

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 1 стр. из 130
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	



ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина:

Фармацевтическая химия-2

Код дисциплины:

FH 4304-2

Название и шифр ОП:

6B10106 - «Фармация»

Объем учебных часов/кредитов **150 часов/5 кредитов**

Курс и семестр изучения: **4/VIII**

Объем лекции **15**

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 2 стр. из 130
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	

Шымкент, 2025

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	3 стр. из 130

Лекционный комплекс разработан в соответствии с рабочей учебной программой дисциплины (силлабусом) «Фармацевтическая химия-2» и обсуждены на заседании кафедры.

Протокол №25а от 26.06.2025 г.

Утверждены зав. кафедрой  проф. С.К. Ордабаева

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	4 стр. из 130

СОДЕРЖАНИЕ

№ п/п	Темы лекций	Стр.
1	Азотсодержащие гетероциклы.	4
2	Производные пиррола.....	11
3	Производные индола.....	20
4	Производные пиразола и имидазола.....	32
5	Производные пиридин-4-карбоновой кислоты.....	40
6	Производные тропана.....	48
7	Производные хинолина и хинуклидина	55
8	Производные изохинолина.....	63
9-10	Производные пиrimидина.....	71
11	Производные пиrimидино-тиазола.....	85
12	Производные пурина.....	93
13	Производные птеридина и изоаллоксазина.....	102
14	Производные фенотиазина.....	113
15	Производные 1,4-бензодиазепина.....	122

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	5 стр. из 130

1-лекция

Тема: Азотсодержащие гетероциклы. Производные пиррола

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиррола, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Макроциклические производные пиррола: кобаламины, открытие, распространение в природе, получение.
2. Особенности структуры, физико-химических свойств кобаминовых витаминов, требования к качеству, методы анализа.
3. Лекарственные препараты, синтетические производные пирролидина: физические и химические свойства, фармакопейные методы анализа.
4. Применение в медицине. Стабильность и условия хранения.

Введение. Макроциклические производные пиррола: кобаламины, открытие, распространение в природе, получение

Пиррол представляет собой пятичленный гетероцикл с одним атомом азота в 1-м положении. Структура пиррола лежит в основе как природных, так и синтетических лекарственных препаратов различных фармакологических групп.

Пиррол, восстановленный (пирролидин) и пиррол конденсированный (пирролизидин) лежат в основе структуры ЛП разной направленности фармакологического действия. К производным пирролидина относятся поливинилпирролидон (гемодез); к макроциклическим производным пиррола - цианокобаламин (витамин В₁₂), гидроксокобаламин, кобамид; к производные пиррола – пирацетам, каптоприл, эналаприл; к производным пирролизидина - платифиллина гидротартрат, к производным тетрагидропиррола - линкомицина гидрохлорид, клиндамицин и др.

Перечисленные препараты имеют сложную химическую структуру и состав. Кроме пирролидина и пирролизидина содержат в молекуле гетероциклический, ароматический ядра, остаток фосфорной кислоты, неорганические соединения.

Знание общих и частных закономерностей физических и химических свойств, связи структуры с фармакологической активностью необходимо будущему фармацевту для решения профессиональных задач, связанных с контролем качества.

Наличие третичного азота в структуре препаратов придает основные свойства и обуславливают реакцию идентификации с общесадительными реактивами и образование солей. Определение связанной кислоты лежит в основе реакций

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	6 стр. из 130

подлинности и количественного содержания ЛП – солей органических оснований и минеральных кислот.

Особенности структуры, физико-химических свойств кобаминовых витаминов, требования к качеству, методы анализа

Получение цианокобаламина

Микробиологический синтез из:

- пропионовокислых бактерий (Великобритания, Венгрия),
- мезофильных и термофильных метаногенных бактерий (Венгрия),
- актиномицетов и родственных форм (Италия).

Основной метод включает использование *Propionobacterium*.

Процесс ведут в реакторе объемом 1 м³ при коэффициенте заполнения 0,65-0,7 в течение 80-88 ч в анаэробных условиях.

Для питательной среды используют:

- глюкозу,
- до 10% солей железа, марганца, магния и кобальта (концентрация соли колеблется от 10 до 100 мг/л),
- сульфат аммония.

Сложная структура витамина В₁₂ состоящая из нуклеотида и нуклеотида и кобамида (имеющий частично или полностью гидрированных четыре пиррольных цикла, 6 сопряженных двойных связей и 9 асимметрических атомов углерода) обуславливает поглощение света в УФ- и ИК-областях спектра, поэтому основным способом идентификации и определения чистоты, количественного определения витамина В₁₂ служит его спектральная характеристика (278, 361, 548 нм). Для качественной характеристики цианокобаламина могут быть использованы и химические методы, основанные на цветных реакциях и в результате различных превращений молекулы витамина В₁₂. Наличие асимметрического атома углерода обуславливает вращение плоскости поляризации луча.

Анализ чистоты проводят по следующим показателям:

1. Родственные примеси (не более 4 %) – методом ВЭЖХ.
2. Светопоглощающие примеси - СФ.

В оксикобаламине определяют:

- неидентифицированные примеси (не бол. 3 %),
- примеси цианокобаламина и др. кобаламинов (не бол. 3%).

Также во всех ЛП определяют такие показатели, как:

1. Потеря в массе при высушивании (не более 12%).
2. Микробиологическая чистота.
3. Стерильность.
4. Тяжелые металлы.
5. Показатель рН.

ОНТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	7 стр. из 130

6. Остаточные растворители – ГХ.

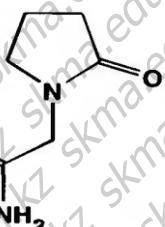
Основным методом количественного определения по всем НД является метод УФ-спектрфотометрии.

Лекарственные препараты, синтетические производные пирролидина: физические и химические свойства, фармакопейные методы анализа

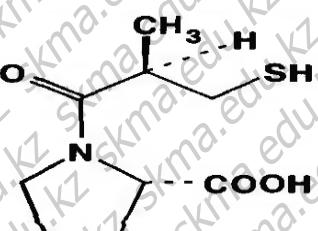
К синтетическим ЛП, производным пиррола относятся пирацетам, каптоприл, эналаприл.

Пирацетам представляют собой циклическую форму γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), а каптоприл и эналаприл можно отнести также к производным циклических аминокислот

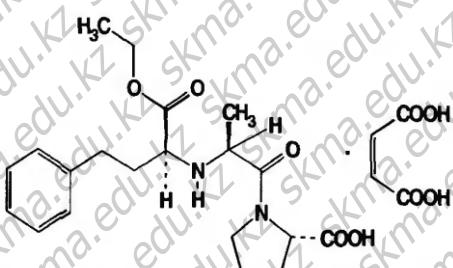
Пирацетам – 1- ацетамидо-пирролидон-2



Каптоприл - 1-[*(2S)*-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин



Эналаприл - 1(*N*-(*S*)-1-карбокси-3-фенилпропил)-L-аланил-L-пролин-1'этилового эфира малеат



Физические и химические свойства, методы анализа. По описанию препараты представляют собой белые кристаллические порошки без запаха.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	8 стр. из 130

Пирацетам легко растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире; каптоприл - легко растворим в воде, этаноле, метаноле, хлороформе, в растворах гидроксидов щелочных металлов; эналапирл - умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, метаноле, хлороформе, диметилформамиде.

Подлинность ЛП устанавливают: с помощью ИК-спектра, снятого после прессования в таблетках с калия бромидом в области 4000-400 cm^{-1} . УФ-спектр пирацетама в интервале 230-350 нм не имеет выраженных максимумов поглощения. Каптоприл имеет слабо выраженный максимум поглощения при длине волны 212 нм, а эналаприл – выраженный максимум при 260 нм.

При нагревании ЛП с раствором натрия гидроксида выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху и посинению красной лакмусовой бумаги. Реакция лежит в основе количественного определения ЛП методом Кельдаля.

Для идентификации также используют кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства, а также наличие кето-группы, карбоксамидной и сложноэфирной групп.

Чистоту препарата устанавливают определением посторонних примесей (не более 0,5 %) методом ТСХ, подвижная фаза состава хлороформ-метанол-раствор аммиака концентрированный (70:30:3). Проявляют хроматограмму в камере для хлорирования смесью 1,5%-ного раствора перманганата калия и хлороводородной кислоты концентрированной (1:1). Определяют прозрачность, цветность, рН раствора, сульфатную золу, тяжелые металлы и микробиологическую чистоту.

Количественное определение пирацетама проводят методом алкалиметрии после гидролиза. Для каптоприла НД рекомендует йодометрию и йодатометрию по атому серы. Эналаприл количественно определяют методом алкалиметрии по связанной малеиновой кислоте.

Применяют пирацетам как психотропное (ноотропное) средство при заболеваниях нервной системы, связанных с нарушением обменных процессов мозга и с сосудистыми заболеваниями. Каптоприл, эналаприл – гипотензивные средства, назначают при гипертонической болезни и сердечной недостаточности.

Хранят по списку сильнодействующих ЛП. В сухом, защищенном от света месте, плотно укупоренной таре, каптоприл – при температуре не выше 30°C.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	9 стр. из 130

1. Какими свойствами обладают пиррол и пирролидон? Классификация лекарственных средств, производных пиррола: природного и синтетического происхождения.
2. Кобаминовые витамины, распространенность в природе, биохимическая роль для организма, аналоги витамина В12, применение в медицине.
3. Особенности химической структуры цианокобаламина и его аналогов и связанные с ней физические и химические свойства.
4. Физические константы и спектральные характеристики кобаминовых витаминов.
5. Методы идентификации по функциональным группам.
6. Требования к чистоте цианокобаламина в зависимости от способов получения.
7. Методы количественного определения кобаминовых витаминов.
8. Пирацетам – циклическая форма гамма-аминомасляной кислоты. Связь химической структуры с фармакологическим действием.
9. Способы синтеза пирацетама, требования к чистоте лекарственной субстанции.
10. Физические и химические свойства пирацетама. Специфические реакции идентификации.
11. Методы количественного определения пирацетама, связанные с химическими свойствами препарата.
12. Структурные формулы, рациональные названия препаратов: каптоприла и эналаприла.
13. Физические свойства, физические константы каптоприла и эналаприла.
14. Кислотно-основные свойства, лежащие в основе методик идентификации ЛП.
15. Окислительно-восстановительные свойства каптоприла, методики идентификации и количественного определения.
16. Методы определения ковалентно-связанного атома серы в каптоприле. Напишите уравнения реакций.
17. Какие специфические реакции подлинности рекомендуете на ЛП по амидной и сложноэфирной группе?
18. Методы количественного определения каптоприла и эналаприла.
19. Как применяют и хранят ЛП, производные пиррола?

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	10 стр. из 130

2-лекция

Тема: Производные пиразола и имидазола

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиразола и имидазола фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

- Производные пиразола как ЛС. Связь химической структуры с фармакологической активностью в ряду.
- Способы получения, требования к чистоте ЛП, производных пиразола. Физические и химические свойства, требования к качеству, методы анализа.
- ЛП, производные имидазола. Общие и частные реакции идентификации, требования к чистоте, количественное определение. Условия хранения.

Производные пиразола как ЛС. Связь химической структуры с фармакологической активностью в ряду

Препараты группы пиразолона оказывают болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Физико-химические свойства и фармакологическую активность предопределяет их химическое строение. Антипирин и анальгин являются производными пиразолона-5. Введение второй кетогруппы в молекулу при водит к образованию производного пиразолидиниона (бутадиона), который является наиболее активным противовоспалительным препаратом этой группы.

Характерным свойством всех производных пиразола является способность к окислению, причем она различна для каждого препарата и зависит от характера заместителя при атоме углерода в положении 4. Продукты окисления окрашены в различные цвета в зависимости от характера окислителя и условий реакции.

Соответственно для хранения препаратов этой группы требуются следующие условия: защищенность от света и тщательная укупорена склянок. Таким образом, знание физических и химических свойств препаратов производных пиразола позволяет осуществить системный подход к их анализу и обеспечению сохранности действующих веществ.

Способы получения, требования к чистоте ЛП, производных пиразола. Физические и химические свойства, требования к качеству, методы анализа

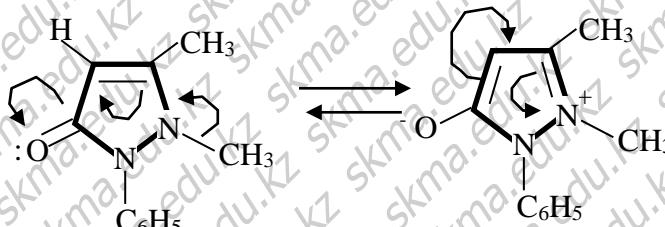
Пиразол – пятичленный гетероцикл ароматического характера с 2 гетероатомами азота в 1-м и 2-м положениях. В медицине применяются

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	11 стр. из 130

производные пиразолина (частично гидрованной системы); окисленная его форма – пиразолон 5.

К этой группе относятся антипирин, анальгин и пропифеназон; другое лекарственное вещество – бутадион является производным пиразолидин-3,5-диона. Препараты этого ряда относятся к группе анальгетиков-антиpirетиков.

Антипирин и анальгин растворимы в воде, что связано с особенностями их химического строения. Анальгин является натревой солью замещенной серной кислоты. Растворимость антипирина в воде обусловлена его способностью образовывать при растворении в воде внутреннюю соль (цвиттер-ион) или бетаиновую структуру, которая хорошо сольватируется водой:



Цвиттер-ион (бетайн)

Для производных пиразолона характерно поглощение в ИК- и УФ-областих спектра. УФ-спектры имеют 2 максимума: в интервалах 243-245 нм и 265-275 нм. Данное свойство используется как для идентификации, так и для количественной оценки препаратов в лекарственных формах.

Кислотно-основные свойства. Производные пиразолана имеют слабо выраженный основной центр-гетероатом азота во 2-ом положении. Атом азота в 1-м положении практически не проявляет основных свойств из-за влияния атома кислорода карбонильной группы и фенильного радикала.

Таким образом, антипирин является слабым однокислотным основанием. Водной раствор его нейтрален (рН 6,0-7,5). Анальгин – натриевая соль довольно сильной замещенной сульфокислоты, поэтому его водные растворы имеют нейтральную реакцию среды (рН 6,0-7,5).

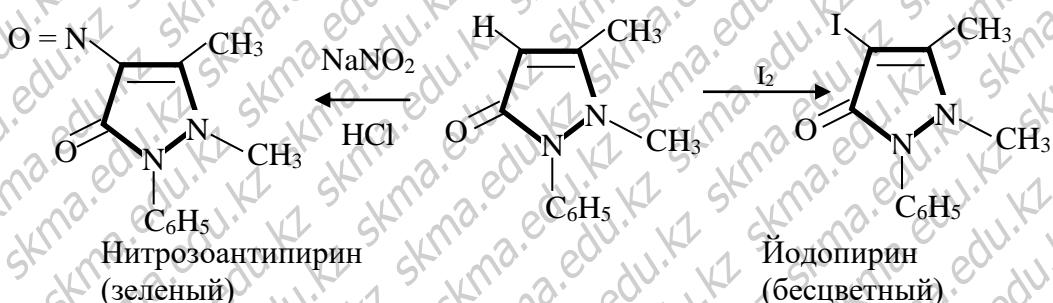
Как азотсодержащие органические основания лекарственные вещества группы пиразолона образуют с общеалкалоидными реагентами осадки комплексных солей. Следует отметить особенность проведения реакции с реагентом Люголя (раствор йода в калия йодиде). Антипирин с раствором йода сначала образует бесцветный йодопирин, поэтому при добавлении первых капель реагента наблюдается обесцвечивание йода, а затем (при избытке реагента) выпадает бурый осадок комплексной соли –периодида.

Антипирин. 1) *Реакция комплексообразования.* За счет способности давать в водном растворе цвиттер-ион антипирин образует с железа (III) хлоридом

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	12 стр. из 130

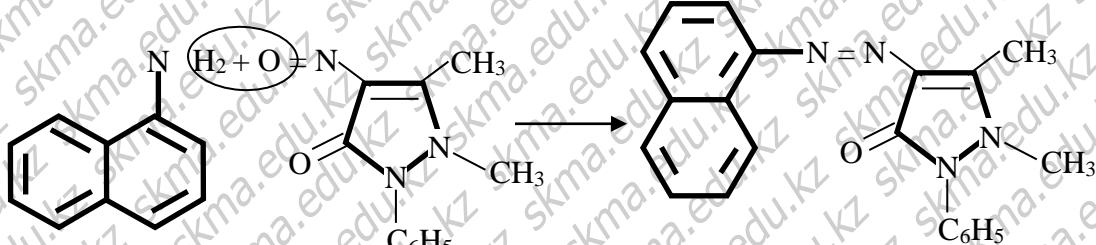
комплексную соль красного цвета, обесцвечивающуюся при добавлении минеральных кислот.

2) *Реакции электрофильного замещения*. Вследствие образования бетаиновой структуры и ее ароматического характера антипирин вступает в S_E -реакции по 4-му положению. Электрофилами являются нитрозо- и нитропроизводные, а также галогены. Поэтому в отличие от анальгина антипирин не окисляется растворами йода и натрия нитрита в кислой среде, а образует продукты замещения:



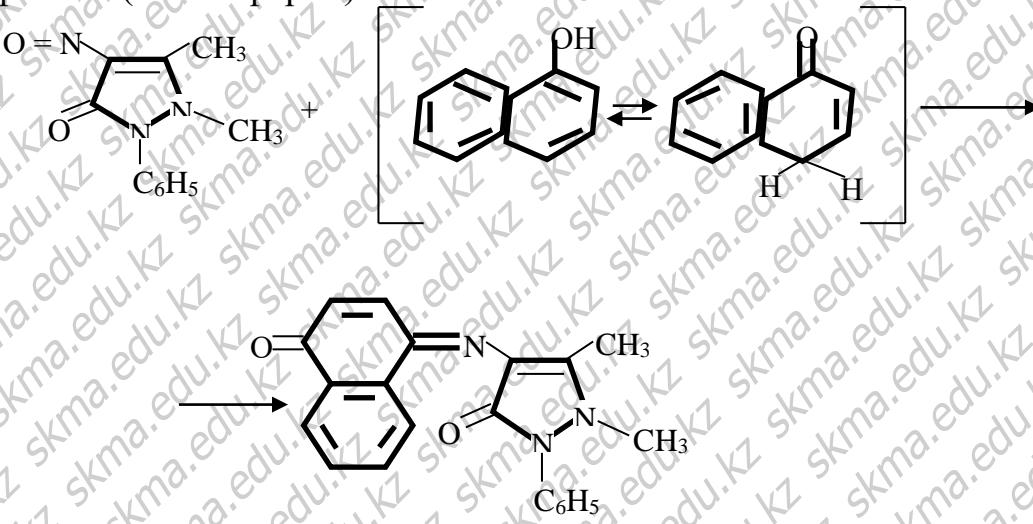
Реакция образования нитрозоантипирина применяется для идентификации антипираина и для его количественного определения методом ФЭК. Эта реакция может быть использована также для открытия нитрит-иона.

На основе нитрозоантипирина можно получить азокраситель при взаимодействии с 1-нафтиламином:



Азокраситель (красного цвета)

Индофеноловый краситель образуется при сочетании нитрозоантипирина с 1-нафтолом (в кето-форме):



ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	13 стр. из 130

Индофенольный (полиметиновый)

краситель

Реакция взаимодействия с йодом лежит в основе количественного определения антипирина йодометрическим методом. При действии на антипирин избытка титрованного раствора йода образуются йодопирин (см. выше) и выделяется кислота йодоводородная, которую связывают натрия ацетатом, чтобы предотвратить обратную реакцию. Поскольку йодопирин может адсорбировать йод, для его извлечения добавляют хлороформ. Избыток йода титруют натрия тиосульфатом-до обесцвечивания хлороформного слоя. Параллельно проводят контрольный опыт:

Анальгин. 1) *Реакции окисления.* Анальгин проявляет выраженные восстановительные свойства, которые обусловлены наличием неустойчивой, частично гидрированной системы пиразолина и гидразиновой группировки. Кроме того, его реакционная способность усиlena радикалом при С₄. Способность к окислению определяет реакции идентификации, метод количественного анализа и особенности хранения.

В качестве окислителей для идентификации анальгина используют: железа (III) хлорид, серебра нитрат, натрия нитрит, калия йодат и др.

Анальгин с раствором серебра нитрата сначала дает белый осадок соли серебра, затем окрашенный продукт окисления с выделением осадка металлического серебра.

При взаимодействии анальгина с калия йодатом в кислой среде сначала наблюдается малиновое окрашивание (продукты окисления анальгина), затем, вследствие восстановления йодата калия до йода, -образования бурого осадка перидида.

Анальгин дает также реакцию образования берлинской лазури.

2) *Реакции гидролитического расщепления.* Анальгин подвергается гидролитическому расщеплению в кислой, нейтральной и щелочной среде, особенно при нагревании. Реакции кислотного гидролиза используется для идентификации анальгина: серы (IV) оксид и формальдегид обнаруживают по запаху. Кроме того, наличие формальдегида можно подтвердить реакции образования ауринового красителя с кислотой хромотроповой или кислотой салициловой.

Под действием света и кислорода воздуха может происходить окисления анальгина. Поэтому ГФ нормирует прозрачность, а вследствие возможного гидролиза - кислотность и щелочность.

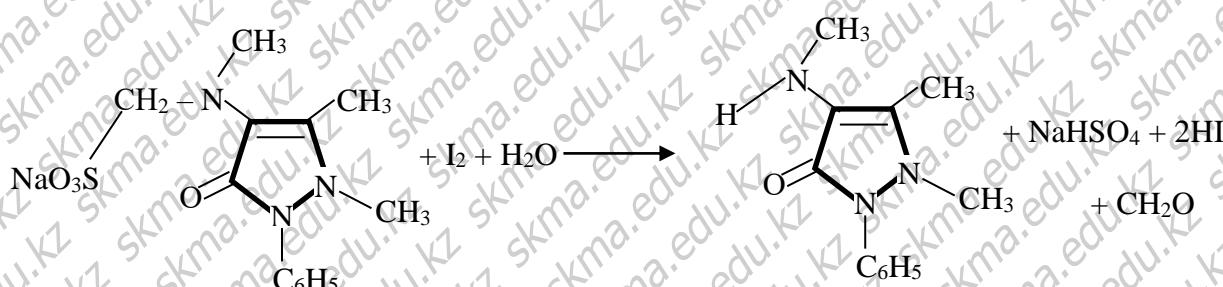
При испытании на чистоту определяется также потеря массы при высушивании, так как анальгин является кристаллогидратом.

