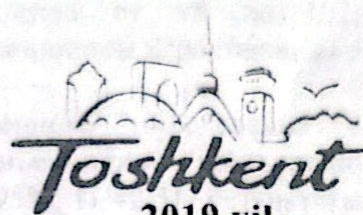




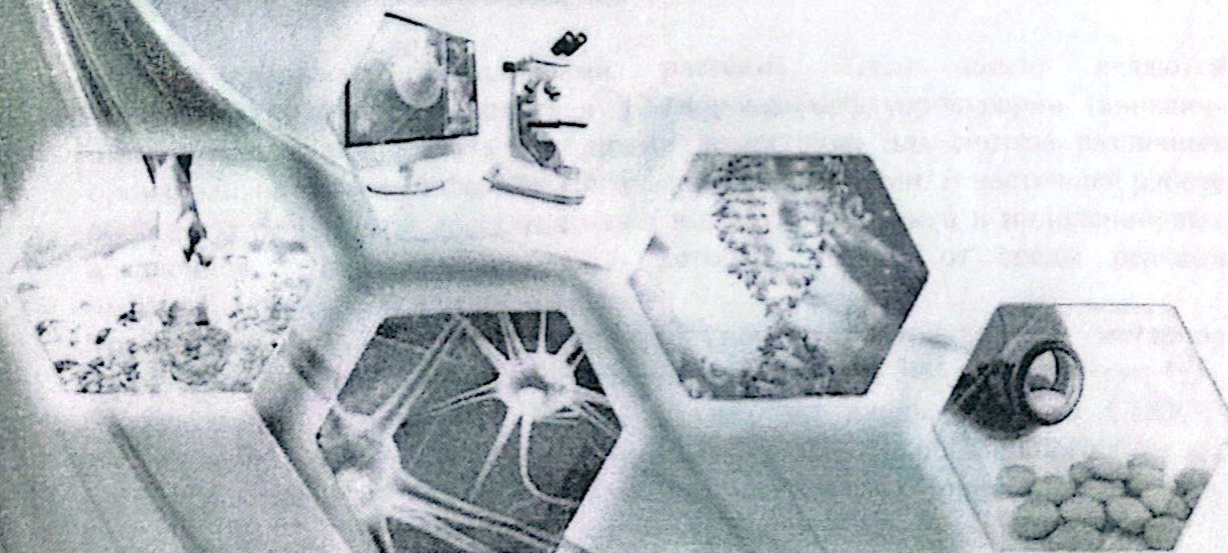
**TOSHKENT  
FARMATSEVTIKA  
INSTITUTI**



**2019 yil  
15-16 noyabr**

# **FARMATSEVTIKA SOHASINING BUGUNGI HOLATI: MUAMMOLAR VA ISTIQBOLLAR**

**(xalqaro olimlar ishtirokidagi respublika  
ilmiy-amaliy anjumani materiallari)**



Т.о. открываемость ( $R$ ) должно находиться в пределах от 98 до 102, следовательно, данная методика соответствует валидационной характеристике «Правильность».

**Выводы:** валидирована методика количественного определения с применением йодометрии аскорбиновой кислоты в инъекционном растворе по показателю «Правильность». Поскольку  $t = 0,6 \ll (95\%, f) = 2,31$ , результаты выборки можно считать свободными от систематической ошибки.

#### **Литература**

1. Валидация аналитических методик для производителей.-Москва: Издательство «Литерра», 2008.- С.70.
2. Оценка правильности количественного определения кислоты аскорбиновой в плодах шиповника тремя колориметрическими методами / Е.В. Зыкова, Г.П. Дудченко, В.Г. Зайцев, Е.В. Денежко, О.В. Островский // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.– Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 254-255.
3. ОСТ 42-510-98 « Правила производства и контроля качества лекарственных средств GMP».
4. Ж.И.Аладышева, В.В.Береговых, А.П.Мешковский, Л.М.Левин. /Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве.- Москва, 2005- С.73.

#### **О РЕАКЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НОРФЛУОРОКУРАРИНА И А-МЕТИЛЕН-ИНДОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ**

Ш.М. Адизов, А.Г. Ешимбетов, Б. Ташходжаев, М.М. Мирзаева, П.Х. Юлдашев, К.А. Убайдуллаев

<sup>1</sup>Институт химии растительных веществ им.акад.С.Ю.Юнусова АН РУз, г. Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>2</sup>Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан  
E-mail: madinaxonmirzaeva1986@gmail.com.

**Цель:** главными алкалоидами растения *Vinca erecta* являются норфлуорокурарин (винканин) и 12-гидроксинорфлуорокурарин (винканидин), которые могут быть исходными веществами для синтеза различных производных с новыми фармакологическими свойствами. В настоящей работе обобщены результаты восстановления норфлуорокурарина и индолениновых алкалоидов, конечные продукты которых зависят от среды реакции (нейтральной, кислой или щелочной).

