. - T. 98 - C.72-79.
19. Zhao L. Preparation and application of sunset yellow imprinted ionic liquid polymer Ionic liquid functionalized graphene composite film coated glassy carbon electrodes / Zhao L., Zhao F., Zeng B. // *Electrochimica Acta* - 2014. - T. 115 - C.247-254
20. Soylak M. Solid-phase extraction of tartrazine on multiwalled carbon nanotubes for separation and enrichment / Soylak M., Cihan Z. // *Toxicological and Environmental Chemistry* - 2013. - T. 95 - № 4 - C.559-566.
21. Prado M.A. Validation of methodology for simultaneous determination of synthetic dyes in alcoholic beverages by capillary electrophoresis / Prado M.A., Boas L.F.V., Bronze M.R., Godoy H.T. // *Journal of Chromatography A* - 2006. - T. 1136 - № 2 - C.231-236.
22. Suzuki S. Determination of synthetic food dyes by capillary electrophoresis / Suzuki S., Shirao M., Aizawa M., Nakazawa H., Sasa K., Sasagawa H. // *Journal of Chromatography A* - 1994. - T. 680 - № 2 - C.541-547.
23. Komissarchik S. Test systems and a method for express detection of synthetic food dyes in drinks / Komissarchik S., Nyanikova G. // *LWT - Food Science and Technology* 2014. - T. 58 - № 2 - C.315-320.
24. Zhao W. Determination of Cinchona Alkaloids by Capillary Electrophoresis with Novel Complex Formation / Zhao W., Li Y., Zhang Y., Zhang H., Yu H., Chen A. // *Analytical Letters* - 2016. - T. 49 - № 8 - C.1176-1183

25. Kucharska M. A review of chromatographic methods for determination of synthetic food dyes / Kucharska M., Grabka J. // *Talanta* - 2010. - Т. 80 - № 3 - С.1045-1051.
26. Шестопалова Н.Б. Системы НП АВ - Н₂O - электролиты в мицеллярной экстракции и фотометрическом определении синтетических пищевых красителей: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.02. / Шестопалова Наталия Борисовна. - Саратов, 2014. - 203 с.
27. Li X.Q. Identification and determination of 34 water-soluble synthetic dyes in foodstuff by high performance liquid chromatography-diode array detection-ion trap time-of-flight tandem mass spectrometry / Li X.Q., Zhang Q.H., Ma K., Li H.M., Guo Z. // *Food Chemistry* - 2015. - Т. 182 - С.316-326.
28. Luo X. Novel molecularly imprinted polymer using 1-(*α*-methyl acrylate)-3-methylimidazolium bromide as functional monomer for simultaneous extraction and determination of water-soluble acid dyes in wastewater and soft drink by solid phase extraction and high perf / Luo X., Zhan Y., Tu X., Huang Y., Luo S., Yan L. // *Journal of Chromatography A* - 2011. - Т. 1218 - № 8 - С.1115-1121.
29. Chen Q.C. Determination of quinine in drinks by reversed-phase ion-pair chromatography / Chen Q.C., Wang J. // *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* - 2001. - Т. 24 - № 9 - С.1341-1352.
30. Kluska M. Analytics of Quinine and its Derivatives / Kluska M., Marciniuk-Kluska A., Prukala D., Prukala W. // *Critical Reviews in Analytical Chemistry* - 2016. - Т. 46 - № 2 - С.139-145.
31. Mustafa A.M. Simultaneous Determination of 18 Bioactive Compounds in Italian Bitter Liqueurs by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography-Diode Array Detection / Mustafa A.M., Ricciutelli M., Maggi F., Sagratini G., Vittori S., Caprioli G. // *Food Analytical Methods* - 2014. - Т. 7 - № 3 - С.697-705.
32. Kudlacek K. Historical injection solutions of quinine analyzed by HPLC/MS / Kudlacek K., Nesmerak K., Sticha M., Kozlik P., Babica J. // *Monatshefte fur Chemie* - 2017. - Т. 148 - № 9 - С.1613-1618.
33. Feas X. Fast and sensitive new high performance liquid chromatography laser induced fluorescence (HPLC-LIF) method for quinine. Comparative study in soft drinks / Feas X., Fente C.A., Cepeda A. // *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* - 2009. - Т. 32 - № 17 - С.2600-2614.
34. Lawson-Wood K. Quinine Fluorescence Determination of Quinine in Tonic Water / Lawson-Wood K., Evans K. // *PerkinElmer Application Note - Fluorescence Spectroscopy* - 2013.
35. O'Reilly J.E. Fluorescence experiments with quinine / O'Reilly J.E. // *Journal of Chemical Education* - 1975. - Т. 52 - № 9 - С.610-612.