4) *Количественное определение.* На способности анальгина к окислению основано его количественное определение йодометрическим методом. При этом

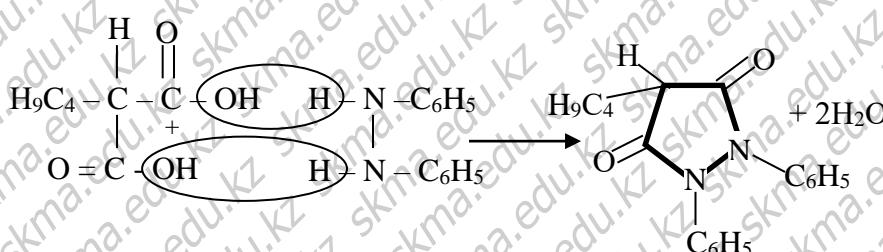
ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	14 стр. из 130

идет окисление сульфитной серы до сульфатной. Во избежание преждевременного гидролиза лекарственного вещества невестку растворяют в спирте (колба сухая), прибавляют 0,01 н раствор кислоты хлороводородной для разложения анальгина и титруют 0,1н раствором йода до желтого окрашивания. Кислота необходима для гидролиза остатка натрия метиленсульфоната и предотвращение окисления выделяющегося формальдегида (альдегиды окисляются в щелочной среде).

Суммарное химическое уравнение методики выглядит следующим образом:

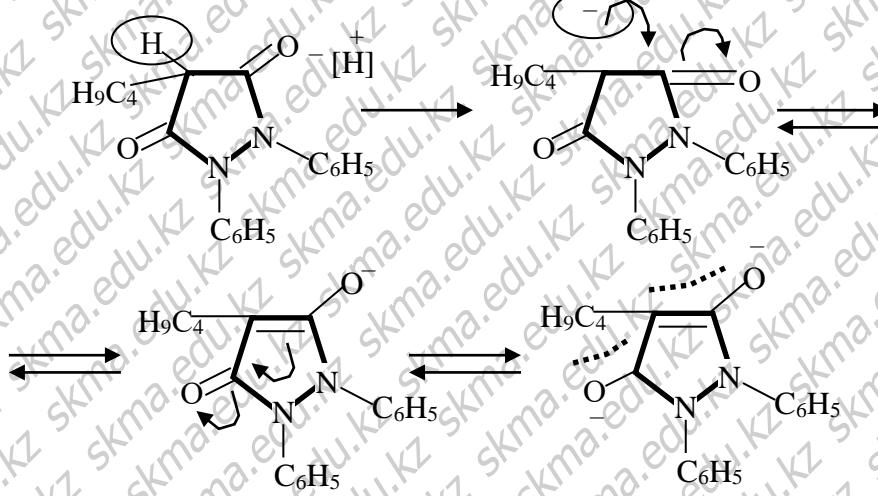


Фенилбутазон-Бутадион. По химическому строению является циклическим гидразидом бутилмалоновой кислоты и 1,2-дифенилгидразина:



Фенилбутазон поглощает свет в УФ- и ИК- областях спектра, что используется для его идентификации. УФ-спектры имеют одну полосу поглощения с максимумом при 240 нм в нейтральной и кислой средах и при 264 нм – в щелочной среде.

Кислотно-основные свойства. Фенилбутазон (как СН-кислота) проявляет кислотные свойства за счет подвижного атома водорода у C_4 , стоящего рядом с электроотрицательными карбонильными группами и, как следствие, способности к кето-енольной таутомерии. В щелочной среде идут депротонирование СН-кислотного центра и образование мезомерно-стабилизированных ионов:



ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	15 стр. из 130

Амбидентный ион

Таким образом, в растворах щелочной фенилбутазон находится в виде амбидентного иона.

За счет выраженных кислотных свойств фенилбутазон образует нерастворимые окрашенные комплексные соли с ионами тяжелых металлов. Так, реакция с раствором меди (II) сульфата используется для определения подлинности фенилбутазона (образуется осадок серо-голубого цвета).

Кислотные свойства фенилбутазона лежат в основе его **количественного определения** методом алкалиметрии. При этом навеску фенилбутазона титруют 0,1 М стандартным раствором натрия гидроксида в среде ацетона, который растворяет лекарственное вещество и препятствует гидролизу образующейся натриевой соли.

2) *Реакции окисления.* Фенилбутазон как производное полностью гидрированной системы довольно устойчив к окислению. Поэтому он окисляется только в жестких условиях, например, при действии кристаллического натрия нитрита в присутствии концентрированной H_2SO_4 при нагревании. В данной реакции фенилбутазон как циклический гидразид подвергается гидролитическому расщеплению с образованием кислоты бутилмалоновой и гидразобензола. Кислота бутилмалоновая декарбоксилируется (наблюдается выделение пузырьков CO_2), а гидразобензол окисляется до азобензола с вишнево-красным окрашиванием.

3) *Реакции электрофильного замещения.* Атом водорода при C_4 может замещаться на электрофилы (например, Br^+). При действии бромной воды образуется бромзамещенное вещество, имеющее определенную $T_{пл}$.

Данная реакция может быть использована для количественного определения фенилбутазона броматометрическим методом (титрант-0,1 н. раствор калия бромата в присутствии калия бромида в сернокислой среде).

При хранении ЛП необходимо учитывать стабильность анальгина, который способен к гидролитическому разложению и окислению. В водном растворе анальгин образует равновесную систему, включающую непосредственно лекарственное вещество и продукты его разложения - оксиметильное производное, натрия гидросульфит, формальдегид, метиламиноантипирин и образующийся при взаимодействии 2 последних веществ аминалъ.

ЛП, производные имидазола. Общие и частные реакции идентификации, требования к чистоте, количественное определение. Условия хранения

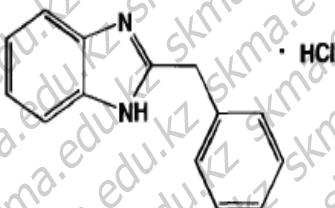
Имидазол является пятичлененным гетероциклом с двумя гетероатомами. В отличие от тиазола атомы азота у имидазола расположены в м-положении 1,3.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	16 стр. из 130

В медицине применяются лекарственные препараты имидазола: пилокарпина гидрохлорид, метронидазол, клотримазол, нафтозин, галазолин, мотилиум; имидазолина: клофелин; бензимидазола: дигазол.

По фармакологическим свойствам эти препараты также отличаются друг от друга. Клофелин и дигазол, имеющие во 2-м положении фенольный радикал, обладают гипотензивным действием, а пилокарпина гидрохлорид снижает внутриглазное давление. Метронидазол, не имеющий циклических заместителей, а имеющий нитрогруппу, влияет на его фармакологические свойства и обладает противопаразитарным действием.

Dibazolum

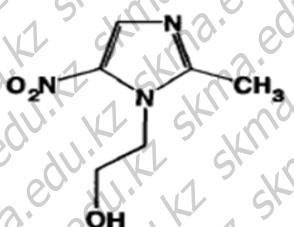


2-

бензилбензимидазола гидрохлорид

Дигазол — как гипотензивное средство, сосудорасширяющее и спазмолитическое. Обладает умеренной иммуностимулирующей активностью, в последнее время применяется для профилактики гриппа

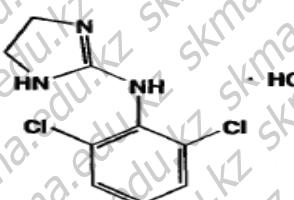
Metronidazolum (Trichopol, Vaginid)



1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол

Метронидазол за счет наличия NO₂ применяют при амебиазе, лямблиозе, трихоманозе. Подавляет развитие *Trichomonas vaginalis* и др. простейших.

Clophelinum (Gemiton)



[2-(2,6-дихлорфенил) амино] – имидазолина гидрохлорид

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	17 стр. из 130

Клофелин оказывает быстрое и сильное гипотензивное действие, обладает выраженным седативным и анальгезирующим эффектом. Применяется при строгом врачебном контроле. Повышение дозы может вызвать коллапс, потерю сознания.

Физические и химические свойства. По внешнему виду лекарственные вещества данной группы представляют собой белые кристаллические порошки. Для бендазола гидрохлорида допускается сероватый, для метронидазола – зеленоватый оттенок. Пилокарпина гидрохлорид и клонидина гидрохлорид легко растворимы в воде, дибазол и метронидазол – мало.

Все лекарственные вещества данной группы имеют характерные спектры поглощения в ИК- и УФ-областях спектра. Пилокарпина гидрохлорид как оптически активное соединение характеризуется величиной удельного вращения.

Кислотно-основные свойства. Производные имидазола – слабые одноокислотные основания. Их соли с минеральной кислотой хлороводородной подвергаются гидролизу с образованием кислой среды раствора. Поэтому при оценке качества нормируется предел кислотности или значение pH.

За счет основных свойств лекарственные вещества данной группы образуют с общеалкалоидными реактивами нерастворимые комплексные соли. Для бендазола гидрохлорида характерна реакция с раствором йода в кислой среде; при этом образуется полийодид в виде осадка красновато-серебристого цвета с перламутровым блеском. Эту реакцию используют в качестве испытания подлинности бендазола гидрохлорида.

Бендазола гидрохлорид и клонидина гидрохлорид имеют NH-кислотный центр, за счет чего могут образовывать соли с ионами Ag^+ и Co^{2+} .

Способность основания бендазола гидрохлорида образовывать соль с ионами серебра (осадок белого цвета) учитывают при определении хлорид-иона в остатке кислоты хлороводородной. Основание предварительно осаждают раствором аммиака, осадок отфильтровывают, в фильтрате, подкисленном кислотной азотной, открывают хлорид-ион раствором серебра нитрата.

Гидролитическое разложение. Это свойства в первую очередь характерно для пилокарпина гидрохлорида и обусловлено наличием лактонного цикла. В щелочной среде идет его раскрытие с одновременной изомеризацией вещества, что приводит к потере активности.

За счет лактонного цикла пилокарпин дает гидроксамовую пробу. У клонидина гидрохлорида в щелочной среде идет разрыв кольца имидазола.

Специфические реакции. Основные свойства дибазола обусловлены атомом N в 3-положении. Однако его е-плотность смешена в сторону бензольного кольца, что приводит к уменьшению основности. Группа NH (пол.1) носит слабые кислотные свойства. В целом основание дибазола слабее и осаждается из соли не только едкими щелочами, но и раствором аммиака. Как азотсодержащее основание препарат с раствором I_2 в $[\text{H}^+]$ дает комплексное соединение (периодид) в виде осадка красновато-серебристого цвета. За счет кислотных свойств дибазол образует

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	18 стр. из 130

соли с AgNO_3 (белый осадок) и $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ (голубая окраска). Для подтверждения Cl^- , в начале осаждают дигидрофенотиазиновый кольцо дигидрофенилдиазоном NH_4OH , в фильтрате открывают хлориды. Слабые основные свойства учитываются при количественном определении.

Для метронидазола характерна реакция образования азокрасителя после предварительного восстановления нитрогруппы в аминогруппу, имеющую ароматический характер. Клофелин идентифицируют по ковалентно-связанным атомам хлора после минерализации.

Количественное определение. Кислотно-основное титрование в неводной среде (для субстанций). Среда – кислота уксусная безводная (или муравьиная), титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной. Для связывания хлорид-иона добавляют ртути (II) ацетат или ангидрид уксусный. Все вещества титруются как одноокислотные основания.

Алкалиметрия (при внутриаптечном контроле). Титруют щелочью по остатку кислоты хлороводородной. С учетом нестабильности пилокарпина гидрохлорида и клонидина гидрохлорида выделяющиеся в процессе титрования органические основания извлекают в хлороформ.

Присутствие хлороформа необходимо также при титровании дигидрофенилдиазина, так как его основание за счет NH-кислотного центра может частично реагировать с раствором натрия гидроксида, что завышает результаты титрования.

Физико-химические методы: УФ-спектрофотометрия, ФЭК, ВЭЖХ.

Пилокарпин и метронидазол – фотолабильны. Пилокарпин на свету изомеризуется и превращается в изопилокарпин, что приводит к потере фармакологической активности.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Напишите рациональное, латинское названия препаратов, производных пиразола. Укажите общие и специфические функциональные группы.
2. Общая схема получения препаратов группы пиразола. Как из ацетоуксусного эфира и фенилгидразина синтезировать анальгин? Условия синтеза.
3. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность препаратов, производных пиразола?
4. С помощью каких качественных реакций можно отличать друг от друга препараты пиразола? Напишите уравнения реакций.
5. Какие химические реакции лежат в основе йодометрического определения антипирина и анальгина?

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	19 стр. из 130

6. В чем заключаются особенности количественного определения бутадиона методом нейтрализации?
7. При каких заболеваниях и в виде каких лекарственных форм применяют препараты, производные пиразола?
8. Каковы условия взаимодействия антипирина и бутадиона с нитритом натрия? Напишите химизм и назовите продукты реакции.
9. Какие примеси содержатся в анальгине и бутадиона. Объясните причины их возможного присутствия в препаратах? Напишите химизм их обнаружения; если указано, что таких примесей не должно быть, как поступают в таком случае?
10. Можно ли отличить лекарственные препараты, производные пиразола по физическим свойствам – описанию и растворимости?
11. Кислотно-основные свойства препаратов группы пиразола.
12. Качественные реакции, лежащие в основе восстановительных свойств препаратов группы пиразола? Напишите химизм реакций.
13. Требования к чистоте анальгина, связанные с синтезом и условиями хранения препарата.
14. Какими методами проводят количественную оценку препаратов группы пиразола? Напишите уравнения реакций.
15. Отличительные реакции на антипирин, амидопирин, бутадион. Назовите продукты реакций.
16. Связь химического строения с фармакологическим действием в ряду имидазола и имидазолина.
17. Синтез метронидазола, клофелина, дибазола. Приведите уравнения реакций.
18. Какие физические константы используются в анализе лекарственных препаратов производных имидазола?
19. Основные и кислотные центры лекарственных препаратов производных имидазола и их применение в фармацевтическом анализе.
20. Методы количественного определения лекарственных препаратов производных имидазола.
21. Отпуск и хранение лекарственных препаратов производных имидазола.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	20 стр. из 130

3-лекция

Тема: Производные индола

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных индола, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

- Индол как основа биологически активных соединений, классификация лекарственных препаратов.
- Производные индола - серотонинергические и противовоспалительные ЛП: физико-химические свойства и методы анализа.
- Производные эрголина как ЛС: особенности структуры и физико-химических свойств, требования к качеству ЛП.
- Применение ЛП в медицине. Стабильность и условия хранения.

Индол как основа биологически активных соединений, классификация лекарственных препаратов

Индол – структурная основа целого ряда препаратов:

- группы серотонина (серотонина адипинат, индометацин, суматриптана сукцинат, трописетрон)
- производных иохимбана (резерпин)
- производных карбазола (винпоцетин)
- производных лизергиновой кислоты (эргометрина малеат, эрготамина гидротартрат, бромокрептин).

Каждый из этих препаратов имеет сложную химическую структуру и кроме индола и индолизидина содержит в молекуле другие ароматические и гетероциклические ядра. Индолльный и индолизидиновый циклы в структуре препаратов обуславливают легкую окисляемость. Окислительно-восстановительные свойства применяются для идентификации препаратов. Наличие третичного азота придает препаратам основный характер, обуславливает образование солей и реакцию идентификации с общесадительными реактивами. Образовавшиеся соли имеют устойчивую температуру плавления, соответствие которой требованиям НТД, подтверждает идентичность и доброкачественность препаратов. Определение связанных кислот лежит в основе частных реакций подлинности.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	21 стр. из 130

Производные индола - серотонинергические и противовоспалительные ЛП: физико-химические свойства и методы анализа

Разнообразие специфических функциональных групп, сложный скелет структуры обуславливает способность препаратов вращать плоскость поляризации, поглощать свет в УФ- и ИК- областях спектра. Применением ТСХ с последующим детектированием в УФ- спектре, в субстанциях препаратов определяются специфические примеси, которые могут оказывать токсическое действие на организм. Общетехнологические примеси определяются по общей методике.

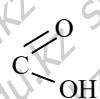
Определение количественного содержания препаратов по НД проводится по азоту методом Кельдаля, методом нейтрализации по связанной кислоте и неводным титрованием. Наряду с известными объемными методами по НД, исследователями предложены высокочувствительные воспроизводимые методы: висмутометрия, фотоэлектроколориметрия, спектрофотометрия.

По фармакологической активности производные индола различны. Серотонин – биологический амин, содержащийся в различных органах и тканях организма, способствует повышению стойкости капилляров, применяется в качестве гемостатического средства. Индометацин – ингибитор биосинтеза простагландинов – противовоспалительное средство. Суматриптан, трописетрон и винпоцетин улучшают мозговое кровообращение, суматриптан является на сегодняшний день единственным препаратом, применяющимся для купирования приступов мигрени. Резерпин оказывает седативное, гипотензивное действие. Алкалоиды спорыньи: эрготамин, эргометрин и бромокрептин применяются при атонии матки и маточных кровотечениях.

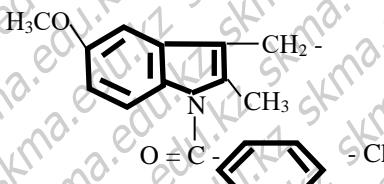
Вопросы технологии приготовления, хранения и отпуска препаратов производных индола связаны с химическими и физическими свойствами. Легкая окисляемость, ядовитость, термолабильность (эрготамин и эргометрин хранятся при температуре ниже +10°C) препаратов изучаемой группы определяют технологию приготовления, условия хранения, оформления, отпуск лекарственных форм, оформление рецептов и требований.

По свойствам индол напоминает пиррол, т.е. он ароматичен, не обладает основным свойством, гетероатом азота – «пиррольный», поэтому группа –NH проявляет слабые кислотные свойства. Быстро темнеет на воздухе - окисляется. Ацидофобен - сильные кислоты осмоляют, происходит полимеризация - присоединяется протон к паре ё гетероатома N, вследствие чего нарушается ароматический скелет электронов. Индол как ароматическое соединение активно вступает в реакции электрофильного замещения, причем, реакционноспособным является β -положение пиррольного ядра индола.

Indometacinum (Метиндол)



ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	22 стр. из 130



1 – (п-хлорбензол) – 5 – метокси-2 метилиндол 3- уксусная кислота.

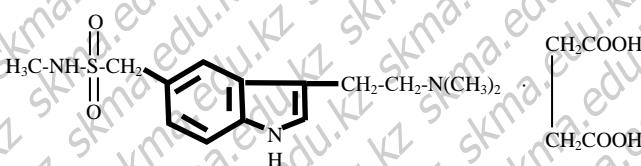
Индометацин – нестероидный противовоспалительный препарат, активное противоревматическое средство.

Введение заместителей в положение 1 – п-хлорбензойной кислоты приводит к получению препарата с противовоспалительным действием.

Индометацин проявляет кислотные свойства за счет остатка уксусной кислоты.

Sumatriptan (Имигран)

3-[2-(Диметиламино)этил]-N-метилиндол-5-метансульфонамида сукцинат:



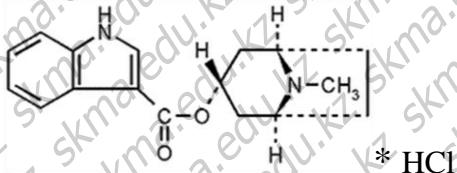
Синтетическое производное триптамина, структурно близкое к серотонину, разработанное (1989 г.) в поисках специфического антимигреневого средства. Основанием для его создания служили современные представления о роли серотониновых (преимущественно 5-HT₁) рецепторов в регуляции тонуса сосудов головного мозга. Показано, что препарат является селективным агонистом 5HT_{1D} – рецепторов, стимуляция которых уменьшает пульсацию мозговых сосудов и связанную с этим головную боль. Препарат уменьшает также высвобождение нейропептидов и других медиаторов воспаления.

Применяют для купирования приступов мигрени. Препарат обычно быстро снимает или уменьшает головные боли (при наличии или отсутствии ауры). Уменьшает также тошноту, рвоту, фотофобию и другие явления, сопутствующие приступам мигрени. Может назначаться профилактически при частых приступах мигрени, однако для длительного профилактического применения не рекомендуется. Обычно эффективен у больных, не реагирующих на ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты.

Tropisetronum (Навобан)

8-метил-8-азооктиловый эфир-индолил-3-карбоновой кислоты гидрохлорид:

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	23 стр. из 130

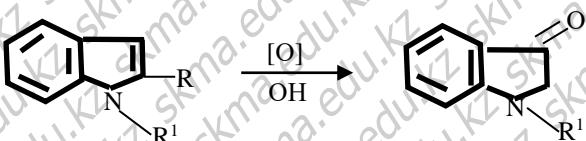


Физические и химические свойства. Серотонина адипинат, суматриптан и трописетрон – белые или белые с кремоватым оттенком, индометацин – белый или светло-желтый кристаллические порошки без запаха и вкуса. Серотонина адипинат растворим, а суматриптан и трописетрон - легко растворимы в воде и плохо – в органике, индометацин – наоборот. В этаноле все препараты мало или умеренно растворимы.

Подлинность. Характеристика УФ или ИК спектров в сравнении со стандартом.

Групповые реакции идентификации:

- a) окисление индольного ядра в щелочной среде при взаимодействии с окислителями.



- b) реакция Ван-Урка. В основе данной реакции лежит процесс электрофильного замещения. Реагентом является 4-диметиламинобензальдегид. Испытание проводится в присутствии концентрированной H_2SO_4 и железа (III) хлорида в качестве окислителя.

В эту реакцию вступают производные индола, имеющие свободные 2-е и 3-е положения. Поэтому для индометацина она отрицательна. Резерпин дает ее за счет раскрытия кольца С в присутствии кислот, в результате чего освобождается 2-е положение.

Продукт реакции может существовать в 2 формах. Цвет продукта реакции зависит от химической структуры исходных веществ и условий проведения реакции. Ее можно проводить и с другими альдегидами. Так, для резерпина используют раствор ванилина в кислоте хлороводородной.

- b) на вторичный амин (-NH-) (суматриптан, трописетрон, серотонина адипинат) – образование нитрозосоединений с нитритом натрия в щелочной среде и комплексных соединений с солями тяжелых металлов (участвуют две молекулы ЛП),

Специфические реакции

Серотонина адипинат отличают от других ЛП по реакциям на

- фенольный гидроксил,
- первичный амин (-NH₂) – реакция взаимодействия с нингидрином после выделения аммиака (NH₃).

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	24 стр. из 130

в) после щелочного гидролиза – выделение адииновой кислоты в виде осадка (Тпл. 149–153°C).

Химические свойства и методы анализа индометацина связаны с наличием в его молекуле карбоксильной, амидной и метоксидной групп, атома хлора:

а) кислотно-основные свойства индометацина за счет наличия карбоксильной группы позволяют отнести его к ОН-кислотам (pK_a - 4,5, т.е. слабее уксусной – с pK_a 4,2), поэтому он растворим в растворах щелочей и аммиака с образованием солей.

При растворении индометацина в метаноле и последующем добавлении щелочи возникает желтое окрашивание вследствие ионизации и перераспределения электронной плотности.