**Материалы и методы:** УФ-спектр норфлуорокурарина в метаноле характеризуется тремя полосами поглощения при 244, 300 и 365 нм (рис.1, 1). Вторая менее интенсивная полоса из них по данным метода CNDO/S обусловлена  $n \rightarrow \pi^*$ -электронными переходами карбонильного атома кислорода и азота N4. При добавлении щелочи (NaOH) к спиртовому раствору

алкалоида наблюдается батохромное смещение полосы поглощения при 244 и 365 нм и полоса поглощения при 300 нм почти исчезает (рис.1, II). Эти изменения полос в УФ-спектре указывают на возможную реализацию Ia формы в щелочной среде [1]. При добавлении к раствору кислоты (подкисление спиртово-щелочного раствора) наблюдается обратный переход, и УФ-спектр принимает почти исходный вид (рис.1, III). Следовательно, молекула норфлуорокурарина в нейтральной и кислой среде имеет близкое электронное состояние.

При растворении норфлуорокурарина в нейтральной и щелочной средах также наблюдается изменение ИК-спектра. Спектр вначале был снят в растворе  $\text{CCl}_4$  (I). Эксперимент продолжили добавлением в смесь небольшого количества метанола, поскольку щелочь (NaOH) не растворяется при прямом введении в  $\text{CCl}_4$ . В ИК-спектре нам удалось рассмотреть только изменение полосы поглощения  $\text{C=O}$  группы, т.к. метанол перекрывает другие полосы, наблюдаемые в области  $2000\text{--}3700\text{ см}^{-1}$ . На рисунке 2 приведена развернутая область  $1750\text{--}1590\text{ см}^{-1}$  до (I) и после (II) добавления щелочи.

**Результаты:** экспериментальные данные РСА, ИК- и УФ-спектроскопии подтверждают, что в щелочной (в отличие от кислой и нейтральной) среде вначале молекула норфлуорокурарина переходит к цвиттер-ионному состоянию Ia, затем происходит гипотетическая промежуточная имино-солевая форма (A, схема 1) и восстановление двойных связей с образованием индольного основания (2) с разрывом связи C3–C7[2].

Литературный анализ строения продуктов реакций восстановления индолениновых алкалоидов показывает, что среда в этих реакциях имеет большое значение. Приакуаммин (3) при восстановлении боргидридом натрия формирует индольное основание стеммаденин (4), что объясняется авторами образованием промежуточной четвертичной иминной солевой формы в щелочной среде. Однако реакция в нейтральной среде идет по другому направлению; в метаноле получается  $\alpha$ -метилениндолин – акуаммин (5).

Аналогичная реакция с разрывом связи C3–C7 наблюдается при восстановлении в щелочной среде индолениновых оснований декарбометоксиакуаммина (6), декарбометоксивинервина (7), которые переходят в производные индола 8, 9. Однако при восстановлении в кислой среде они образуют производные индолина 10, 11, сохраняя норфлуорокурариновый циклический каркас [3].

Одними из  $\alpha$ -метилендиндолиновых алкалоидов являются аналоги винкадиформина (12), которые при восстановлении борогидридом натрия в щелочной среде переходят в аналоги алкалоида квебрамина (13) также в результате миграции двойной связи в сторону образования индола.

Результаты восстановления алкалоида норфлуорокурарина и показывают, что в кислой и нейтральной средах образуются индолиновые, а в щелочной среде

формируются индольные производные, что связано с изменением электронной структуры исходного алкалоида в зависимости от среды.

**Выводы:** показано что при восстановлении алкалоида норфлуорокурарина и представителей  $\alpha$ -метилендиндолинового ряда в кислой и нейтральной средах идет образование индолиновых производных, а в щелочной – индольных.

#### Литература

1. P. Kh. Yuldashev, B. Tashkhodzhaev, K. K. Turgunov, M. M. Mirzaeva, Chem. Nat. Compd., 46, 774 (2010).
2. P. Kh. Yuldashev, B. Tashkhodzhaev, K. K. Turgunov, M. M. Mirzaeva, Chem. Nat. Compd., 46, 924 (2011).
3. M. M. Mirzaeva, B. Tashkhodzhaev, L. M. Levkovich, A. G. Eshimbetov, P. Kh. Yuldashev, N. D. Abdullaev. Chem. Nat. Compd. 48, 91 (2012).
4. M. M. Mirzaeva, B. Tashkhodzhaev, A. G. Eshimbetov, P. Kh. Yuldashev, Chem. Nat. Compd., 48, 842 (2012).

#### ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЪЕКТА АМЛОДИПИНА, С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ТСХ И УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Г. Ж. Урдабаева, Х. К. Олимов, А. Ш. Хусанов

*Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

*E-mail: gulnaz07@inbox.ru*

Амлодипин (2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридин дикарбоновой кислоты 3-этил 5-метиловый эфир) - биологически активное вещество, широко применяющееся в медицинской практике. Относится к группе антагонистов кальция второго поколения, в организме связывается с дигидропиридиновыми рецепторами, блокирует кальциевые каналы, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция внутрь клетки. Кроме того, амлодипин оказывает пролонгированное дозозависимое гипотензивное действие, обусловленное прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов.

По физическим свойствам амлодипин (в форме безилата) - белый кристаллический порошок с температурой плавления 199-201°C, малорастворимый в воде (растворимость в воде 75,3 мг/л при температуре 25°C), умеренно растворим в 96% этаноле, легко в метаноле. Обладает выраженными токсическими свойствами по отношению к теплокровным организмам. Его LD<sub>50</sub> при внутрижелудочном введении лабораторным животным составляет 686 мг/кг. В значительных дозах амлодипин может вызывать отравление различной степени тяжести.

Отмечены многочисленные случаи летального исхода при отравлении амлодипином.