36. Dian J. Functionalized materials with fluorescent dyes for chemosensor applications / Dian J., Jindrich J., Jelinek I. // Monatshefte fur Chemie - 2017. - Т. 148 - № 11 - С.1929-1935.
37. Государственная Фармакопея СССР X издание
38. Коренман И. М. Фотометрический анализ М. «Химия», 1970, стр 127
39. J. Achan, A.O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J.K. Tibenderana, F.N. Baliraine, P.J. Rosenthal, U. D'Alessandro, Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria, *Malar. J.* 10 (2011) 144.
40. R. Gatti, M.G. Gioia, V. Cavrini, Determination of Cinchona alkaloids and vitamin B6 by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *Anal. Chim. Acta* 512 (2004) 85–91.
41. E. Lesellier, C. West, The many faces of packed column supercritical fluid chromatography – a critical review, *J. Chromatogr. A* 1382 (2015) 2–46.
42. E. Lesellier, Retention mechanisms in super/subcritical fluid chromatography on packed columns, *J. Chromatogr. A* 1216 (2009) 1881–1890.
43. G. Lajko, T. Orosz, N. Grecso, B. Fekete, M. Palko, F. Fulop, W. Lindner, P. Antal, Ilisz, High-performance liquid chromatographic enantioseparation of cyclic β -aminohydroxamic acids on zwitterionic chiral stationary phases based on Cinchona alkaloids, *Anal. Chim. Acta* 921 (2016) 84–94.
44. C.V. Hoffmann, M. Lämmerhofer, W. Lindner, Separation of Cinchona alkaloids on a novel strong cation-exchange-type chiral stationary phase – comparison with commercially available strong cation exchanger and reversed-phase packing materials, *Anal. Bioanal. Chem.* 393 (2009) 1257–1265.
45. E. Holmfred, C. Cornett, C. Maldonado, N. Ronsted, S.H. Hansen, An optimized method for routine separation and quantification of major alkaloids in cortex Cinchona by HPLC coupled with UV and fluorescence detection, *Phytochem. Anal.* 28 (2017) 374–380.
46. D. Aichner, M. Ganzera, Analysis of anthraquinones in rhubarb (*Rheum palmatum* and *Rheum officinale*) by supercritical fluid chromatography, *Talanta* 144 (2015) 1239–1244.
47. A. Murauer, M. Ganzera, Quantitative determination of lactones in Piper methysticum (Kava-Kava) by supercritical fluid chromatography, *Planta Med.* 83 (2017) 1053–1157.
48. C. Desmorteux, M. Rothaupt, C. West, E. Lesellier, Improved separation of furocoumarins in essential oils by supercritical fluid chromatography, *J. Chromatogr. A* 1216 (2009) 7088–7095.
49. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М. : Новая Волна, Издатель С. Б. Дивов, 2006. – 1200 с.
50. Фармакофорные соли органических кислот и аминов: синтез, структура, биологическая активность. Сообщение 1. Аминовые и трифенилфосфиновые соли органических кислот / Е.А. Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. –2013. –№ 4 (62). –С. 99-110.

51. Фармакофорные соли органических кислот и аминов: синтез, структура, биологическая активность. Сообщение 2. Соли элементоорганических и органических кислот, фосфинов, азотистых оснований, металлов и комплексов металлов / Е.А.Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. – 2014. – № 2 (64). – С. 94-106.
52. Пацаева, С.В. Электронные спектры сложных молекул / С. В. Пацаева, В.И. Южаков - М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2010.- 34с.
53. Басова Е.М., Иванов В.М. А.О.К. Возможности спектрофлуориметра "Флюорат-02-Панорама" в анализе смеси флуоресцентных красителей / Басова Е.М., Иванов В.М. А.О.К. // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. - 2014. - Т. Т.55, №5 - С.281-295.
54. Infante С.М.С. Development of a fluorimetric sequential injection analysis (SIA) methodology for determination of quinine / Infante С.М.С., Masini J.С. // Journal of the Brazilian Chemical Society - 2011. - Т. 22 - № 10 - С.1888-1893.
55. Пацаева, С.В. Электронные спектры сложных молекул / С. В. Пацаева, В.И. Южаков - М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2010.- 34с.
56. Кулакова, И.И. Методы оптической спектроскопии / Кулакова И.И., Фёдорова О.А., Хорошутина А.В. - Москва, 2015. Вып. Московский-117с.
57. Yamaguchi S. Spectroscopic study of fluorescein immobilized on anodic porous alumina in aqueous solutions of different pH / Yamaguchi S., Shimada K., Matsui K. // Dyes and Pigments - 2020. - Т. 173 - № October 2019 - С.107944.
58. ГОСТ 908-2004 Кислота лимонная моногидрат пищевая. Технические условия (с Поправкой), ГОСТ от 17 ноября 2004 года №908-2004 [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200037682> (accessed: 24.11.2019).
59. Г.А. Мелентьева, Л.А. Антонова «Фармацевтическая химия». - Москва - 1985 г.
60. Дитиофосфорилирование хинина / И.С. Низамов[и др.] // Журнал органической химии. –2015. –Т. 51. – Вып. 6.– С. 915-916.