За счет кислотных свойств индометацин также вступает в реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+} и Fe^{3+}) с образованием нерастворимых окрашенных осадков.

б) гидроксамовая реакция обусловлена наличием амидной группы.

в) образование арилметанового красителя с реагентом Марки возможно за счет метокси-группы в 5-м положении (химизм – см. с.11).

г) обнаружение иона хлора после минерализации.

Суматриптан в отличие от других ЛП идентифицируют:

а) по атому серы;

б) в результате гидролитического расщепления выделяется метиламин со специфическим запахом.

Трописетрон: N-метильная группа препарата придает ему выраженные основные свойства, поэтому он образует устойчивую соль с хлороводородной кислотой.

Отличают препарат от других производных:

а) общеалкалоидными реакциями по третичному атому азота;

б) гидроксамовой реакцией по сложноэфирной группе;

в) с нитратом серебра в кислой среде по хлорид-иону.

Количественное определение. Серотонина адипинат количественно определяют методами:

- нейтрализация по остатку адииновой кислоты образуется двухзамещенная соль;
- нейтрализации в неводной среде как слабое основание;
- ФЭК (образование азокрасителя по фенольному гидроксилю).

Кислотные свойства индометацина позволяют проводить количественное определение лекарственного вещества *методом алкалиметрии*. Растворитель – ацетон или метанол, которые предварительно освобождают от углерода оксида (IV) путем пропускания азота. Титруют по фенолфталеину 0,1 М раствором натрия гидроксида по остатку уксусной кислоты в токе азота.

Суматриптан и трописетрон. В соответствии с НД ЛП количественно определяют методами СФ и ВЭЖХ.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	25 стр. из 130

Производные эрголина как ЛС: особенности структуры и физико-химических свойств, требования к качеству ЛП

Первое упоминание о применении маточных рожков с лечебной целью в Европе (при послеродовых болях) встречается в травнике известного врача эпохи Возрождения из Франкфурта Адама Лоницеруса в 1557.

В 1588 — австрийский врач и ботаник Т.И. Thalius открыл кровоостанавливающие свойства рожков в гинекол-ой практике, в 1808 - американский врач J. Stearns описал сократительное влияние рожков на мускулатуру матки, в 1824 - D. Hosack описал кровоостанавливающее действие при послеродовых кровотечениях. В 1836 - маточные рожки были включены в Лондонскую Фармакопею, в начале XIX в.- маточные рожки введены в официальную медицину, в середине XIX в. — включены в фармакопеи всех стран.

В начале XX в. — эргоалкалоиды выделены из спорыньи, в 1918 - швейцарский ученый A. Stoll. получил химически чистый алкалоид этой группы, в 1935 - 5 независимых групп исследователей H. W. Dudley и C. Moir и др. открыли непептидный (водорастворимый) алкалоид эргометрин. Поэтому он имел несколько названий, наиболее распространенное из них эргометрин, в США официально употребляется название эргоновин, в Швейцарии - эргобазин.

В 1938 в лаборатории фирмы «Sandoz» (Швейцария) A. Stoll и A. Hoffman синтезировали диэтиламид лизергиновой кислоты (препарат ЛСД-25). Сначала предполагалось его применение в акушерстве и гинекологии, а также для лечения мигрени, но после серии лабораторных исследований была признана бесперспективность данного препарата, а дальнейшее изучение прекращено.

ЛП делятся на 2 группы:

1. Произв. амида ЛК: эргометрин, ницерголин, метилэргометрин.
2. Пептидные произв. ЛК: эрготамин, дигидроэрготамин, бромокриптин, дигидроэргокриптин.

По описанию ЛП представляют собой белые или слегка окрашенные кристаллические порошки без запаха, на свету темнеют.

Идентификацию ЛП проводят методами ИК и УФ-спектрометрии. УФ-спектр эргометрина характеризуется максимумом поглощения в области 311 нм, а эрготамина — при 318 нм. Также можно использовать температуру плавления и удельное оптическое вращение, характерные для ЛП.

Химические методы идентификации основаны на кислотно-основных, окислительно-восстановительных свойствах и реакциях гидролитического расщепления, характерных для всех индолевых производных. Специфические реакции идентификации проводят по связанным органическим кислотам — малеиновой и винной.

Методы количественного определения основаны на слабых основных свойствах и проводят методом неводного титрования в среде ледяной уксусной

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	26 стр. из 130

кислоты. Из физико-химических методов рекомендованы методы УФ-спектрофотометрии, ЖХ.

Применяют серотонина адипинат как гемостатическое средство для лечения геморрагического синдрома, при различных формах анемии, тромбастении, для повышения стойкости капилляров. Суматриптан является структурным аналогом серотонина, специфическим противомигреневым препаратом, купирует приступы мигрени и головные боли, уменьшает тошноту, рвоту, фотофобию. Трописетрон является противорвотным средством за счет избирательного блокирования периферических и центральных серотониновых рецепторов. Индометацин – эффективное НПВС, обладает анальгезирующим и противовоспалительным действием.

Эргоалаклоиды – специфические средства, стимулирующие мускулатуру матки. Назначают при маточных послеродовых кровоточениях, после кесарева сечения, аборта.

Хранят по списку ядовитых ЛС: резерпин. К сильнодействующим ЛС относятся: эргоалаклоиды и винпоцетин. Хранят в воздухонепроницаемом стеклянном контейнере в защищенном от света месте. Резерпин (особенно растворы) под действием $h\nu$, O_2 и t способен к окислению и изомеризации. Даже в отсутствии света производные индола постепенно разрушаются (темнеют, приобретают оттенки) во влажной атмосфере, повышение t ускоряет разрушение. Эргоалаклоиды хранят при T от $2^{\circ}C$ до $8^{\circ}C$. Трописетрон и суматриптан хранят при температуре до $+30^{\circ}C$, индометацин – при комнатной температуре. Все ЛП хранят в защищенном от света месте, в хорошо укупоренной таре, серотонина адипинат – в склянках темного стекла.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение I

Контрольные вопросы:

1. Какими свойствами обладает индол? Классификация лекарственных средств, производных индола природного и синтетического происхождения.
2. Структурные формулы, рациональные названия препаратов: индометацина, суматриптана сукцинат, трописетрона.
3. Биохимическая предпосылка для создания индометацина.
4. Почему получают соль суматриптана с органической кислотой, а не с минеральной?
5. По каким физическим параметрам можно отличить (растворимость, запах, цвет и т.д.) индометацин, суматриптана сукцинат, трописетрон?

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	27 стр. из 130

6. Эргоалакалоиды, классификация, особенности структуры ЛП, производных лизергиновой кислоты.
7. Структурные формулы, рациональные названия препаратов: эргометрина малеата, эрготамина тартрата.
8. Какие химические реакции являются групповыми для препаратов производных индола?
9. Отличительные (специфические) реакции подлинности лекарственных препаратов, производных индола.
10. Подтвердите остатки уксусной кислоты в индометацине, малиновой кислоты в эргометрине и винной кислоты в эрготамине химическими реакциями.
11. Какими химическими реакциями можно определить третичный азот в молекулах ЛП?
12. Какие специфические реакции подлинности рекомендуете на трописетрон по сложно-эфирной группе?
13. Методы определения ковалентно-связанного хлора в индометацине. Напишите уравнения реакций.
14. Методы количественного определения серотонина, индометацина, суматриптана и трописетрона.
15. Какие методы лежат в основе количественного определения эргометрина малеата, эрготамина тартрата.
16. Как применяют и хранят препараты, производные индола?

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	28 стр. из 130

4-лекция

Тема: Производные пиридинметанола и пиридин-3-карбоновой кислоты

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиридинметанола и пиридин-3-карбоновой кислоты, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС, производных пиридина, биологическая активность.
2. ЛП, производные пиридин-3-карбоновой кислоты. Природные источники. Физические и химические свойства, требования к качеству, методы анализа.
3. ЛП, производные пиридинметанола. Кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства. Методы контроля качества.

Введение. Классификация ЛС, производных пиридина, биологическая активность

К производным пиридина относятся лекарственные средства как природного, так и синтетического происхождения, обладающие различным фармакологическим эффектом. По химическому строению их можно разделить на 4 подгруппы: производные пиридинметанола; производные дигидропиридина; производные пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты; производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты.

Из производных никотиновой кислоты применяют никотиновую кислоту, или витамин РР, никотинамид – как специфические противепилагрические средства, также применяют никодин – как желчегонное и антисептическое средство при заболеваниях печени, мочевыводящих путей, желудка.

Диэтиламид никотиновой кислоты в виде 25% водного раствора применяют в медицинской практике под названием «Кордиамин» в качестве стимулятора центральной нервной системы и аналептического средства.

Из производных изоникотиновой кислоты применяют изониазид и фтивазид – как противотуберкулезные средства.

Наличие в структуре изучаемых препаратов системы пиридина и гидразиновой части молекулы обуславливает легкую окисляемость, что необходимо помнить при изготовлении, хранении препаратов и их лекарственных форм.

Изучение физических, химических свойств, взаимосвязи химической структуры с реакционной и фармакологической активностью, выявление общих и частных признаков формирует профессиональное мышление и решение яда задач

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	29 стр. из 130

по контролю качества лекарственных препаратов производных пиридин-3- и 4-карбоновых кислот.

ЛП, производные пиридин-3-карбоновой кислоты. Природные источники. Физические и химические свойства, требования к качеству, методы анализа

К ЛП данной группы относятся кислота никотиновая (витамин PP, ниацин, никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты, никодин). В основе методов контроля качества лежат физические и физико-химические свойства ЛП.

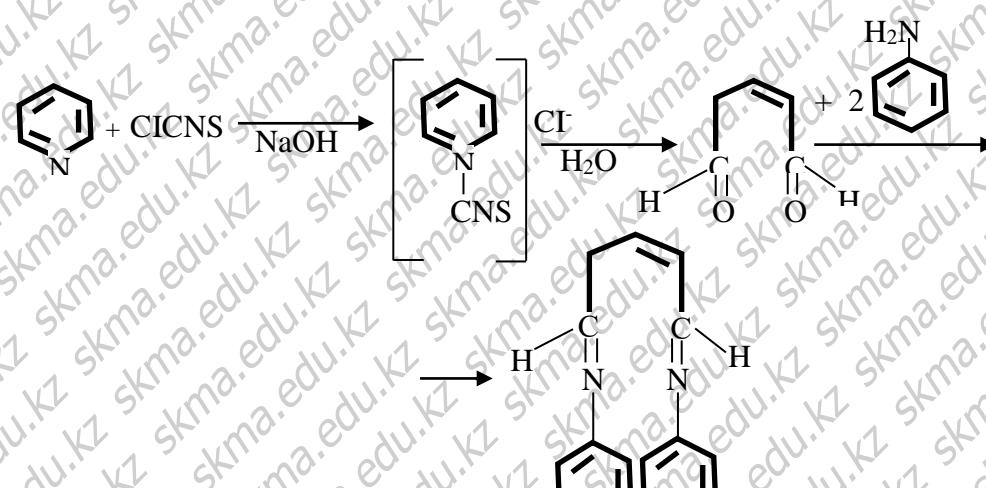
Химические свойства и методы анализа

1. *Пиролиз.* При нагревании кристаллических веществ, производных пиридина с карбонатом натрия, образуется пиридин, обнаруживаемый по характерному неприятному запаху.

2. *Цветная реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом.* При нагревании препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом возникает вишневое окрашивание.

3. *Образование полиметиновых красителей производных глутаконового альдегида (реакция Цинке).* Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные 2-е и 6-е положения относительно гетероатома азота. Суть реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла при действии 2,4-динитрохлорбензола в щелочной среде с образованием производного глутаконового альдегида. Сначала происходит образование соли пиридина (I), которая под действием гидроксида натрия после размыкания пиридинового цикла превращается в производное глутаконового альдегида (II), окрашенное в бурый или красный цвет. Производные глутаконового альдегида-малоустойчивые соединения, в результате гидролиза превращающиеся в глутаконовый альдегид (III), существующий в 2 таутомерных формах. Натриевая соль енольной формы глутаконового альдегида имеет желтую окраску.

В качестве расщепляющего агента вместо 2,4-динитрохлорбензола можно использовать другие соединения, например, хлорродан (получаемый из роданида аммония и хлорамина Б) или бромродан. При этом также образуется глутаконовый альдегид, который далее конденсируют с анилином для получения окрашенного соединения:



ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	30 стр. из 130

Реакции кислотно-основного типа. Лекарственные средства группы пиридина в основном имеют амфотерный характер, обусловленный соответствующими структурными элементами их молекул.

Как азотсодержащие органические основания препараты этой группы образуют комплексные соединения с общеалкалоидными осадительными реактивами (реактивами Люголя, Драгендорфа, Майера, растворами фосфорно-молибденовой, кремневольфрамовой кислот, танином и др.).

Лекарственные вещества данной группы, содержащие функциональные группы кислотного характера (карбоксильную, амидную, фенольную и др.), вступают во взаимодействие с солями тяжелых металлов с образованием солей (чаще комплексных), имеющих характерный внешний вид. Никотиновая кислота по карбоксильной группе образует комплекс синего цвета с ацетатом меди. Количество определение кислоты никотиновой проводят по выраженным кислотным свойствам методом алкалиметрии.

Никотинамид при щелочном гидролизе разлагается до аммиака, что является его отличительной реакцией. Эта же реакция лежит в основе количественного определения препарата методом Къелдаля.

Диэтиламид никотиновой кислоты вступает в реакцию образования медного комплекса, который затем обрабатывают роданидом аммония – при этом образуется двойной комплекс зеленого цвета. Слабоосновные свойства лежат в основе количественного определения препарата методом безводной ацидиметрии.

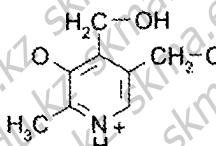
Идентификацию и количественное определение ЛП проводят методами ИК и УФ-спектрофотометрии.

ЛП, производные пиридинметанола. Кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства. Методы контроля качества

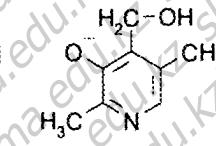
Производные пиридинметанола объединяют такие ЛП, как пиридоксина гидрохлорид (витамин В6), пиридоксальфосфат, пиридитол и пармидин. Идентификацию и количественное определение ЛП проводят по кислотно-основным и окислительно-восстановительным свойствам.

УФ-спектры пиридоксина гидрохлорида зависят от значения рН:

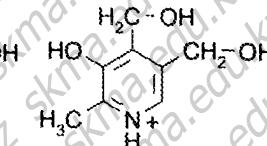
ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	31 стр. из 130



Цвиттер-ион
рН нейтральный
 $\text{max}_1 = 253 \text{ нм}$
 $\text{max}_2 = 324 \text{ нм}$



Фенолпят
рН > 7
 $\text{max}_1 = 245 \text{ нм}$
 $\text{max}_2 = 349 \text{ нм}$



Соль по пиридиновому
атому азота, рН < 7
 $\text{max}_1 = 232 \text{ нм}$
 $\text{max}_2 = 290 \text{ нм}$

Идентификацию ЛП проводят по функциональным группам. Например, фенольный гидроксил открывают реакциями с железа хлоридом, образованием, азокрасителей, ауринового красителя, индофенолов.

Пиридоксальфосфат обнаруживают по альдегидной группе по реакции образования основания Шиффа, окислительно-восстановительными реакциями.

Ковалентно-связанные атомы серы в пиридитоле обнаруживают после минерализации с цинковой пылью. Образовавшийся сульфид цинка взаимодействует с фосфорно-молибденовой кислотой в аммиачной среде с образованием комплекса синего цвета.

Идентификацию пармидина проводят по продуктам щелочного гидролиза при нагревании по выделению метиламина со специфическим запахом.

Количественное определение пиридоксина, пиридоксальфосфата и пиридитола, пармидина проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде. Пиридоксина гидрохлорид можно количественно определить методом алкалиметрии по связанной хлороводородной кислоте.

Применение. Кислота никотиновая, никотинамид - витаминные препараты: профилактика и лечение пеллагры (авитаминоз РР), в составе комплексной терапии (заболевания сосудов, конечностей, желче- и мочевыводящих путей, неврит лицевого нерва, ишемический инсульт и др.).

Никетамид: 25%-ный водный р-р - *Cordianitum* - стимулятор ЦНС и аналгетическое средство. Никодин – желчегонное, бактерицидное средство.

Пиридоксина г/хл, пиридоксальфосфат – при гипо- и авитаминозах, В₆ – при токсикозе беременности, пеллагре, острых и хронических гепатитах, неполноценном питании, длительно протекающих инфекциях, диарее, энтерите, длительном стрессовом состоянии, анемии, паркинсонизме, радикулите, невралгиях, поражениях печени на фоне приема этанола и противотуберкулезных ЛС и др.

Пиридитол – при травматических и сосудистых заболеваниях мозга, комплексной терапии депрессивных состояний, лечении алкогольных абstinенций

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	32 стр. из 130

Пармидин – при комплексной терапии атеросклероза сосудов мозга, сердца, конечностей; диабетической ретинопатии, тромбозе вен сетчатки; облитерирующем эндартериите, трофических язвах голени.

Хранят ЛП по списку сильнодействующих ЛВ: кислоту никотиновую, никетамид. В хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света, сухом месте. Никетамид хранят в бутылях оранжевого стекла. В защищенном от света, прохладном месте, в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла. Пиридоксальфосфат - в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре. Никодин – при температуре не выше 20°С.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Природные источники получения производных пиридинметанола и пиридинкарбоновых кислот. Из каких фракций каменноугольной смолы получают никотиновую и изоникотиновую кислоты?
2. Характеристика УФ-спектров ЛП, производных пиридинметанола, зависимость от pH среды.
3. Кислотно-основные свойства для идентификации пиридинсодержащих ЛП, лежащие в основе идентификации и количественного определения?
4. Окислительно-восстановительные свойства для идентификации пиридинсодержащих ЛП, лежащие в основе идентификации и количественного определения?
5. В чем сущность реакции пиролиза на пиридиновые соединения?
6. При каких условиях проводят реакцию идентификации пиридинсодержащих ЛП с лимонной кислотой?
7. На каких свойствах основана реакция Цинке для идентификации пиридинсодержащих ЛП?
8. Какие производные соединения образуются при проведении реакции Цинке?
9. Какие реагенты применяются в реакции Цинке для идентификации пиридинсодержащих ЛП?
10. Отличительные реакции идентификации пиридинсодержащих ЛП?
11. Какие из ниже перечисленных препаратов дают реакцию с раствором сульфата меди?
 - a. никотиновая кислота;
 - b. никотинамид;
 - c. никодин;

OÝNTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	044-55/ 33 стр. из 130

d. диэтиламид никотиновой кислоты;

e. пармидин

12. Какие из ниже перечисленных препаратов дают положительную реакцию Цинке:

a. изониазид;

b. фтивазид;

c. никотиновая кислота;

d. никодин;

e. диэтиламид никотиновой кислоты.

13. Какой ЛП можно обнаружить по реакциям на атом серы?

a. пиридоксин;

b. пиридитол;

c. никотиновая кислота;

d. никодин;

e. диэтиламид никотиновой кислоты.

14. Какой ЛП можно определить реакциями Толленса и Фелинга?

a. пиридоксин;

b. пиридитол;

c. пиридоксальфосфат;

d. никодин;

e. диэтиламид никотиновой кислоты.

15. Какой ЛП количественно определяют методом К्�ಯелдаля?

a. пиридоксин;

b. пиридитол;

c. пиридоксальфосфат;

d. никодин;

e. пармидин.

16. Применение ЛП, производных пиридинметанола и пиридин-3-карбоновой кислоты в медицине.

17. Стабильность и условия хранения ЛП, производных пиридинметанола и пиридин-3-карбоновой кислоты

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	34 стр. из 130

5-лекция

Тема: Производные пиридин-4-карбоновой кислоты

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиридин-4-карбоновой кислоты, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. ЛП, производные пиридин-4-карбоновой кислоты. Предпосылки создания, способы получения ЛП.
1. Физические и химические свойства ЛП, требования к качеству, методы анализа:
 - идентификация.
 - анализ чистоты.
 - количественное определение.
3. Применение в медицине. Стабильность, условия хранения.

Из производных изоникотиновой кислоты применяют изониазид и фтивазид – как противотуберкулезные средства.

Наличие в структуре изучаемых препаратов системы пиридина и гидразиновой части молекулы обуславливает легкую окисляемость, что необходимо помнить при изготовлении, хранении препаратов и их лекарственных форм.

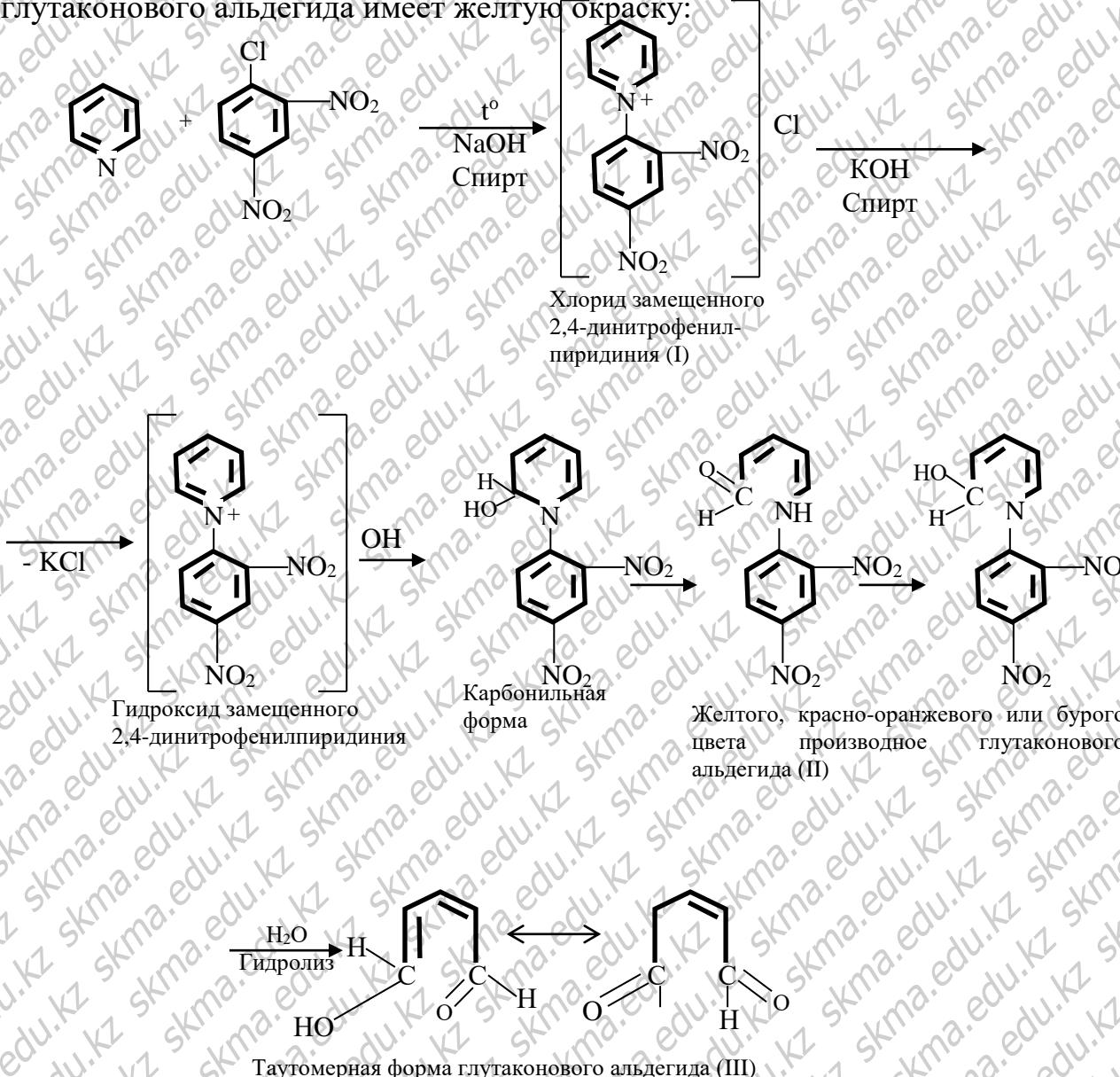
Изучение физических, химических свойств, взаимосвязи химической структуры с реакционной и фармакологической активностью, выявление общих и частных признаков формирует профессиональное мышление и решение яда задач по контролю качества лекарственных препаратов производных пиридин-3- и 4-карбоновых кислот.

Химические свойства и методы анализа

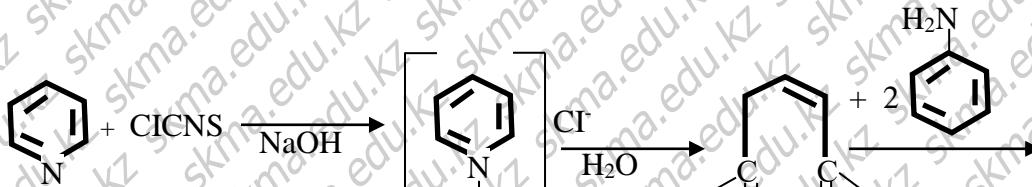
1. *Пиролиз.* При нагревании кристаллических веществ, производных пиридина с карбонатом натрия, образуется пиридин, обнаруживаемый по характерному неприятному запаху.
2. *Цветная реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом.* При нагревании препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом возникает вишневое окрашивание.
3. *Образование полиметиновых красителей производных глутаконового альдегида (реакция Цинке).* Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные 2-е и 6-е положения относительно гетероатома азота. Суть реакции заключается в расщеплении пиридиного цикла при действии 2,4-динитрохлорбензола в щелочной среде с образованием производного

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	35 стр. из 130

глутаконового альдегида. Сначала происходит образование соли пиридина (I), которая под действием гидроксида натрия после размыкания пиридинового цикла превращается в производное глутаконового альдегида (II), окрашенное в бурый или красный цвет. Производные глутаконового альдегида-малоустойчивые соединения, в результате гидролиза превращающиеся в глутаконовый альдегид (III), существующий в 2 таутомерных формах. Натриевая соль енольной формы глутаконового альдегида имеет желтую окраску:



В качестве расщепляющего агента вместо 2,4-динитрохлорбензола можно использовать другие соединения, например, хлорродан (получаемый из роданида аммония и хлорамина Б) или бромродан. При этом также образуется глутаконовый альдегид, который далее конденсируют с анилином для получения окрашенного соединения:



ОНТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	36 стр. из 130



Реакции кислотно-основного типа. Лекарственные средства группы пиридина в основном имеют амфотерный характер, обусловленный соответствующими структурными элементами их молекул.

Как азотсодержащие органические основания препараты этой группы образуют комплексные соединения с общеалкалоидными осадительными реактивами (реактивами Люголя, Драгендорфа, Майера, растворами фосфорномолибденовой, кремневольфрамовой кислот, танином и др.).

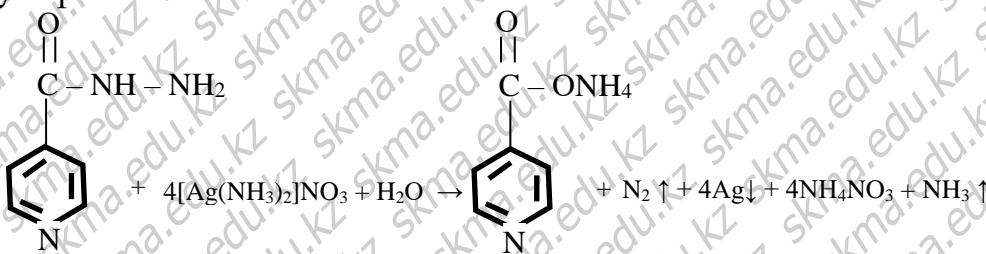
Лекарственные вещества данной группы, содержащие функциональные группы кислотного характера (карбоксильную, амидную, фенольную и др.), вступают во взаимодействие с солями тяжелых металлов с образованием солей (чаще комплексных), имеющих характерный внешний вид.

Анализ качества индивидуальных лекарственных веществ

Изониазид. Кислотно-основные свойства. Препарат является амфолитом.

Основные свойства связаны с наличием пиридинового атома азота и аминогруппы в гидразиновом фрагменте, кислотные – с наличием амидной группы.

Восстановительные свойства. Восстановительные свойства изониазида обусловлены присутствием остатка гидразина. ГФ для идентификации препарата предлагает реакции окисления изониазида аммиачным раствором серебра нитрата и меди сульфата:

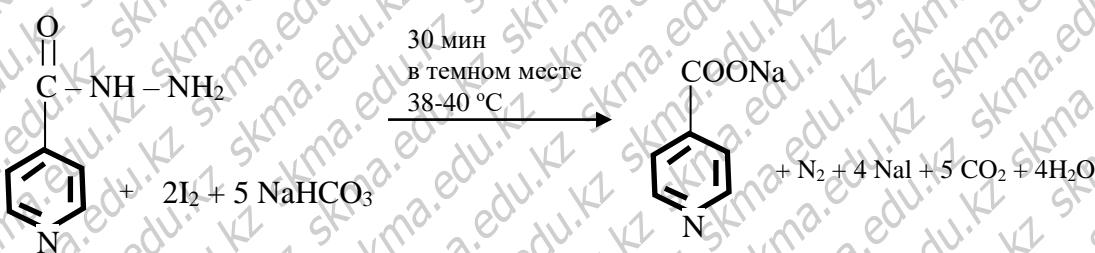


ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	37 стр. из 130

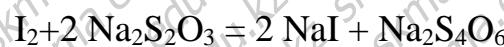
Если реакцию проводить в нейтральной среде, сначала происходит образование комплексной соли, а затем (при нагревании) процесс переходит в окислительно-восстановительный с выделением металлического серебра.

Реакция с меди сульфатом также проходит в 2 стадии. За счет кислотных свойств изониазида сначала образуется комплексная соль голубого цвета. При последующем нагревании происходит окисление препарата (как гидразида) с получением желто-зеленого, а затем грязно-желтого окрашивания с одновременным выделением пузырьков газа.

Методики количественного определения. ГФ регламентирует методику обратной йодометрии в присутствии небольшого количества щелочи и натрия гидрокарбоната (для нейтрализации образующейся кислоты йодоводородной). Суммарное уравнение реакции:



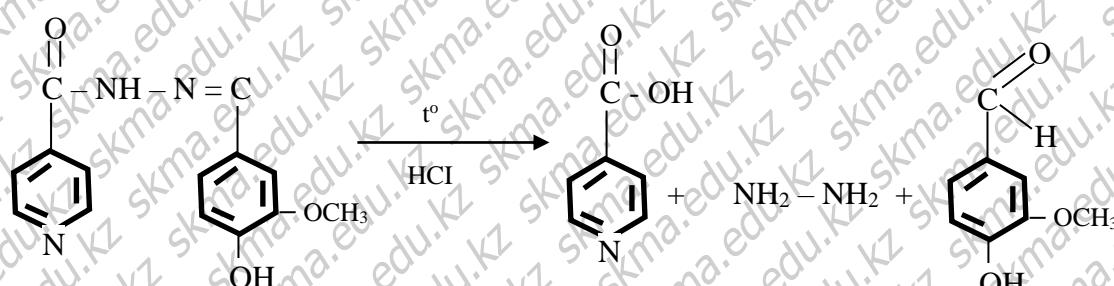
Избыток стандартного раствора йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата:



В МФ приведен броматометрический метод количественного определения изониазида.

Фтивазид. Кислотно-основные свойства. Препарат является амфолитом, и это свойство ГФ использует при испытании подлинности. При добавлении к спиртовому раствору фтивазида нескольких капель раствора щелочи светло-желтое окрашивание переходит в ярко-желтое (образование фенолята). Последующее постепенное прибавление раствора соляной кислоты приводит сначала к ослаблению окрашивания (молекулярная форма), затем – вновь к усилению до ярко-желтого (солевая форма по основному центру).

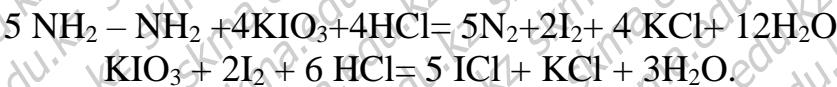
Как гидразон фтивазид подвергается гидролитическому расщеплению по амидной и азометиновой группам с образованием изоникотиновой кислоты, гидразина и ванилина (обнаруживается по характерному запаху). Эта реакция также принята ГФ в качестве испытания подлинности:



ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	38 стр. из 130

Восстановительные свойства фтивазида проявляются после гидролиза.

Количественное определение фтивазида проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант – 0,1 н раствор хлорной кислоты) или с помощью окислительно-осстановительных методов, например, йодатометрии. Препарат сначала подвергают кислотному гидролизу кипячением с раствором соляной кислоты. По окончании гидролиза добавляют хлороформ и титруют образовавшийся свободный гидразин 0,1 н. раствором KIO_3 до обесцвечивания хлороформного слоя:



Изониазид, фтивазид – противотуберкулезные средства. Изониазид входит в классификацию Международного союза по борьбе с туберкулёзом и, наряду с рифампицином, относится к препаратам первого ряда (то есть наиболее эффективным). Применяется в составе комбинированных схем лечения совместно со стрептомицином, рифампицином, пиразинамидом, этамбутолом.

В РК и РФ изониазид включён в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС:

- ✓ таблетки 100-300 мг;
- ✓ раствор 10% для инъекций.
- ✓ Сильнодействующие ЛП.
- ✓ В хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света, сухом месте.

Относятся к списку сильнодействующих ЛП. Хранят в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света, сухом месте.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение I

Контрольные вопросы:

1. Чем отличаются гидразоны от гидразидов? Дайте схему получении гидразидов и гидразонов?

ОНТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	39 стр. из 130

2. Можно ли отличить препараты изониазид и фтивазид по внешнему виду и по растворимости.
3. Характеристика УФ- и ИК-спектров изониазида и фтивазида.
4. Общие реакции идентификации на пиридиновый цикл, суть методик, химизм реакций:
 - a. реакция пиролиза,
 - b. реакция с лимонной кислотой.
 - c. реакция Цинке.
5. Объясните способность изониазида и фтивазида вступать в окислительно-восстановительные реакции, приведите примеры использования их в качественном и количественном анализе.
6. Какой реакцией определяют гидразин, образующийся при щелочном гидролизе изониазида?
7. Можно ли использовать реакцию фтивазида с кислотами и щелочами для определения подлинности?
8. Подвергается ли фтивазид гидролитическому расщеплению, как провести эту реакцию?
9. Отличаются ли по фармакологическому эффекту изониазид и фтивазид?
10. Как определяют примесь гидразида изоникотиновой кислоты во фтивазиде? Почему раствор должен дать посинение йодокрахмальной бумаги именно в течение 3 минут?
11. Фармакопейный метод количественного определения изониазида – броматометрия, условия проведения, химизм реакций.
12. Альтернативные методы количественного определения изониазида.
13. Химизм реакции йодатометрического метода количественного определения фтивазида. Объясните суть реакции.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	40 стр. из 130

6-лекция

Тема: Производные тропана

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных тропана, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Классификация ЛП, производных тропана. История создания и применения ЛС. Оптическая активность и виды изомерии в ряду.
2. Физические и химические свойства, требования к качеству и методы анализа ЛП. Анализ качества индивидуальных ЛП.
3. Стабильность и условия хранения ЛП.

Классификация ЛП, производных тропана. История создания и применения ЛС. Оптическая активность и виды изомерии в ряду

Лекарственные препараты, производные тропана обладают широким спектром фармакологического действия. По химической структуре производные тропана представляют собой бициклические основания, состоящие из двух конденсированных циклов пирролидина и пиперидина.

По химическому строению лекарственные препараты, производные тропана могут быть разделены на две основные группы: производные спирта тропина и экгонина.

Фармакологическая активность изучаемой группы препаратов находится в зависимости от стереоструктуры, в связи с чем производные тропина обладают мидриатическим, а производные псевдотропина - местноанестезирующим действием. Стереоизомерия оказывает влияние не только на фармакологическую активность, она также влияет на химические и физические свойства изучаемых соединений.

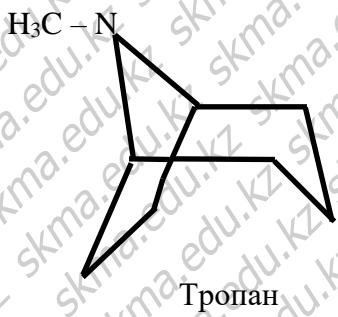
Физические, химические и фармакологические свойства изучаемых соединений находятся также во взаимосвязи с химической структурой производных тропана.

Необходимо отметить, что изучаемые соединения являются токсичными для организма человека и в основном относятся к списку А. в химическом отношении препараты, производные тропана можно рассмотреть, как сложные эфиры, которые при неправильном хранении могут подвергаться гидролизу. Следовательно, изучение физических, химических свойств, взаимосвязи химической структуры с фармакологической активностью, способов получения, хранения необходимы

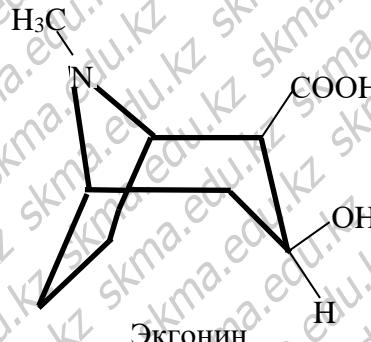
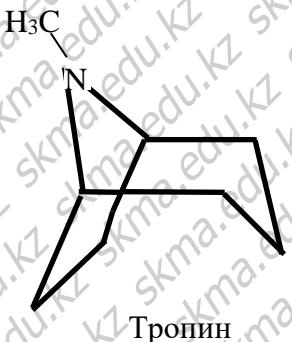
ОНДҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	41 стр. из 130

будущему специалисту для решения профессиональных задач по контролю качества лекарственных препаратов производных тропана.

К данной группе лекарственных веществ относятся алкалоиды и их синтетические аналоги, в основе которых лежит структура тропана – 8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]октана. Тропан – бициклическая конденсированная система, образованная пирролидином и пиперидином:



Алкалоиды группы тропана разделяют на подгруппы: 1) производные аминоспирта тропина (атропин, гиосциамин, скополамин) и 2) производные оксиаминокислоты экгонина (кокаин):



В тропине спиртовая группа находится в аксиальном положении, в экгонине – в экваториальном. Пространственное строение лекарственных веществ группы тропана прямую связь с фармакологическим эффектом. Так, производные тропина оказывают антихолинергическое действие, кокаин (производный экгонина) обладает местноанестезирующим и наркотическим эффектами. По химическому строению лекарственные вещества группы тропана являются сложными эфирами с различными органическими кислотами (троповой, миндалевой, бензойной и др.).

Лекарственные вещества этой группы, преимущественно являющиеся м-холиноблокаторами, подразделяются на 3 подгруппы: природного происхождения, синтетические и полусинтетические, модифицированные по кислотному фрагменту, синтетические, модифицированные по спиртовому и кислотному фрагментам.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	42 стр. из 130

Физические и химические свойства, требования к качеству и методы анализа ЛП

По физическим свойствам ЛП представляют собой белые кристаллические порошки, для тропафена и тропацина может быть характерен серовато-кремовый оттенок. Для всех ЛП характерна температура плавления и удельное вращение (за исключением тропацина), что может быть использовано для идентификации.

Химические свойства и методы анализа. Все приведенные выше лекарственные вещества группы тропина и экгонина являются солями третичных или четвертичных аммониевых оснований, поэтому для всех характерно взаимодействие с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Выделение нерастворимых оснований из водных растворов лекарственных веществ группы тропана (являющихся солями) проводят при добавлении раствора аммиака. Применение для осаждения оснований водных растворов щелочей нежелательно, так как при этом будет проходить гидролиз препаратов как сложных эфиров.

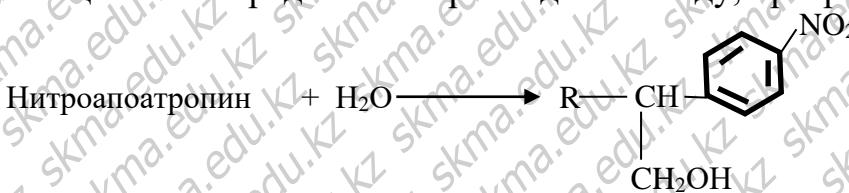
Как сложные эфиры указанные препараты вступают в реакцию гидроксамовой пробы, гидролитического расщепления и переэтерификации.

Реакция Витали-Морена характерна для сложных эфиров некоторых ароматических кислот. Рассмотрим ее механизм на примере атропина.

К нескольким кристаллам вещества в выпарительной чашке добавляют 3-4 капли остатка азотной концентрированной и упариваюут досуха. Остаток смачивают несколькими каплями спиртового раствора гидроксида калия и ацетона; возникает фиолетовое окрашивание:



При нагревании препарата с дымящей азотной кислотой происходит нитрование ароматического кольца в 4-м положении и одновременно – этерификация спиртового гидроксида. От образовавшегося динитроатропина в жестких условиях легко отщепляется молекула воды и образуется нитроатропин, который в щелочной среде вновь присоединяет воду, превращаясь в нитроатропин:



ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	43 стр. из 130

Нитроатропин в щелочной среде образует мезомерно стабилизированный краситель азаоксанолового типа

Реакция открыта Витали в 1881 г., позднее модифицирована Мореном. Без добавления ацетона реакция мало чувствительна, но более специфична. Следует отметить, что в реакцию вступают именно *сложные эфиры*, но не кислоты (троповая, миндальная и др.).

Методы количественного определения основаны на слабых основных свойствах лекарственных препаратов, поэтому основным является метод безводной нейтрализации.

Алкалиметрия в присутствии органических растворителей может быть рекомендована для количественного анализа по связанной минеральной кислоты.

Из физико-химических чаще всего используется УФ-спектрофотометрия, ФЭК по окрашенным продуктам реакций, ВЭЖХ.

Применение. Атропина сульфат - при бронхиальной астме, спазмах кишечника, мочевых путей. Атропина сульфат, скополамина гидробромид, гоматропина гидробромид - в офтальмологии. Скополамина гидробромид – успокаивающее средство в неврологической практике. Тропацин – при паркинсонизме, спастических парезах, параличах, бронхиальной астме. Тропафен - для лечения нарушений периферического кровообращения, купирования гипертонических кризов.

Стабильность и условия хранения ЛП. Ядовитые ЛС: атропина сульфат, скополамина гидробромид, кокаина гидрохлорид, тропацин, гоматропина гидробромид. Все ЛП хранят в хорошо укупоренной таре темного стекла, в сухом, защищенном от света и влаги месте.

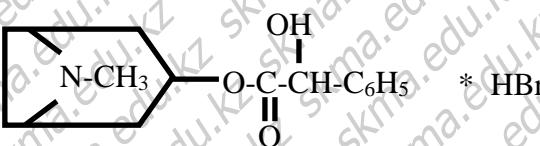
Иллюстративный материал:

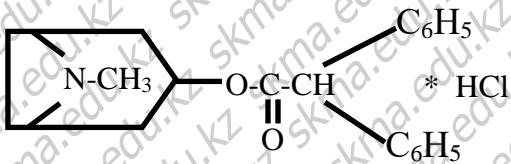
- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Общая характеристика лекарственных препаратов, производных тропана.
2. Источники получения лекарственных препаратов, производных тропана.
3. Напишите русские, латинские, рациональные названия ниже приведенных лекарственных препаратов производных тропана:





4. Связь химической структуры с биологической активностью в ряду лекарственных препаратов производных тропана.
5. Взаимосвязь химической структуры кокаина гидрохлорида с его местноанестезирующим действием.
6. Виды изомерии, характерные для препаратов, производных тропана и их значение для биологической активности.
7. Какая конформация является наиболее вероятной для атропина: форма «седла» или «кресла»?
8. Общая схема синтеза препаратов, производных атропана.
9. Физические свойства лекарственных препаратов, производных тропана.
10. Можно ли по физическим свойствам отличить препараты данной группы?
11. За счет каких структурных фрагментов производные тропана проявляют основные свойства и как они используются в анаилзе препаратов?
12. Как влияет на основные свойства введение алкильных радикалов в цикл пирролидина?
13. Гидролитическое расщепление препаратов, производных тропана.
14. Окислительно-восстановительные свойства и их использование для идентификации препаратов, производных тропана.
15. Какие препараты из производных тропана способны дать реакцию Витали-Морена, основанную на электрофильном замещении?
16. Какие примеси могут быть в гоматропина гидробромиде? Способы их обнаружения.
17. Какие химические и физико-химические методы используются для количественного определения лекарственных препаратов, производных тропана? Применение и условия хранения лекарственных препаратов производных тропана.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	45 стр. из 130

7-лекция

Тема: Производные хинолина и хинуклидина

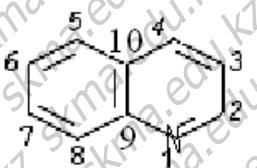
Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных хинолина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС, производных хинолина. Связь химической структуры с фармакологической активностью в ряду.
2. Алкалоиды хинного дерева как ЛС. Особенности химического строения. Стереоизомерия. Требования к качеству и методы анализа.
3. Лекарственные средства 8-замещенных хинолина. Физические и химические свойства ЛП, методы анализа.

Введение. Классификация ЛС, производных хинолина. Связь химической структуры с фармакологической активностью в ряду



Хинолин - ароматическое соединение, состоящее из бензольного и пиридинового кольца. Подобно нафталину имеет плоский сигма-скелет и единую сопряженную систему из 10 π -электронов. По химическим свойствам хинолин во многом напоминает пиридин, обладает слабыми основными свойствами за счет атома азота и образует хинолиевые соли с сильными кислотами. Наличие в молекуле хинолина 2-х колец - пиридинового и бензольного обуславливает ряд особенностей его химического поведения. В реакциях электрофильтрального замещения атаке легче подвергается бензольное кольцо, так как кольцо пиридина является π -недостаточной системой и замещение протекает преимущественно в положении 5 или 8 , что используется при получении производных (нитроксолина, хиназола). А в реакции нуклеофильного замещения может вступать только пиридиновое кольцо хинолина, в котором атакуются положении 2 и 4 (как в пиридине). Реакция сульфирования хинолина лежит в основе получения 8-гидроксихинолина, который в виде сульфата под названием хинозол применяется как антисептическое средство.

Классификация ЛП, производных хинолина объединяет большую группу ЛП, обладающим различной фармакологической активностью, в основе которых лежит ядро хинолина и различные электрофильтральные и нуклеофильные заместители:

- производные цинхонана,
- производные 4-аминохинолина,
- производные 8-оксихинолина,

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	46 стр. из 130

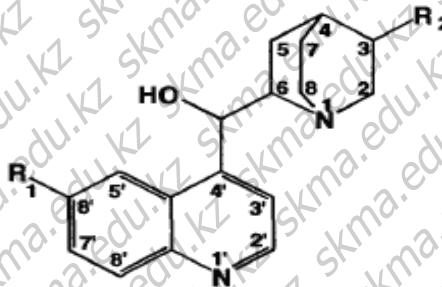
- производные 4-хинолона,
- производные хиназолина,
- производные хинуклидина.

Алкалоиды хинного дерева как ЛС. Особенности химического строения.

Стереоизомерия. Требования к качеству и методы анализа

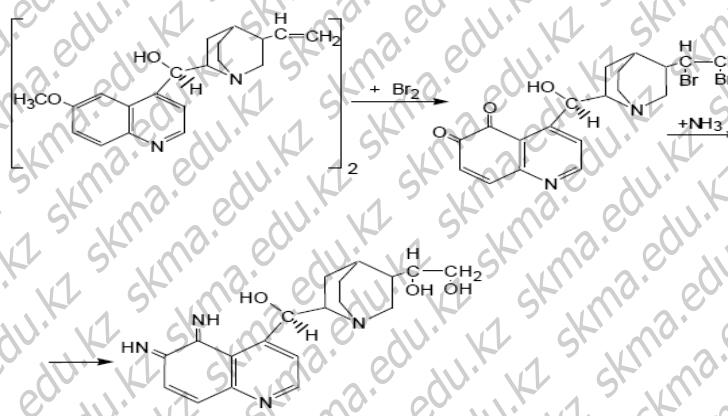
Лекарственные препараты, производные хинолина и хинуклидина относятся к разным классам фармакологически активных соединений. Так, производные 4-замещенных хинолина – алкалоиды хинного дерева, к которым относятся: хинина сульфат, хинина гидрохлорид, хинина дигидрохлорид – противомалярийные средства, стимулирующие гладкую мускулатуру матки; к синтетическим аналогам хинина относится: хинидина сульфат – антиаритмическое средство, трихомонацид – антитрихомонадное средство, хинозол обладает антисептическим действием.

Общая химическая структура состоит из ядер хинолина и хинуклидина, связанных между собой третичной спиртовой группой:



ЛП, производные хинина и его соли представляют собой бесцветные блестящие шелковистые иголочки или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса.

Подлинность ЛП определяют по общегрупповым реакциям, характерным для солей азотистых оснований. Спецтфической для производных хинина являются реакции талеохинной и эриохинной пробы:



ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	47 стр. из 130

Из физико-химических методов определяют Т_{пл} основания хинина, пикратов, а также регистрируют спектры поглощения ЛП в УФ-области, имеющие максимумы при 234±2, 278±2, 331±2 нм.

Количественное определение ЛП проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной).

Производные 4-замещенных хинолина – хлорохин и гидроксихлорохина сульфат – соответственно ЛС хингамин (главным образом для лечения малярии) и трихомонацид (для лечения трихомонадоза и других протозойных инфекций).

Лекарственные средства 8-замещенных хинолина. Физические и химические свойства ЛП, методы анализа

Производные 8-замещенных хинолина – хинозол, клиохинол, нитроксолин-антибактериальные средства. Отдельную группу составляют современные антибактериальные препараты, производные фторхинолона – офлоксацин, ломефлоксацин, ципрофлоксацин

К производным 8-оксихинолина относится довольно многочисленная группа веществ, представителями которой являются хинозол, энтеросептол, нитроксолин, хлорхинальдол.

При назначении препаратов этой группы внутрь следует учитывать, что при длительном применении могут развиваться периферические невриты, поражающие зрительные нервы, поэтому ЛС следует применять с осторожностью, особенно энтеросептол.

Физические и химические свойства, методы анализа. Хинозол представляет собой мелкокристаллический порошок, лимонного цвета, своеобразного запаха, легко растворим в воде. Нитроксолин – мелкокристаллический порошок желто-зеленого цвета с темноватым оттенком, практически не растворим в воде, возгоняется при 80°C. Энтеросептол – кристаллический порошок темно-серого цвета за счет иода, практически не растворим в воде, без запаха.

Приведенные лекарственные вещества по *кислотно-основным свойствам* относятся к амфолитам. Однако их кислотные свойства выражены сильнее, чем у простых фенолов, из-за влияния на подвижность атома водорода фенольного гидроксида гетероатома азота. Поэтому 8-оксихинолин растворяется в карбонатах. Наличие электроноакцепторных атомов в молекулах нитроксолина и хлорхинальдола приводит к еще большему усилению кислотных свойств.

Одним из *испытаний подлинности* хинозола является взаимодействие раствора препарата с водным раствором натрия карбоната. Выпадает осадок (8-оксихинолин), растворяющийся при добавлении избытка реагента.

Амфотерные свойства лекарственных веществ группы 8-оксихинолиника обуславливают их различную диссоциацию, а также специфику спектров поглощения в УФ-области в растворах кислот и щелочей. Так. ФС хлорхинальдол

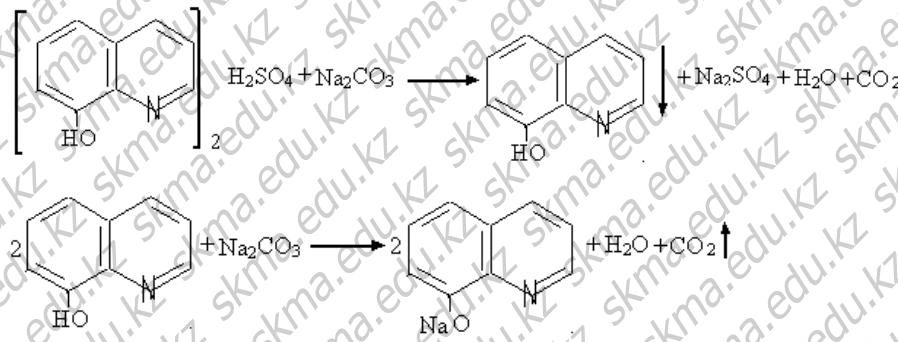
OÝNTÜSTİK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMİASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	48 стр. из 130

предусматривает определение УФ-спектров поглощения препарата в 0,5 М растворе соляной кислоты (максимумы поглощения при 330 и 357 нм) и в 0,5 М растворе натрия гидроксида (максимум поглощения при 263 нм).

Другая особенность указанных лекарственных веществ, как производных 8-оксихинолина - образование хелатных комплексных соединений с ионами металлов (Mg^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} и др.). При этом прочность некоторых комплексов такова, что они не разрушаются разбавленными минеральными кислотами. Реакции комплексообразования приводятся в качестве испытания подлинности на хинозол, хлорхинальдол и нитроксолин.

Ароматическую аминогруппу в нитроксолине восстанавливают до первичной ароматической группы и далее проводят дазотирование (добавлением раствора нитрита натрия с образованием соли диазония) и азосочетание со щелочным раствором β -нафтола с образованием азокрасителя красно-оранжевого цвета. Хинозол и нитроксолин способны также вступать в реакции Марки и индофенольную, галогенирования.

Выделение основания 8-оксихинолина под действием карбоната, которое растворяется в избытке, что обуславливает кислотно-основные свойства фенольного гидроксила и образование фенолята (8-оксихинолят натрия).



Количественное определение. Общегрупповыми методами количественного определения препаратов рассматриваемой группы являются: кислотно-основное титрование в водной и неводной средах; комплексонометрия; гравиметрия (при образовании нерастворимых комплексных соединений).

Хинозол количественно определяют по остатку серной кислоты алкалиметрическим методом (титрант 0,1 М раствор натрия гидроксида).

Нитроксолин определяют в среде протофильтного растворителя – диметилформамида. При этом усиливаются кислотные свойства препарата. Титрантом является 0,1 М раствор натрия метилата.

Применение. ЛП Хинина (левовращающие изомеры) – антиipyretические, антималярийные средства, применяют при различных формах малярии, особенно при тропической малярии. ЛП Хинидина (правовращающие изомеры) обладают антиаритмическим и слабым антималярийным действиями.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	49 стр. из 130

Все ЛП, производные 8-замещенных хинолина - антибактериальные средства. Хинозол - антисептическое и сперматоцидное средство (разведение 1:1000-1:2000, для дезинфекции рук, промываний, спринцеваний). Нельзя применять для дезинфекции хирургического инструментария, т.к. с металлами образует нерастворимые соединения. Нитроксолин - противомикробное средство для профилактики и лечения инфекций мочеполовых путей. Энтеросептол - антибактериальное, противогрибковое, антипротозойное средство для лечения кишечных инфекционных заболеваний.

Хранение. ЛП хинина и нитроксолин относятся к списку сильнодействующих. Все ЛП хранят в банках из тёмного стекла, в защищенном от света месте.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

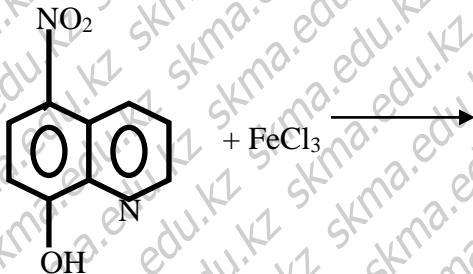
Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Каковы предпосылки получения препаратов производных хинолина – алкалоидов хинного дерева?
2. ЛП, соли хинина, особенности структуры, химического состава.
3. Физические свойства, физические константы, спектральные характеристики хинина и его солей.
4. Дайте сравнительную характеристику связи химического строения и фармакологического действия производных хинолина.
5. Кислотно-основные свойства, лежащие в основе идентификации и количественного определения хинина и его ЛП.
6. Окислительно-восстановительные свойства, лежащие в основе идентификации хинина и его ЛП.
7. Общие и специфические реакции идентификации ЛП, солей хинина: талейохинная и эриохинная проба.
8. Каковы предпосылки получения препаратов производных 8-замещенных хинолина?
9. Какие препараты, производные 8-оксихинолина применяют в медицине?
10. Общие и частные функциональные группы производных 8-оксихинолина. Напишите уравнения реакции, дайте обоснование.
11. Можно ли использовать хинозол, энтеросептол, нитроксолин для реакции образования азокрасителя?
12. Напишите реакцию образования фенолята энтеросептола.
13. Методы определения органически связанного йода и хлора в энтеросептоле.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	044-55/ 50 стр. из 130

14. Допишите уравнение реакции:



15. Исходя из функциональных групп хинозола, энтеросептола и нитроксолина предложите методы количественного определения. Ответы обоснуйте.

16. Дайте сравнительную характеристику связи химического строения и фармакологического действия производных 8-оксихинолина.

17. Почему осадок, образующийся при добавлении к раствору хинозола карбоната натрия, растворяется в избытке реактива?

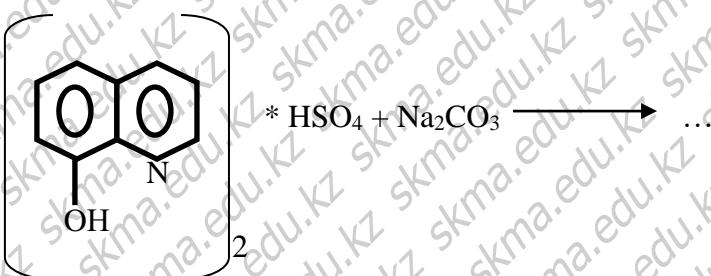
18. Напишите структурные формулы и латинские названия следующих препаратов:

а) 8-оксихинлина сульфат.

б) 5-хлор-7-йод-8-оксихинолин.

в) 5-нитро-8-оксихинолин.

19. Продолжите уравнение реакции:



20. Методы количественного определения ЛП хинина: неводное титрование, условия, химизм реакций.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	044-55/ 51 стр. из 130

8-лекция

Тема: Производные изохинолина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных изохинолина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Классификация ЛС, производных изохинолина. Природные источники и способы получения ЛС.
2. Производные бензил- и тетрагидроизохинолина: физические и химические свойства ЛП. Требования к качеству и методы анализа.
3. Производные фенантренизохинолина. Особенности структуры, связь химической структуры с фармакологическим действием.
4. Общие и специфические свойства. Требования к качеству в зависимости от способов получения.

Классификация ЛС, производных изохинолина. Природные источники и способы получения

Производные изохинолина объединяют большую группу лекарственных препаратов, обладающих различным фармакологическим действием.

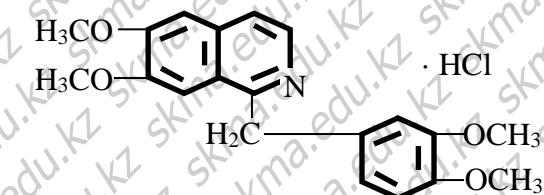
В химическом отношении производные изохинолина отличаются от хинолина расположением атома азота. Лекарственные препараты, производные изохинолина подразделяются на три основные группы: производные бензилизохинолина (папаверина гидрохлорид), тетрагидроизохинолина (дротаверина гидрохлорид); фенантренизохинолина (морфин, кодеин и их препараты, полусинтетические производные морфина - апоморфин, этилморфин, глауцин и их соли).

Все изучаемые объекты содержат в своей основе кольцо изохинолина, но отличаются друг от друга по радикалам. В связи с этим изучаемые соединения, производные изохинолина имеют различные физические, химические и фармакологические свойства.

Производные бензил- и тетрагидроизохинолина

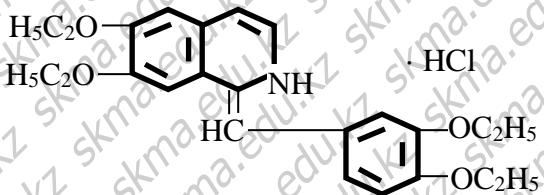
К данной группе относятся папаверина гидрохлорид и его синтетический аналог - дротаверина гидрохлорид, являющийся производным 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

ОНТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	52 стр. из 130



Papaverini hydrochloridum

6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид



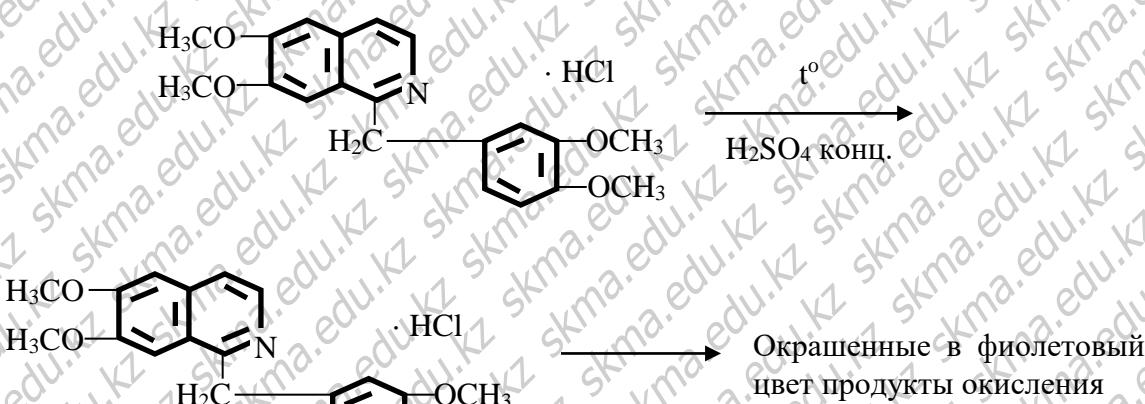
Drotaverini hydrochloridum

6,7-Диэтокси-1-(3',4'-диэтоксибензил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид

Папаверина гидрохлорид – соль слабого азотистого основания, не растворимого в уксусной кислоте. Поэтому при добавлении к раствору препарата раствора ацетата натрия выделяется осадок основания. Это испытание позволяет отличить папаверина гидрохлорид от солей более сильных оснований. Папаверин взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Восстановительные свойства папаверина гидрохлорида объясняются наличием в структуре 2 ароматических фрагментов, связанных метиленовой группой, а также 4 метоксидных групп. Лекарственное вещество легко окисляется на свету и в присутствии примеси ионов тяжелых металлов. Первыми продуктами окисления являются спирт папаверинол и кетон папаверинальдин (окисление происходит по метиленовому фрагменту).

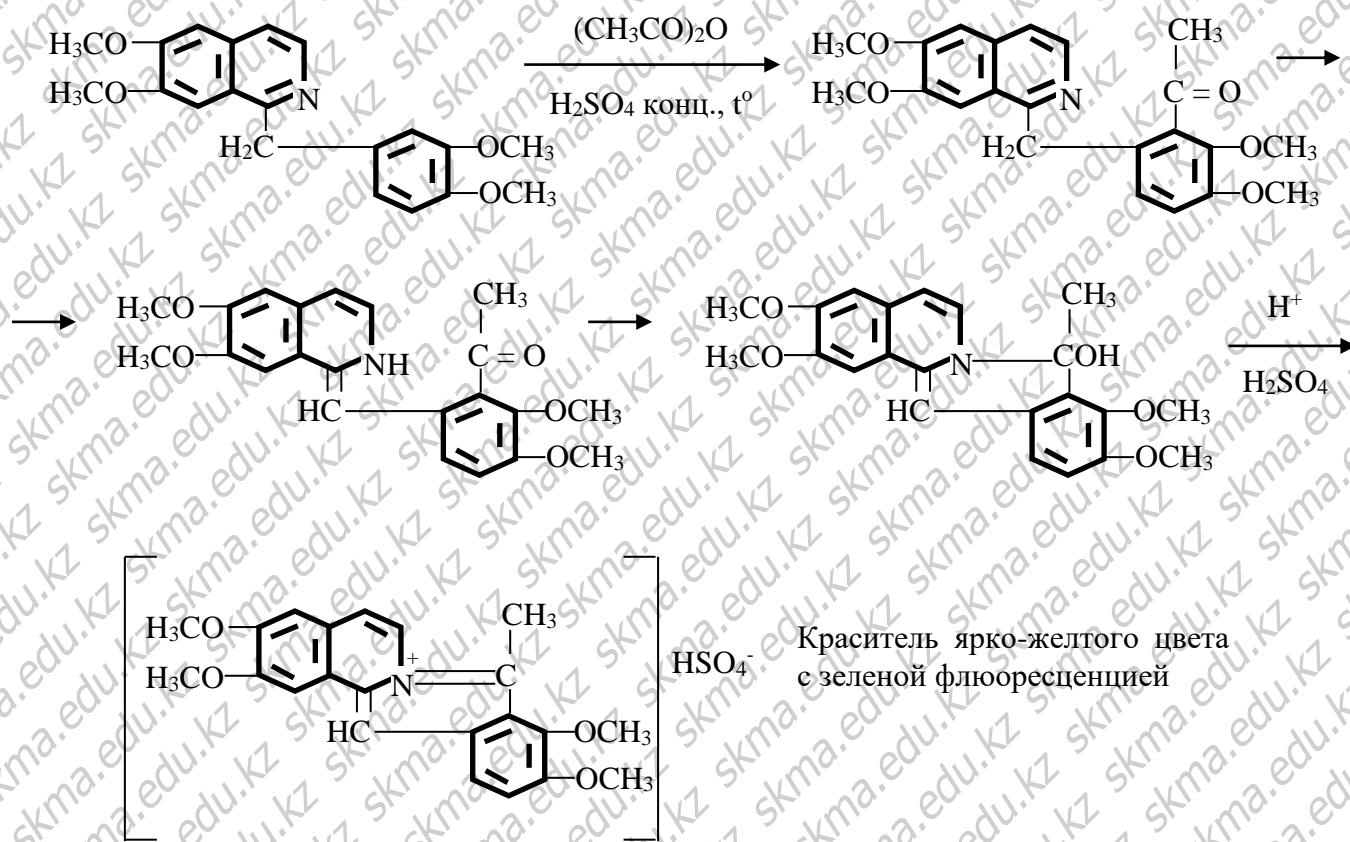
При добавлении к папаверину гидрохлориду сильных окислителей и последующем нагревании образуются различно окрашенные продукты. Так, взаимодействие с кислотой азотной концентрированной приводит к появлению желтого окрашивания, переходящего в оранжево-красное при нагревании. Нагревание с концентрированной H_2SO_4 приводит к образованию продукта, окрашенного в фиолетовый цвет:



ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	53 стр. из 130

Известны и другие реакции окисления папаверина. При взаимодействии с реагентом Маки возникает желтое окрашивание, переходящее в оранжевое. Дальнейшее добавление бромной воды и раствора аммиака приводит к образованию грязно-фиолетового осадка, растворяющегося в этаноле с образованием раствора, окрашенного в фиолетовый или красно-фиолетовый цвет (реакция О.Н. Соболевой).

Одной из наиболее известных реакций на папаверин, включенной в некоторые национальные фармакопеи, является каролиновая проба: к порошку папаверина гидрохлорида добавляют концентрированную H_2SO_4 уксусный ангидрид и нагревают. Возникает ярко-желтое окрашивание с зеленой флюoresценцией:



Количественное определение папаверина гидрохлорида проводят в среде уксусного ангидрида и муравьиной кислоты; титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	54 стр. из 130

Дротаверина гидрохлорид является синтетическим спазмолитиком, близким по химическому строению к папаверину, но с более выраженными спазмолитическими свойствами. Молекулу дротаверина можно рассматривать как продукт конденсации 6,7-диэтокситетрагидроизохинолина и 3,4-диэтоксибензальдегида. Препарат имеет характерный спектр поглощения в УФ-области.

Дротаверин проявляет более выраженные основные свойства, чем папаверин, поэтому для выделения основания из раствора препарата следует добавить раствор щелочи.

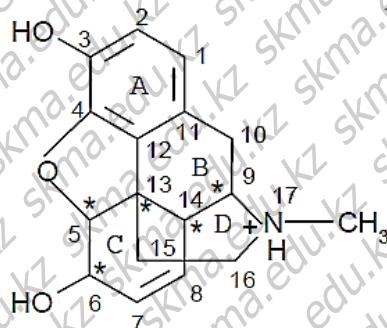
Как и папаверин, дротаверин обладает выраженным восстановительным свойствами. При добавлении к навеске препарата концентрированной H_2SO_4 с дальнейшим добавлением капли разведенной азотной кислоты возникает темно-коричневое окрашивание.

Количественное определение дротаверина гидрохлорида проводят так же, как и папаверина гидрохлорида.

Производные фенантренизохинолина. Особенности структуры, связь химической структуры с фармакологическим действием

Большинство ЛВ данной группы относятся к группе морфинана: морфин, кодеин, этилморфин и их соли; а также к подгруппе апорфина: апоморфин, глауцин и их соли.

Морфинан является частично гидрированным октагидрофенантренизохинолином. Сочетание цикла А, В, С образует частично гидрированный фенантре; С, Д – гидрированный изохинолин, цикл Д – пиперидин. Появляется еще один цикл между циклами А и С, образованный эпоксигруппой и соседними атомами углерода. Наличие 5 асимметрических атомов углерода (5,6,9,13,14) придает соединению оптическую активность:



Фармакологический эффект ЛП связан с наличием в молекуле N-метилфенилпиперидина. С учетом степени социального зла, связанного с опиоидными анальгетиками, во многих лабораториях мира проводится большая работа по созданию синтетических аналогов морфина по фармакологическому действию. Одним из первых в этом ряду был синтезирован промедол, а сравнительно недавно – трамал.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	55 стр. из 130

Сравнение приведенных структур показывает сходство химического строения промедола и трамала с таковым предшественника – морфина, хотя трамал не является даже гетероциклическим соединением. Следует, однако, что промедол и трамал действуют, по-видимому, на те же центры коры головного мозга, что и морфин. Поэтому их длительное применение также вызывает привыкание.

Общие и специфические свойства. Требования к качеству в зависимости от способов получения

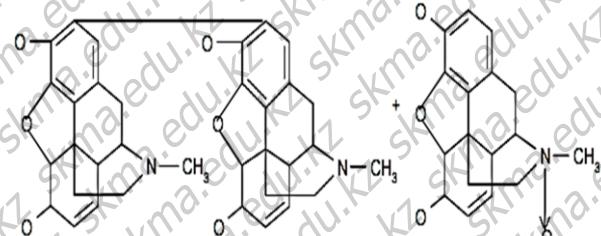
По физическим свойствам ЛП представляют собой белые кристаллические порошки без запаха. За исключением кодеина (медленно и мало растворим в воде), ЛП легко растворимы или растворимы в воде, основание кодеина легко растворимо в этаноле и хлороформе, остальные трудно или мало растворимы в этаноле, очень мало или практическим нерастворимы в эфире и хлороформе.

Методы анализа включают изучение спектральных характеристик в ИК и УФ-областях, а также физические константы: температуру плавления, оптическое удельное вращение и др.

Химические методы идентификации и количественного определения сосредоточены на кислотно-основных и окислительно-восстановительных свойствах, на реакциях электрофильного замещения и гидролитического расщепления ЛП и др.

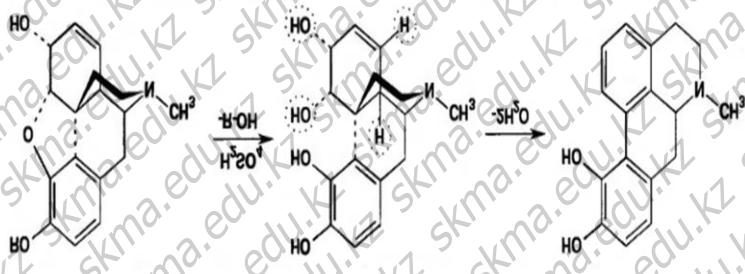
Кислотно-основные свойства ЛП связаны с наличием третичного атома азота, и фенольного гидроксила, поэтому практически все характерные на данные свойства реакции идентификации могут быть рекомендованы для анализа ЛП.

Выраженные восстановительные свойства обусловлены принадлежностью морфина к частично гидрированной системе фенантрена, а также наличием фенольного и вторичного спиртового гидроксила. Растворы морфина очень легко окисляются, особенно на свету и в щелочной среде. Наибольшая устойчивость растворов препарата наблюдается при pH 2,5. Продукты окисления морфина:



Все ЛП подвергаются окислению через образование апоморфина:

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	56 стр. из 130



В анализе чистоты ЛП определяют примесь морфина и посторонних алкалоидов, а также родственные примеси – продукты и полупродукты синтеза.

Методы количественного определения обусловлены слабыми основными свойствами ЛП – НД практически на все ЛП рекомендуют неводное титрование. В качестве альтернативных методов анализа – алкалиметрию, аргентометрию по связанным минеральным кислотам.

Из инструментальных методов анализа чаще всего используют спектрофотометрию, жидкостную хроматографию как для идентификации, так и для анализа чистоты и количественного определения.

Применение. Морфина гидрохлорид - болеутоляющее средство с наркотическим действием. Кодеин, кодеина фосфат, этилморфина гидрохлорид - противокашлевые средства, уменьшают возбудимость кашлевого центра.

Хранение. К наркотическим ЛС относятся морфина гидрохлорид и этилморфина гидрохлорид, к сильнодействующим ЛС - кодеин, кодеина фосфат. Хранят в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Каковы предпосылки получения ЛП, производных изохинолина?
2. Дайте сравнительную характеристику связи химического строения и фармакологического действия производных изохинолина.
3. Каковы предпосылки получения ЛП синтетических аналогов морфина?
4. Спектральные характеристики ЛП, производных изохинолина.
5. Чем обусловлены кислотно-основные свойства ЛП?
6. Какие реакции идентификации ЛП рекомендуют НД по основным свойствам?
7. Какие реакции идентификации ЛП рекомендуют НД по кислотным свойствам?
8. Окислительно-восстановительные свойства лекарственных препаратов, производных изохинолина.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	57 стр. из 130

9. Химизм реакции окисления при действии на препараты изучаемой группы сильных и слабых окислителей (реактивом Эрдмана, Пеллагри, азотной кислоты (разв.)).
10. Перечислите и приведите химизм специфических реакций идентификации морфина.
11. Могут ли препараты, производные изохинолина вступить в реакцию с реагентом Марки? Ответ обоснуйте.
12. Напишите реакцию образования азокрасителя на лекарственные препараты, производные изохинолина.
13. Фармакопейный метод количественного определения ЛП, производных изохинолина.
14. Обоснуйте условия проведения неводного титрования ЛП, производных изохинолина.
15. Приведите альтернативные методы количественного определения ЛП, какими свойствами они обусловлены?

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	58 стр. из 130

9-10-лекция

Тема: Производные пиримидин-2,4,6-триона и пиримидин-2,4-диона

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиримидин-2,4,6-триона и пиримидин-2,4-диона, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

1. Введение. Классификация ЛС, производных пиримидина. Связь химической структуры с фармакологическим действием в ряду.
2. Производные пиримидин-2,4,6-триона. Общая схема синтеза. Физические и химические свойства ЛП, методы анализа.
3. Производные пиримидин-2,4-диона. Требования к качеству и методы анализа ЛП: идентификация, чистота и количественное определение.

Введение. Классификация ЛС, производных пиримидина. Связь химической структуры с фармакологическим действием в ряду

Лекарственные вещества данного класса являются производными гетероцикла пиримидина – 1,3-диазина:



Пиримидин является составной частью многих природных соединений, таких как алкалоиды, витамины, нуклеиновые кислоты, и лекарственных препаратов, производных барбитуровой кислоты – циклических уреидов (пиримидин-2,4,6-триона), производных урацила (пиримидин-2,4-диона), производные 4-аминопиримидин-2-она, производные пиримидин-4,6-диона.

Несмотря на общность гетероциклической системы, эти две группы препаратов обладают совершенно разными фармакологическими свойствами. Введение в молекулу различных функциональных групп в положения 1, 5, 6 лекарственных препаратов производных пиримидина – 2,4-диона (урацил) придают определенную направленность фармакологического действия. Фторурацил, фторафур применяются при злокачественных опухолях желудка, других органов желудочно-кишечного тракта. Метилурацил – стимулятор лейкопоэза, при применении наружу оказывает противовоспалительное, регенрационное, ранозаживляющее действие.

Производные 2, 4, 6-триона – барбитал, фенобарбитал, тиопентал– натрий, гексенал, бензонал – препараты снотворного действия. В небольших дозах оказывают седативное, в средних – снотворное, в больших – наркотическое

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	59 стр. из 130

действие. Гексамидин – производное пиримидин-4,6-диона, применяется как противоэпилептическое средство. Фармакологические свойства и продолжительность действия зависят от физических и химических свойств и радикалов в 1, 3, 5 положениях.

Пиримидин – слабое основание, растворим в воде; Т_{пл} 22,5 °C, температура кипения 124 °C. В медицине самостоятельного применения не имеет.

Фрагмент пиримидина является составной частью некоторых жизненно необходимых биологически активных веществ, например, нуклеотидов, витаминов группы В. К веществам класса пиримидина относятся и многие синтетические лекарства, не являющиеся копиями природных соединений, а производных барбитуровой кислоты в природе вообще нет.

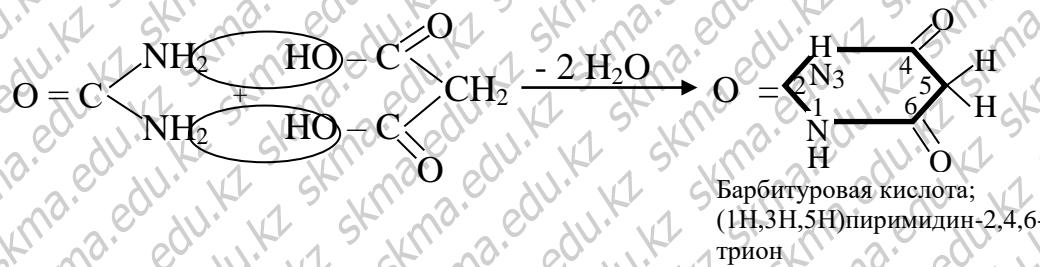
Большинство синтетических ЛС производных пиримидина можно разделить на 4 подгруппы: производные (1Н, 3Н, 5Н) пиримидин-2,4,6-триона (барбитураты), пиримидин-4,6-диона, пиримидин-2,4-диона (урацила) и пиримидин-2-она (цитозина).

Производные пиримидин-2,4,6-триона. Общая схема синтеза.

Физические и химические свойства ЛП, методы анализа

По фармакологическому эффекту барбитураты разделяются на снотворные (барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал); наркозные (гексенал, тиопентал-натрий); противосудорожные (бензонал, фенобарбитал).

В основе структуры данных ЛС лежит барбитуровая кислота, являющаяся продуктом конденсации мочевины и малоновой кислоты:



Барбитуровая кислота является циклическим уреидом, для которого возможны 2 типа изомерии: 1) кето-енольная и 2) лактим-лактамная.

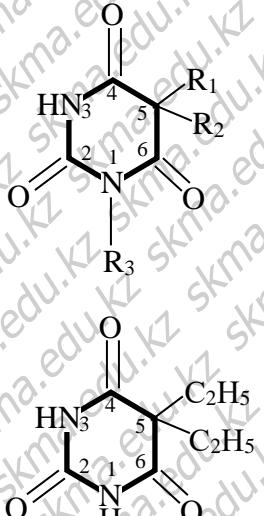
Производные кислоты барбитуровой представляют собой ее 5,5-дизамещенные формы, способные к лактим-лактамной таутомерии. Эта способность позволяет иметь 2 типа лекарственных веществ данной группы:

- 1) в кислотной форме – лактамной;
- 2) в солевой форме – лактимной, водорастворимой.

Производные лактамной формы барбитуровой кислоты

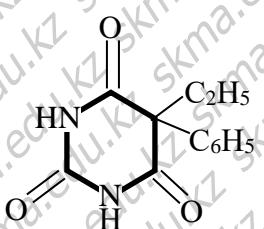
ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	60 стр. из 130

Лекарственные вещества, относящиеся к этой подгруппе, имеют общую формулу:



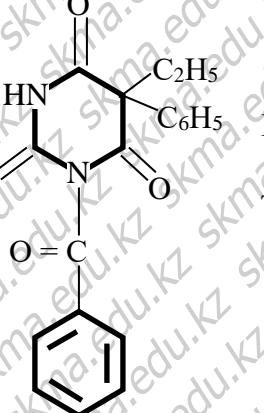
Барбитал – Barbitalum.

5,5-диэтилбарбитуровая кислота или
5,5-диэтил-2,4,6-(1H,3H,5H)пирамидин-
трион



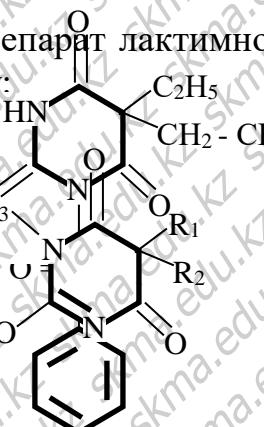
Фенобарбитал – Phenobarbitalum.

5,5-Этил-5-фенилбарбитуровая кислота или
5,5-этил-5-фенил-2,4,6-(1H,3H,5H)пирамидин-
трион



Бензонал – Benzonalum.

1-Бензоил-5-этил-5-фенилбарби-
туровая кислота

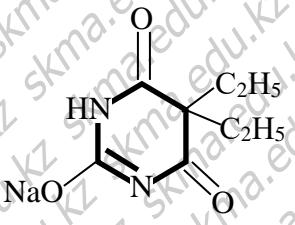


Препарат лактимной (водорастворимой) формы барбитуратов имеют общую формулу:

Бензобамил – Benzobamilum.

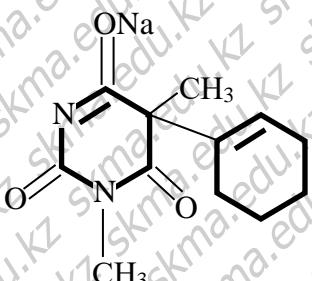
1-Бензоил-5-этил-5-изоамилбарби-
туровая кислота

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	61 стр. из 130



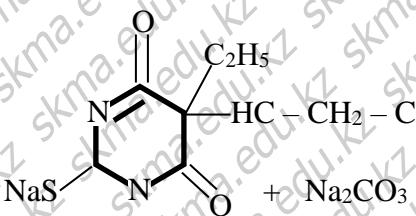
Барбитал-натрий – Barbitalum-natrium

5,5-Диэтилбарбитурат натрия или
5,5-диэтил-2,4,6(1Н,3Н,5Н)пирамидин-
триона мононатриевая соль



Гексенал-Нексеналум.

1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил)-
барбитурат натрия или
1,5-Диметил-5-(циклогексан-1-ил)-
2,4,6(1Н,3Н,5Н)пирамидинтриона
мононатриевая соль



Тиопентал-натрий - Thiopentalum-natrium.

Смесь натриевой соли 5-этил-5-(1-
метилбутил)-2-тиобарбитуровой кислоты
с безводным карбонатом натрия

Физические и химические свойства. Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал и бензонал – белые кристаллические порошки; гексенал – белая пенообразная масса; тиопентал-натрий – пенообразная масса или порошок желтого или зеленоватого цвета.

Препараты кислотной (лактамной) формы очень мало растворимы или практически нерастворимы в воде; растворимы в спирте; эфире, хлороформе; легко растворимы в разбавленных растворах щелочей и карбонатов.

Лекарства солевой (лактимной) формы легко растворимы в воде.

Препараты кислотной формы характеризуются четкой Т_{пл}.

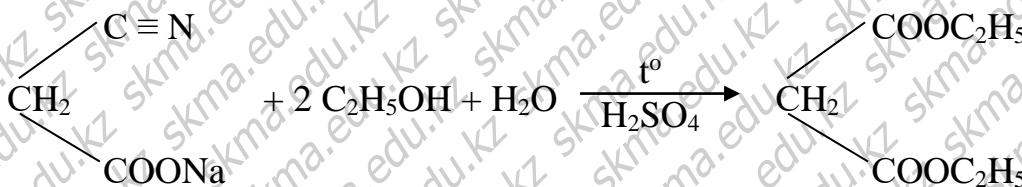
Все барбитураты имеют характерные спектры поглощения в УФ- и ИК-областях.

Общая схема синтеза. Синтез барбитуратов включает несколько стадий.

1. Получение диэтилового эфира малоновой кислоты

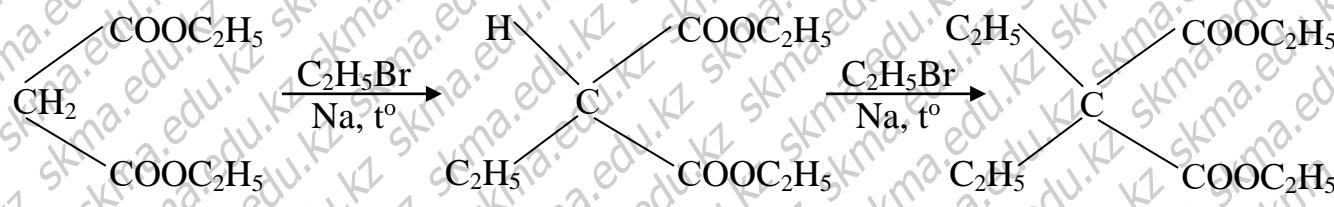
ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	62 стр. из 130

Малоновая кислота легко декарбоксилируется, поэтому на 1-й стадии получают ее диэтиловый эфир из натриевой соли циануксусной кислоты при действии на нее этиловым спиртом в кислой среде:



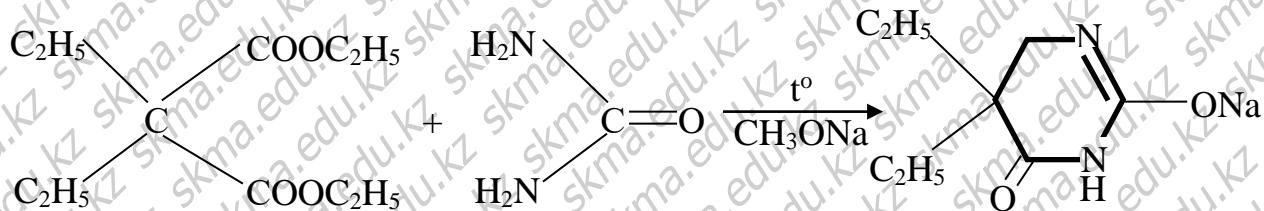
2. Введение соответствующих заместителей в метиленовую группу.

Существует несколько способов получения замещенных малоновых кислот. Согласно одному из них, соответствующие алкил- (или арил-) бромиды нагревают с полученным на 1-й стадии диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии натрия. Так, для получения барбитала действуют этилбромидом:



Образующаяся на этой стадии часть моноэтилзамещенной малоновой кислоты может далее конденсироваться с мочевиной с образованием моноэтилбарбитуроевой кислоты, наличие которой проверяется в барбитале в соответствии с требованиями НД.

3. Конденсация с мочевиной:



Реакция проводится в присутствии метилата натрия, поэтому препарат может содержать в качестве примеси метиловый спирт.

Далее на натриевую соль барбитала действуют разбавленной кислотой серной, переводя его в кислотную форму.

При получении солевой формы препарата на барбитал действуют разбавленным раствором натрия гидроксида. Поэтому в барбитал-натрии и других препаратах лактимной формы в качестве примеси определяют свободную щелочь.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	63 стр. из 130

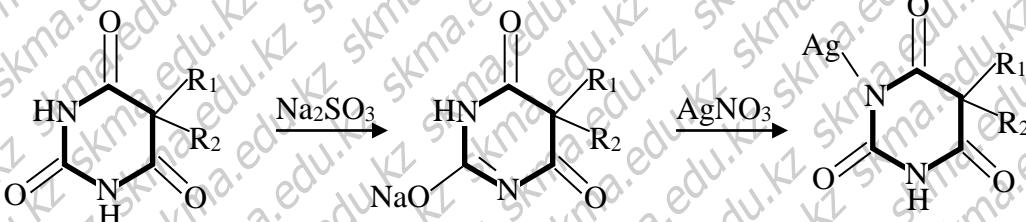
Химические свойства и характерные типы реакций. Кислотные свойства.

Вследствие лактам-лактимной таутомерии барбитураты являются слабыми кислотами или солями слабых кислот. При образовании солевой формы отрицательный заряд делокализуется с образованием амбидентного иона, так как образующуюся система более выгодна энергетически.

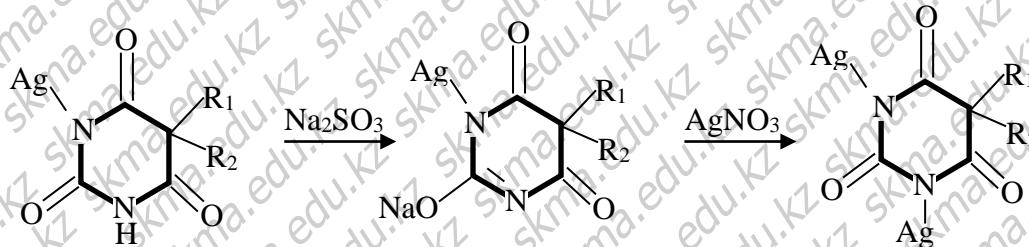
Барбитураты, обладая свойствами NH-кислот, вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (Co^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{2+}). Реакцию с солями кобальта ГФ использует для установления подлинности всех барбитуратов, кроме тиопентал-натрия.

Взаимодействие барбитуратов с сульфатом меди приводит к различно окрашенным комплексным соединениям, что делает испытание более специфичным. НД регламентирует комплексообразование с сульфатом меди для определения подлинности всех лекарственных препаратов группы барбитуратов.

С солями серебра барбитураты образуют нерастворимые соли белого цвета. Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал реагируют с нитратом серебра в 2 стадии: 1) образование монозамещенной серебряной соли, растворимой в избытке карбоната натрия; 2) получение нерастворимой дизамещенной соли при добавлении избытка реагента:



Постепенное прибавление по каплям раствора нитрата серебра приводит помутнению, исчезающему при встряхивании. Дальнейшее добавление реагента приводит к образованию белого осадка двузамещенной соли:



Бензонал и гексенал образуют монозамещенные нерастворимые серебряные соли белого цвета.

Гидролитическое расщепление. Общим свойством барбитуратов как циклических уреидов является их способность к гидролитическому расщеплению в различных условиях. Так, в относительно мягких условиях (например, при длительном хранении в присутствии влаги и при повышенной температуре),

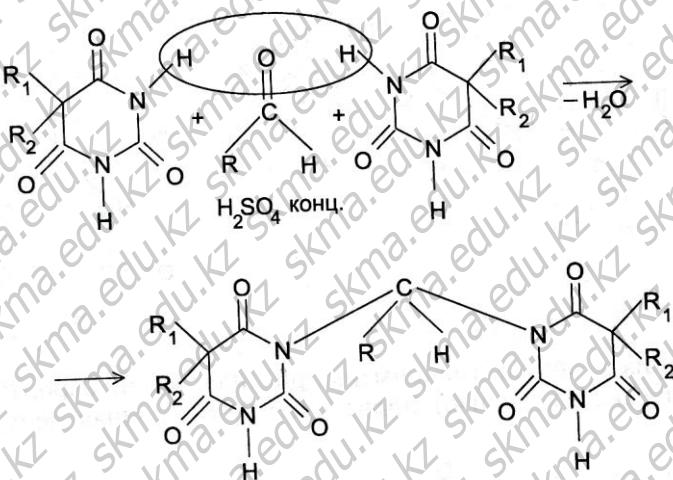
ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	64 стр. из 130

возможен разрыв амидных связей в 1 – 2-м и 1 – 6-м положениях с образованием уровых кислот.

В жестких условиях (например, при сплавлении барбитурата с кристаллической щелочью) происходит более полная деструкция молекулы.

Добавление к продуктам реакции избытка соляной кислоты приводит к образованию углекислого газа и дизамещенной уксусной кислоты с характерным запахом.

Конденсация с ароматическими альдегидами. Барбитураты способны к конденсации с альдегидами в присутствии концентрированной H_2SO_4 как водоотнимающего и окислительного реагента. При выборе соответствующего альдегида и условий можно получить специфически окрашенные продукты, позволяющие идентифицировать отдельные лекарственные вещества. С формальдегидом фенобарбитал образует продукт розового цвета, а барбитал – желтого. В качестве реагента использует также различные ароматические альдегиды, например, *n*-диметиламинобензальдегид.



Частные реакции. Частные реакции обусловлены особенностями химического строения отдельных лекарственных веществ группы барбитуратов, главным образом наличием заместителей в 1-м и 5-м положениях.

Фенобарбитал имеет в 5-м положении фенильный радикал, по которому возможны S_E -реакции, например, нитрование с последующим восстановлением нитрогруппы, диазотированием с азосочетанием.

Фрагмент бензойной кислоты в бензонале открывают после гидролиза взаимодействием с солями трехвалентного железа (появляется осадок оранжево-желтого цвета). По амидной группе препарат вступает в реакцию гидроксамовой пробы

Гидроксаматы железа представляют собой растворы красно-фиолетового цвета, а гидроксаматы Cu^{2+} – осадок бирюзового цвета.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	65 стр. из 130

Гексенал с фрагментом циклогексана в молекуле способен к реакциям присоединения и поэтому обесцвечивает бромную воду:

В тиопентал-натрии атом сульфидной серы можно обнаружить по черному осадку, образующемуся при взаимодействии препарата с солями тяжелых металлов.

У препаратов лактимной (солевой) формы определяют ионы натрия и $T_{\text{пл}}$ кислотных форм после осаждения последних раствором соляной кислоты.

Контроль чистоты. Испытания на чистоту препаратов группы барбитуратов обусловлены их химическими свойствами с способами синтеза. Определение прозрачности проводят как для солевых, так и для кислотных форм барбитуратов. При испытании прозрачности кислотных форм используют их растворимость в карбонате натрия. Некоторые полупродукты синтеза и сопутствующие вещества не растворяются в карбонатах.

Изменение этого показателя для солевых форм обусловлено их возможным взаимодействием с оксидом углерода (IV) и влагой воздуха с образованием при этом нерастворимой кислотной формы.

У барбитала и фенобарбитала проверяют наличиеmonoалкизамещенных производных барбитуровой кислоты (соответственно, этил-барбитуровой и фенилбарбитуровой). При наличии этих примесей с более выраженными кислотными свойствами, чем у лекарственных веществ группы барбитуратов, изменяются значения рН.

Возможную (допустимую до регламентированной ГФ) примесь свободной щелочи определяют титрованием в определенных условиях у препаратов солевой формы.

В гексенале и тиопентал-натрии определяют допустимую до определенного предела примесь метанола. Последний попадает в препарат при синтезе на стадии конденсации мочевины с дизамещенной малоновой кислотой, где в качестве катализатора используют метилат натрия. При определении примеси метанол окисляют перманганатом калия до формальдегида, который далее конденсируют с кислотой хромотроповой. Сравнивают интенсивность окраски образовавшегося продукта с эталонным раствором.

Методы количественного определения. Препараты лактамной (кислотной) формы количественно определяют методом кислотно-основного титрования. В качестве протофильтного растворителя используют диметилформамидом. Титрант – 0,1 М раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола; индикатор – тимоловый синий.

При количественном определении фенобарбитала лекарственное вещество растворяют в ацетоне или спирте, прибавляют необходимое количество воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора тимолфталеина. Применение данной методики показывает, что фенобарбитал

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	66 стр. из 130

обладает достаточно выраженными кислотными свойствами и может достоверно количественно определяться и в водной среде. Ацетон (или спирт) препятствует гидролизу образующейся при титровании соли.

Препараты солевой формы количественно определяют ацидиметрически. Навеску препарата растворяют в свежепрокипяченной воде (для удаления следов углекислоты) и титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты в присутствии индикатора метилового оранжевого до розового окрашивания. При наличии в препарате свободной щелочи (определяемой при испытании на чистоту) из найденного процентного содержания вычитают процентное содержание свободной щелочи, умноженное на соответствующий для каждого препарата коэффициент.

Другими методами количественного определения барбитуратов являются аргентометрия (в прямом и обратном вариантах) и гравиметрия. Гексенал можно определить количественно броматометрически по фрагменту циклогексена.

Для количественного определения индивидуальных препаратов группы барбитуратов и особенно для их лекарственных форм применяют физико-химические методы анализа (ВЭЖХ, спектрофотометрия).

Производные пиримидин-2,4-диона. Требования к качеству и методы анализа ЛП: идентификация, чистота и количественное определение

Урацил и его гомолог тимин являются нуклеиновыми основаниями, входящими в состав нуклеиновых кислот в виде нуклеозидов и нуклеотидов. На основе урацила и тимина путем модификации их структуры синтезирован ряд лекарственных веществ, являющихся метаболитами (метилурацил) и антиметаболитами (фторурацил, фторафур, цитарabin) нуклеиновых оснований. Препараты-антиметаболиты ингибируют синтез ДНК и применяются как противоопухолевые средства.

Физические и химические свойства. Метилурацил, фторурацил, фторафур, азидотимидин – белые порошки; для фторурацила допускается желтоватый оттенок.

В лактамной (кислотной) форме препараты мало растворимы в воде, а в виде натриевых солей – легко растворимы.

Все указанные препараты имеют четкие интервалы температуры плавления (в лактамной форме), характерные ИК- и УФ-спектры поглощения.

Кислотно-основные свойства. Как и другие имиды, лекарственные вещества группы пиримидин-2,4-диона являются NH-кислотами.

Подобно другим NH-кислотам (например, барбитуратам) лекарственные вещества группы урацила взаимодействуют с солями Cu^{+2} Co^{+2} с образованием окрашенных осадков, а с солями Ag^+ – белого осадка.

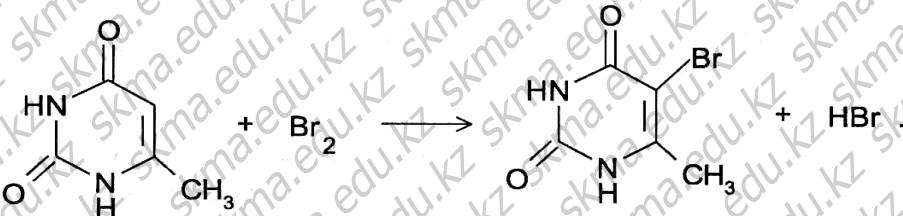
Однако по силе кислотных свойств препараты группы урацила уступают угольной. Поэтому соприкосновение растворов натриевых солей препаратов группы урацила с оксидом углерода (IV) может привести к образованию

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	67 стр. из 130

нерасторимых кислотных форм и, следовательно, к нарушению прозрачности растворов.

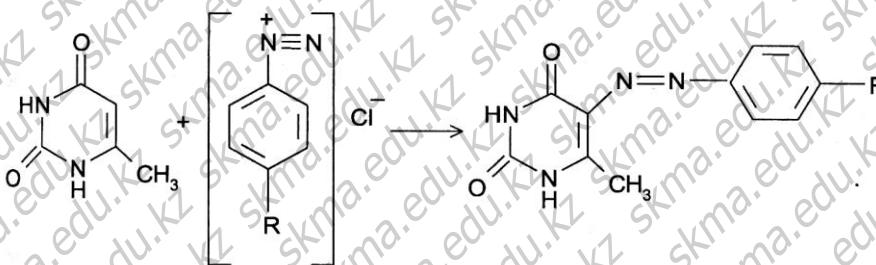
Реакции гидролитического расщепления. Как и барбитураты, препараты группы урацила подвержены разложению с разрывом амидных связей. Процесс ускоряется при повышении температуры и в присутствии щелочей. Нагревание препаратов с концентрированным раствором натрия гидроксида (в результате чего образуется аммиак, обнаруживаемый посинению влажной лакмусовой бумаги) можно использовать для определения подлинности и количественного определения указанной группы препаратов методом Къельдаля.

Реакции электрофильного замещения. Препараты группы урацила взаимодействуют с бромом с образованием соответствующих бромпроизводных. Реакцию для определения подлинности индивидуального метилурацила в порошке и в мази.



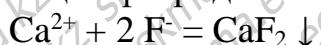
Данную реакцию можно использовать и для количественного броматометрического количественного определения метилурацила и других препаратов группы урацила.

К S_E -реакциям относится и образование азокрасителя с солями диазония:

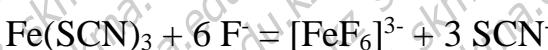


Данной реакцией определяют подлинность метилурацила в мази.

Частные реакции. У фторурацила и фторафура подтверждают наличие связанного фтора после минерализацию. При сухой минерализации навеску препарата прокаливают со смесью для спекания, содержащую карбонат натрия и нитрат калия (1:1), остаток растворяют в воде и добавляют раствор хлорида кальция. Выпадает белый осадок кальция фторида:



После сжигания в атмосфере кислорода фторид-ионы, поглощенные раствором пероксида водорода, обесцвечивают красного цвета раствор железа (III) тиоцианата:



ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	68 стр. из 130

Часто наличие фторид-ионов доказывают с помощью цирконий-ализаринового реактива. При этом красный цвет цирконий-ализаринового комплекса переходит в желтый (ализарин).

Чистота. Примесь урацила и близких по строению веществ определяют с помощью ВЭЖХ и ТСХ. Примесь свободных фторидов обнаруживают на ион-селективных электродах. Контролируют также прозрачность и цветность растворов препаратов группы урацила.

Количественное определение. Общими методами количественного определения препаратов группы урацила являются:

- 1) кислотно-основное титрование в неводных средах;
- 2) косвенный метод нейтрализации;
- 3) аргентометрия;
- 4) броматометрия;
- 5) физико-химические методы (спектрофотометрия, ФЭК, ВЭЖХ и др.).

Применение. Барбитал и фенобарбитал - успокаивающие и снотворные средства. Фенобарбитал и бензонал - противоэпилептические средства с противосудорожным действием. Гексенал и тиопентал - средства для неингаляционной анестезии, оказывают снотворное и миорелаксирующее действие. Тиопентал обладает слабой анальгезирующей активностью.

Фторурацил и фторафур оказывают цитостатическое (противоопухолевое) действие, применяют при злокачественных опухолях желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта. Острая и хроническая токсичность фторафура в 5-7 раз ниже, чем фторурацила, при почти равной антибластической активности. Метилурацикл – стимулятор лейкоза, применяют при лейкопениях, лучевых поражениях кожи, вялозаживающих ранах, ожогах.

Хранят барбитураты по списку сильнодействующих ЛС. В хорошо укупоренной таре, защищенной от света месте.

Фторурацил и фторафур относятся к ядовитым ЛС. Хранят в банках темного стекла, в защищенном от света месте: на свету под влиянием УФ-лучей легко окисляются, при этом становятся более токсичными.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Классификация ЛС, производных пиrimидина в зависимости от заместителей.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	69 стр. из 130

2. Исходя из рационального названия, напишите структурную формулу и латинское название следующих препаратов:
- 1,5-диметил-5-(циклогексен-1-ил)-барбитурат натрия
 - 5,5-диэтилбарбитуровая кислота;
 - 5,5-диэтилбарбитурат натрия;
 - 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота;
 - 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота;
3. Исходя из химического строения, дайте сравнительную характеристику фармакологического эффекта в ряду: барбитал, фенобарбитал, тиопентал-натрий, бензонал, гексамидин, гексенал.
4. Напишите общую схему получения препаратов, производных барбитуровой кислоты на примере барбитала.
5. Исходя из способа получения производных барбитуровой кислоты выберите правильные пары: препарат – примесь:
- Барбитал а) фенилбарбитуровая кислота
 - Фенобарбитал б) свободная щелочь
 - Барбитал-натрий в) метиловый спирт
 - Этаминал-натрий г) этилбарбитуровая кислота
 - Гексенал
 - Барбамил
- Напишите способы обнаружения и уравнения реакций этих примесей.
6. За счет каких структурных фрагментов производные барбитуровой кислоты проявляют кислые свойства?
7. За счет чего проявляются кето-енольная и иминно-имидольная таутомерия барбитуровой кислоты?
8. Какой реакцией можно доказать, что производные барбитуровой кислоты представляют собой циклический уреид? Напишите уравнения реакций на примере фенобарбитала.
9. Натриевые соли барбитуратов после нейтрализации разведенной хлороводородной кислотой образуют осадки. Какие вещества при этом образуются и по какой физической константе их можно идентифицировать?
10. Для качественного анализа взяты препараты: барбитал, фенобарбитал, гексенал, гексамидин, ламивудин с помощью каких химических реакций их можно отличить друг от друга. Напишите уравнения реакций.
11. Объясните с химической точки зрения стабильность натриевых солей барбитуратов.
12. На каких свойствах основан фармакопейный метод количественного определения барбитуратов-кислот? Напишите уравнения реакций на примере фенобарбитала, укажите и объясните условия проведения.
13. Фармакопейный метод количественного определения барбитуратов-солей. Напишите уравнения реакций на примере барбамила.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	70 стр. из 130

14. В чем сущность фармакопейного метода количественного определения гексамидина? Напишите уравнения реакций.
15. Кислотно-основные свойства ЛП, производных пиримидин-2,4-диона.
16. Реакции электрофильного замещения, характерные для метилурацила и фторурацила.
17. Общие и специфические реакции идентификации фторурацила и фторафура.
18. Обнаружение ковалентно-связанного атома фтора в молекуле фторурацила и фторафура.
19. Анализ чистоты ЛП, производных пиримидин-2,4-диона в зависимости от способов синтеза.
20. Методы количественного определения ЛП, производных пиримидин-2,4-диона.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	71 стр. из 130

11-лекция

Тема: Производные пиримидино-тиазола

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиримидино-тиазола, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

- Производные пиримидино-тиазола - тиаминовые витамины. Биохимическая роль тиаминов в обменных процессах организма.
- Природные источники и способы получения ЛП, производных пиримидино-тиазола и проблемы чистоты.
- Физико-химические свойства, требования к качеству и методы анализа тиаминовых витаминов и их синтетических аналогов.
- Применение в медицине, проблемы стабильности и условия хранения ЛП.

Производные пиримидино-тиазола - тиаминовые витамины.

Биохимическая роль тиаминов в обменных процессах организма

Термин «витамин» (буквально «амин жизни») предложен Функом, выделившим фракцию из водного экстракта рисовых отрубей, обладающую выраженным основными свойствами (1911-1912). В 1934 г. Вильямс из 1 т рисовых отрубей выделил несколько граммов витамина В₁, а в 1936 г. доказал его строение.

Организм животных и человека нуждается в поступлении витамина В₁ (тиамина) извне с продуктами питания. Тиамин содержится в отрубях хлебных злаков (особенно в рисовых отрубях), дрожжах.

Тиамин, всасываясь из кишечника, фосфорилируется и превращается в тиамин-пиофосфат (дифосфат). В этой форме он является коферментом декарбоксилаз, участвующих в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α -кето-глутаторовой).

Препараты витамина В₁: тиамина бромид (хлорид) и его коферментные формы – кокарбоксилазы гидрохлорид, фосфотиамин и бенфотиамин.

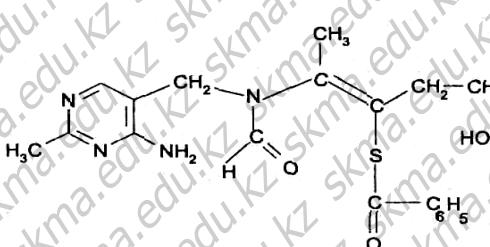
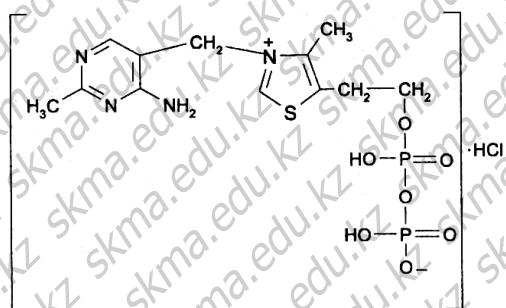
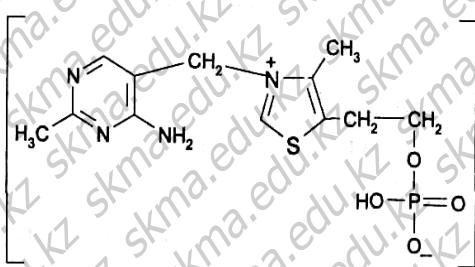
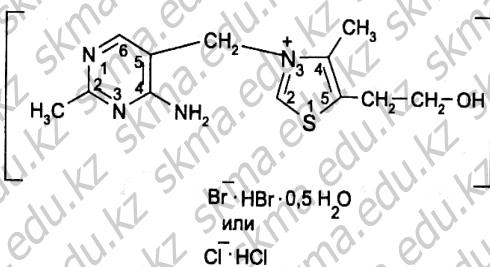
Природные источники и способы получения ЛП, производных пиримидино-тиазола и проблемы чистоты

Тиаминовые витамины содержатся в продуктах растительного и животного происхождения, в организме человека синтезируются микрофлорой кишечника.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	72 стр. из 130

растительные	животные	биосинтез в организме
хлеб грубого помола, крупы (необработанный рис, овсянка), проростки пшеницы, овощи (спаржа, брокколи, брюссельская капуста), бобовые (горох), орехи, апельсины, ягоды, чернослив, плоды шиповника, изюм, слива, пивные дрожжи	мясо (свинина, говядина), печень, птица, яичный желток, рыба	синтезируется микрофлорой толстого кишечника

В настоящее время препараты тиамина получают синтетическим путем.



**Тиамина бромид (или хлорид) –
Thiamini bromidum (seu chloridum)**

3-[(4-Амино-2-метил-5-пирамидинил)метил]-5-(2-оксиэтил)-4-метил-тиазолий бромид гидробромид (или хлорид гидрохлорид)

Фосфотиамин – Phosphothiamin.

Монофосфорный эфир 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпирамидин)-тиазолия фосфат.

**Кокарбоксилазы гидрохлорид –
Cocarboxylasi hydrochloridum.**

Дифосфорный эфир 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпирамидил)-тиазолия гидрохлорида.

Бенфотиамин – Benfotiaminum.

2-Метил-4-амино5-(1'-фосфат-3'-бензоилтио-4'-метилбут-3'-ен-4'-формамидометил)-пирамидин.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	73 стр. из 130

Физико-химические свойства, требования к качеству и методы анализа тиаминовых витаминов и их синтетических аналогов

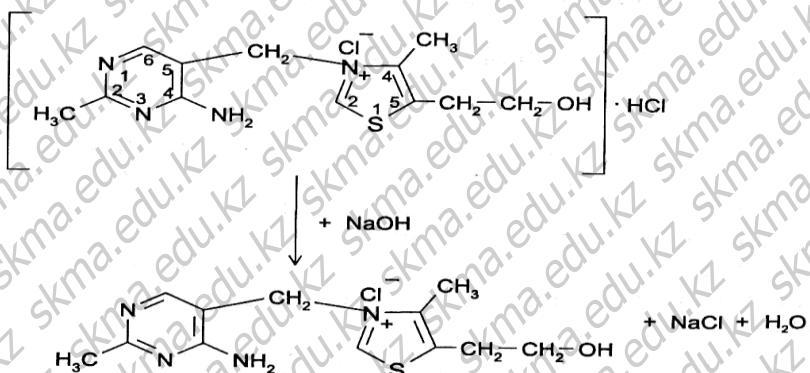
Тиамин является двукислотным основанием и поэтому образует 2 рода солей – хлориды и гидрохлориды (бромиды и гидробромиды). Фосфотиамин и кокарбоксилаза – сложные эфиры тиамина и фосфорной кислоты, т.е. коферменты.

Эти препараты – белые порошки с характерным запахом, хорошо растворимы в воде, имеют кислую реакцию среды (как соли слабых органических оснований с сильными минеральными кислотами).

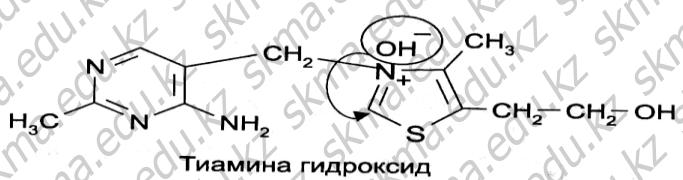
Бенфотиамин – синтетический лекарственный препарат, близкий по строению к тиамину и его коферментным формам. В отличие от препаратов-предшественников практически нерастворим в воде.

Подлинность. Специфическая общегрупповая реакция подлинности тиамина и его препаратов – образование тихрома. Сущность испытания заключается в постепенном окислении тиамина в щелочной среде (всего затрачивается 3 эквивалента щелочи) с образованием трициклического производного тиамина (тиохрома), способного давать синюю флюoresценцию в среде бутанола или азоамилового спирта при УФ-облучении.

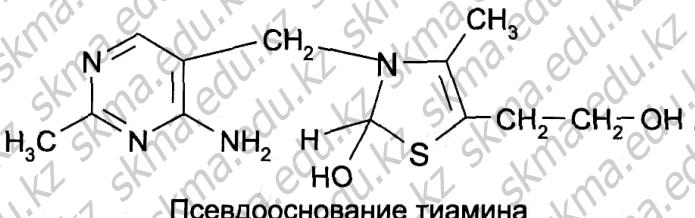
Реакция идет в несколько стадий. На 1-й стадии происходит частичная нейтрализация препарата как соли галогеноводородной кислоты (1-й эквивалент щелочи):



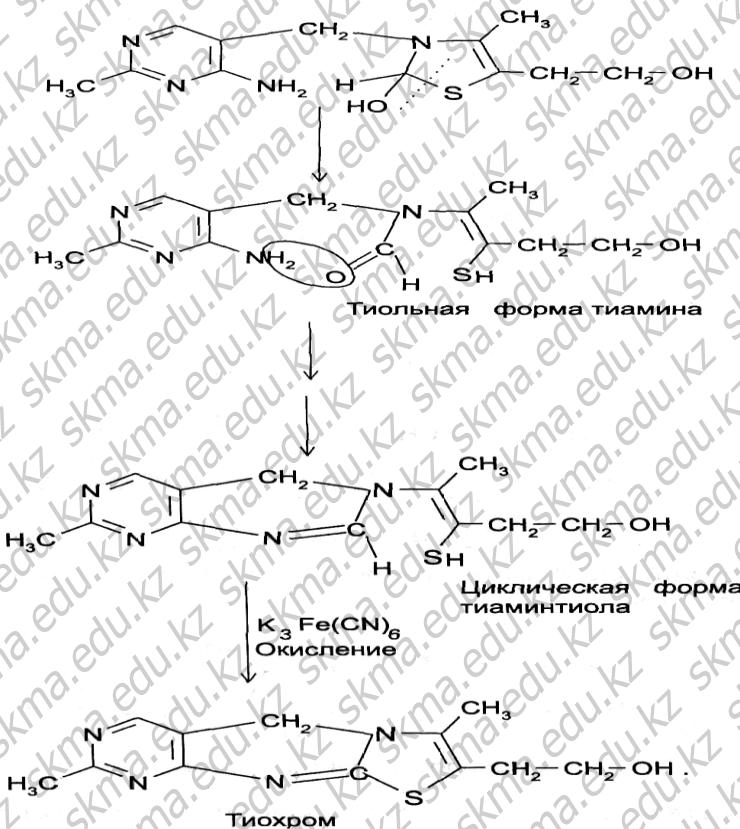
На 2-й стадии образовавшийся тиамина хлорид нейтрализуется (2-м эквивалентном щелочи) как соль четвертичного аммониевого основания до тиамина гидроксида:



Образовавшийся тиамина гидроксид изомеризуется в псевдооснование тиамина:



При действии 3-го эквивалента щелочи происходит раскрытие тиазолового кольца с образованием тиольной формы тиамина, которая при дегидратации превращается в циклическую форму тиаминтиола. Окисление последнего приводит к образованию тиохрома:



Тиохром образуют также фосфотиамин и кокарбоксилаза, но не бенфотиамин.

Как соли азотистых оснований препараты тиамина взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами (реактивы Вагнера, Драгендорфа, Майера, гетерополициклотами – кремневольфрамовой, пикриновой, танином и др.) с образованием характерно окрашенных осадков.

Методы количественного определения. Химическая структура лекарственных веществ, производных витамина В₁, позволяет применить

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	75 стр. из 130

различные методы их химического и физико-химического количественного определения:

- 1) кислотно-основное титрование (в водной и неводной средах);
- 2) осадительное титрование (аргентометрия);
- 3) физико-химические методики (спектрофотометрические, ФЭК, нефелометрические);
- 4) гравиметрия.

Тиамина бромид количественно определяют гравиметрически в виде комплекса препарата с кремневольфрамовой кислотой.

Для количественного определения тиамина бромида применяют также аргентометрическую методику. Определение проводят в 4 стадии. На 1-й стадии осуществляют нейтрализацию тиамина бромида как NH-кислоты 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Далее (2-я стадия) готовят индикатор – железа (III) тиоцианат. Для этого к определенному объему 0,1 М раствора аммония тиоцианата добавляют раствор железоаммониевых квасцов.

На 3-й стадии сумму оттитровывают 0,1 М раствором серебра нитрата. На заключительной, 4-й стадии оттитровывают полученный на 2-й стадии железа (III) тиоцианат 0,1 М раствором серебра нитрата.

Объем 0,1 М раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование непосредственно тиамина бромида, рассчитывают по разнице между общим объемом титранта и объемами растворов натрия гидроксида и аммония тиоцианата.

Количественное определение тиамина хлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (как соли двухкислотного основания). Для связывания галогенид-иона добавляют ртути (II) ацетат.

Кокарбоксилазы гидрохлорид количественно определяют алкалиметрически (титрант – 0,1 М раствор натрия гидроксида).

Применение. Недостаток тиамина ведет к нарушению углеводного обмена, а затем и к другим нарушениям метаболизма (в мышечных тканях накапливаются пировиноградная и молочная кислота), функции нервной системы (проявляются полиневритом и мышечной слабостью), к заболеванию бери-бери, парезам, параличам, кожной патологии.

Применяют препараты тиамина при невритах, невралгиях, радикулите, кожных заболеваниях, а также для профилактики и лечения авитаминоза В₁. Потребность человека в тиамине составляет примерно в 1 мг в день.

Стабильность и условия хранения. Тиамин и его производные принадлежат к очень неустойчивым соединениям витаминов. Так, тиамин под действием кислорода воздуха превращается в тиохром и тиаминдисульфид.

Разрушение тиамина вызывают также восстановители, сильно кислая или щелочная среда, свет (особенно УФ-лучи), повышение температуры. В растворах тиамина значение pH не должно превышать 4. За пределами оптимальной области

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	76 стр. из 130

pH повышение температуры больше способствует разложению препарата, чем присутствие кислорода.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Общая характеристика ЛС, производных пиримидино-тиазола. Взаимосвязь химической структуры с фармакологическим действием в ряду: тиамина бромид, кокарбоксилаза, фосфотиамин и бенфотиамин,
2. Природные источники получения препаратов производных пиримидино-тиазола.
3. Синтез лекарственных препаратов, производных пиримидино-тиазола.
4. Можно ли по внешнему виду и растворимости отличить препараты, производные пиримидино-тиазола?
5. Окислительно-восстановительные свойства ЛС, производных пиримидино-тиазола.
6. Напишите реакцию образования тиохрома, основанного на окислении препаратов изучаемой группы в щелочной среде.
7. Как определить наличие серы в тиазоловом цикле?
8. Какими реакциями идентифицируют наличие третичного атома азота в ЛС, производных пиримидино-тиазола?
9. Отличительные реакции подлинности тиамина хлорида, тиамина бромида, кокарбоксилазы, фосфотиамина и бенфотиамина.
10. Как определить наличие примеси тиотиамина в лекарственном препарате тиамина хлорид?
11. Объясните принцип гравиметрического метода, используемого для количественного определения тиамина бромида.
12. Условия проведения неводного титрования тиамина хлорида, тиамина бромида.
13. Флюорометрический метод анализа препаратов данной группы, принцип методики.
14. Особенности анализа кокарбоксилазы в зависимости от химических, физических свойств.
15. Отличительные реакции подлинности препаратов изучаемой группы: кокарбоксилазы, фосфотиамина, бенфотиамина.
16. Стабильность ЛС и условия хранения.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	77 стр. из 130

12-лекция

Тема: Производные пурина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пурина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС, производных пурина. Природные источники пуриновых алкалоидов и способы получения ЛП.
2. Физические и химические свойства, общие и частные методы идентификации и анализа чистоты ЛС.
3. Фармакопейные и альтернативные методы количественного определения. Применение, условия хранения ЛП.

Классификация ЛС, производных пурина. Природные источники пуриновых алкалоидов и способы получения ЛП

К изучаемой группе лекарственных препаратов относятся производные ксантина (2,6-диоксипуриновые алкалоиды), нуклеозиды пурина (АТФ и рибоксин), производные гуанина (ацикловир и ганцикловир) и другие производные пурина (аллопуринол, меркаптопурин, азатиоприн).

В медицинской практике наибольшее применение имеют следующие алкалоиды, производные ксантина: кофеин, теобромин, теофиллин. Все они оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему, причем это действие более выражено у кофеина, меньшее действие оказывает теофиллин, еще меньшее – теобромин. В связи с этим кофеин используется преимущественно как стимулятор центральной нервной системы, а теофиллин и теобромин в качестве бронхолитических, диуретических средств.

Рибоксин и АТФ являются нуклеозидами пурина, являются составной частью тканей организма человека и животных. Препараты в медицинской практике применяются при мышечной дистрофии и атрофии, ишемической болезни сердца, миокардиодистрофии и при нарушениях ритма, связанных с применением сердечных гликозидов.

Ацикловир (зовиракс) и ганцикловир (цимевен) применяются в медицине как противовирусные препараты, особенно эффективные в отношении вирусов простого герпеса и опоясывающего герпеса.

По своему строению меркаптопурин, азатиоприн и аллопуринол близки к аденину (6-аминопурин), гипоксантину (6-оксипурин), гуанину (2-амино-6-оксипурин). Являясь структурным аналогом этих соединений, меркаптопурин является антиметаболитом, применяется в медицине как противовопухолевое

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	78 стр. из 130

средство. Азатиоприн близок к меркаптопурину как по структуре, так и по действию, обладает цитостатическим и иммунодепрессивным действием. Аллопуринол является средством, тормозящим образование мочевых коферментов и применяется для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся гиперурикемией.

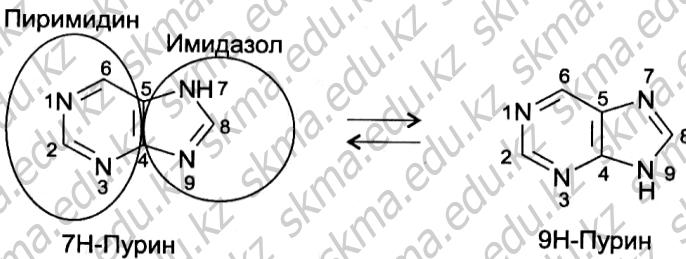
В природе производные пурина имеют большое биологическое значение. Соединения группы пурина содержатся в растениях и тканях животных в свободном виде, а также входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Кофеин содержится в листьях чая (до 50%) и зернах кофе (до 1,5%). Впервые кофеин выделен и описан Ф. Рунге (1819); строение этого алкалоида доказано Э. Фишером в 1882 г. В листьях чая содержится также теофиллин, а в бобах какао – теобромин.

Нуклеиновые кислоты присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению и передаче генетической информации.

К производным пурина относится большая группа лекарственных веществ, обладающих различной фармакологической активностью – бронхолитической, диуретической, кардиотонической, противоопухолевой, действием на ЦНС.

В основе химической структуры указанных лекарств лежит бициклическая система пурина, существующая в виде 2 изомеров:

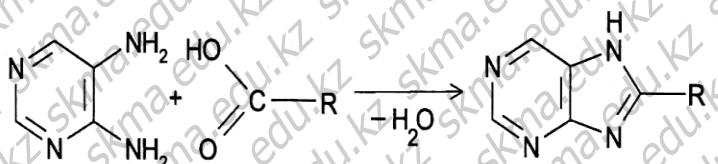


Способы получения. Вещества группы пурина можно получать из природных источников и синтетически. Пуриновые алкалоиды (кофеин, теофиллин, теобромин) – растительного происхождения.

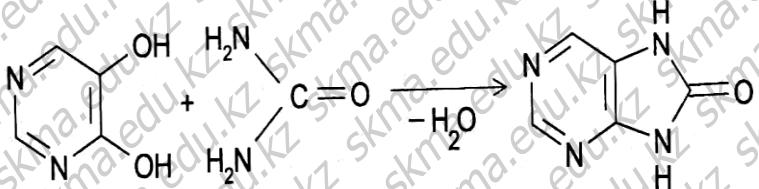
С конца XIX в. успешно развиваются различные методы синтеза пурина и его производных. Впервые пурин был синтезирован Э. Фишером в 1899г. при восстановлении 2,6,8-трихлорпурина. В настоящее время наибольшее практическое значение имеют 4 способа синтеза пуринов:

1. Конденсация 4,5-диаминоипримидинов с карбоновыми кислотами (синтез Траубе, 1910). Этот способ в дальнейшем многократного модифицировался и до сих пор не утратил своего значения:

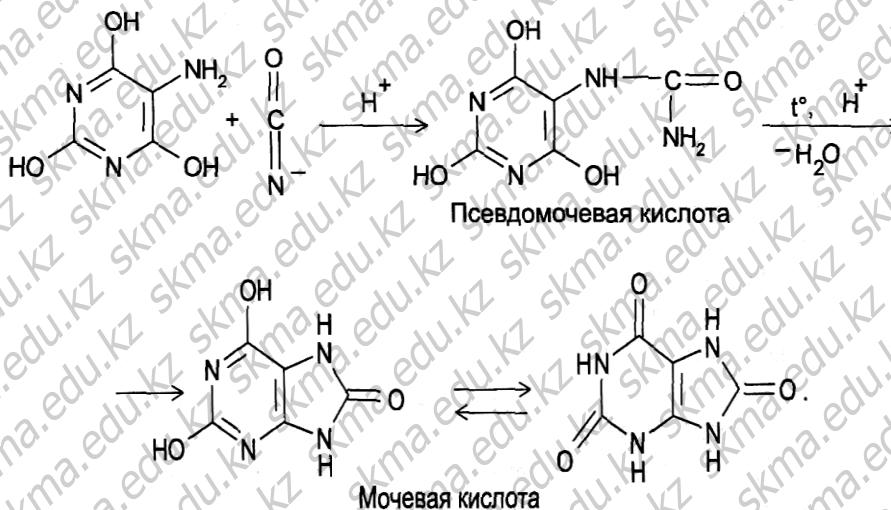
ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	79 стр. из 130



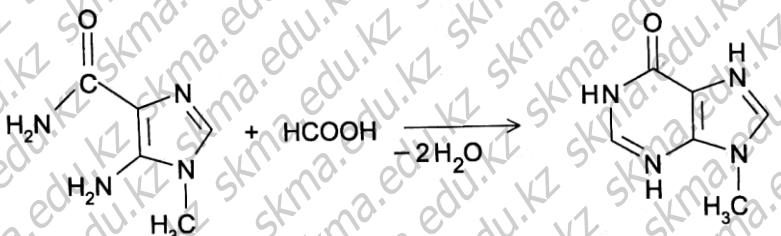
2. Конденсация 4,5-диоксирипимидинов с мочевиной (Беренд, Розен, 1888).



3. Присоединение цианатов или изотиоцианатов к 5-амино-2,4,6-триоксирипимидину с последующей циклизацией образующегося карбамида при нагревании в кислой среде (Э. Фишер, Аш, 1895):



4. Конденсация амида 5-амино-1-метилимидазол-4-карбоновой кислоты с муравьиной кислотой:



Физические и химические свойства, требования к качеству и методы анализа ЛС

Препараты изучаемой группы представляют собой порошки белого цвета (АТФ желтоватый), горького вкуса, без запаха (в эуфиллине запах этилендиамина), плохо растворимы в воде, двойные соли пуриновых алкалоидов отличаются

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	80 стр. из 130

лучшей растворимостью. Кофеин, в это свойство часто используется в оценке качества лекарственных форм.

В химическом отношении это – слабые органические основания, причем для теобромина и теофиллина характерны амфотерные свойства. Обладая окислительно-восстановительными свойствами, в отличие от других групп алкалоидов, дают положительную мурексидную реакцию.

Кислотно-основные свойства. Пурин – ароматическая система с сильной делокализацией π -электронов, которые играют большую роль в образовании различных молекулярных комплексов. Он обладает электронодонорными свойствами и представляет собой растворимое в воде слабое основание ($pK_a = 2,4$), образующее с кислотами непрочные соли. В то же время благодаря наличию подвижного атома водорода в NH-группе пурина проявляет слабые кислотные свойства ($pK_a = 8,9$) и образует соли с металлами.

Лекарственные вещества группы пурина – слабые основания, образующие с кислотами неустойчивые соли при протонировании гетероатома азота в 9-м положении.

Как правило, производные ксантина с трудом растворяются в воде (лучше – в горячей). Для получения хорошо растворимых лекарственных препаратов используется их способность к комплексообразованию. Данные о растворимости различных веществ группы пурина представлены в таблице.

Хорошая растворимость пурина объясняется тем, что он образует водородные мостики с молекулами воды. Особенno мала растворимость ксантина. При метилировании атомов азота она значительно улучшается, как видно на примере кофеина, теофиллина, теобромина. Различия в растворимости объясняются разной межмолекулярной ассоциацией.

У кофеина 3 гетероатома азота метилированы. Вещество является мономером (не образует ассоциатов через водородные мостики), что объясняет его лучшую растворимость и низкую $T_{пл}$. Растворимость кофеина увеличивается в горячей воде, а также в присутствии солей органических кислот (за счет образования комплексов).

В теофиллине имеется одна свободная, но мало активная NH-группа, способная образовывать слабые межмолекулярные водородные мостики. Как в твердом состоянии, так и в растворе предполагается димеризация. Это подтверждается меньшей, чем у кофеина, растворимостью и более высокой $T_{пл}$.

Теобромин в твердом состоянии образует еще большие межмолекулярные агрегаты, основанные на активной NH-группе и выгодных в пространственном отношении карбонильных группах. Плохую растворимость и высокую $T_{пл}$ можно также объяснить этой стабильной ассоциацией, что доказано ИК-спектроскопией.

Тенденция ксантинов к «самокомплексообразованию» противостоит их предрасположенности к образованию комплексов с солями органических кислот (бензойной, салициловой, 4-аминобензойной, ацетилсалициловой и др.).

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	81 стр. из 130

Кофеин – слабое органическое основание ($pK_a = 0,61$). Растворим в минеральных кислотах, но устойчивых солей не образует. Взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами. Но с раствором йода реагирует только при подкислении (что характерно для такого слабого основания) образованием осадка периодида ($\text{Coff} \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_4$). С танином кофеин образует осадок, растворимый в избытке реактива. В отличие от многих других оснований кофеин не осаждается реактивом Майера, что используется при определении чистоты препарата.

Теобромин и теофиллин являются амфотерными соединениями. Их основные свойства обусловлены наличием неподеленной пары электронов атома азота в 9-м положении. Кислотные свойства теобромина ($pK_a = 9,9$) связаны с подвижностью атома водорода имидной группы, а теофиллина ($pK_a = 8,8$) – с подвижностью атома водорода при гетероатоме азота в 7-м положении. Кислотные свойства у теофиллина выражены сильнее, чем у теобромина. Это связано с тем, что теобромин в растворах щелочей образует только лактимную форму, а теофиллин – мезомерно стабилизованный анион.

Обладая более выраженным, чем у теобромина, кислотными свойствами, теофиллин растворяется не только в щелочах, но и в растворе амиака.

За счет кислотных свойств теофиллин и теобромин образуют растворимые соли не только со щелочами, но и с органическими основаниями. С солями тяжелых металлов (Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+}) получаются нерастворимые соединения.

Мурексидная проба (общегрупповая реакция). Реакция основана на окислительно-гидролитическом разложении веществ группы ксантина до производных пиримидина, в которых 1 или 2 аминогруппы конденсируются друг с другом до образования пурпурной кислоты, имеющей в виде аммонийной соли красно-фиолетовое окрашивание. Для проведения реакции препарат нагревают на водяной бане до полного упаривания с окислителем (H_2O_2 , Br_2 , HNO_3) в кислой среде. Затем добавляют раствор амиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

Для мочевой кислоты нагревание производят с кислотой азотной концентрированной, которая окислительно разлагает вещество до аллоксана и 5-аминобарбитуровой кислоты. Затем продукт окисления (как карбонильное соединение) конденсируется с продуктом гидролиза до пурпурной кислоты, которая в присутствии амиака переходит в мезостабилизованный анион, называемый мурексидом.

В случае метилированных производных ксантина вместо азотной кислоты применяют раствор пероксида водорода в солянокислой среде и затем добавляют амиак (в случае, если он не образуется при гидролизе препарата).

Реакции электрофильного замещения после щелочного гидролиза. Кофеин, обладающий слабоосновными свойствами, неустойчив в

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	82 стр. из 130

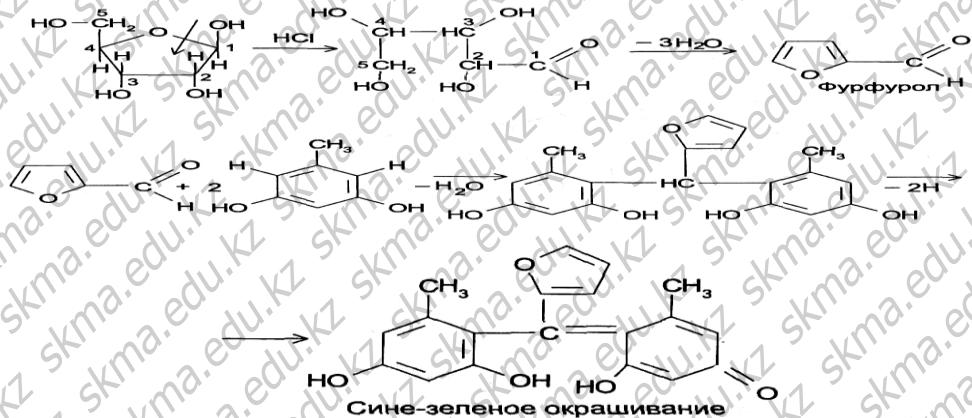
щелочной среде. При $\text{pH} > 9$ происходит разложение кофеина до кофеидинкарбоновой кислоты, которая разлагается с образованием кофеидина и соответствующего карбоната. Причем кофеидин является антагонистом кофеина по фармакологическому действию, что может разложившегося препарата.

В сернокислой среде кофеин может разложиться до муравьиной кислоты. Аналогично разлагается теофиллин до теофиллина, который далее может быть идентифицирован по реакции азосочетания с солью диазония с образованием азокрасителя.

Другие реакции. Теофиллин образует с 2,6-дихлорхинонхлоримидом в обратном буферном растворе ($\text{pH } 8,5$) мероцианиновый краситель интенсивно-голубого цвета.

Эуфиллин реагирует с раствором сульфата меди с образованием комплексного соединения красно-фиолетового цвета (реакция на остаток этилендиамина).

Аденозинтрифосфорная кислота (и натриевая соль) за счет остатка рибозы взаимодействует с орцином в присутствии небольшого количества хлорида железа (III) с образованием продукта конденсации сине-зеленого цвета:



В азатиоприне нитро-группу восстанавливают до первичной ароматической амино-группы и далее проводят diazotирование и азосочетание с фенолом (образование азокрасителя).

Остаток бензойной кислоты в кофеин-бензоате натрия открывают качественной реакцией с хлоридом железа (III) – образуется осадок телесного цвета.

Фармакопейные и альтернативные методы

количественного определения. Применение, условия хранения ЛП

1. *Кислотно-основное титрование в неводной среде.* Препараты-основания и соли оснований определяют в среде уксусного ангидрида (кофеин) или смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (ксантинола никотинат). Титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	83 стр. из 130

Обладающие кислотными центрами теобромин, теофиллин растворяют в протофильтных растворителях (диметилформамид, пиридин, бутиламин) и титруют растворами метилатов натрия или калия.

2. *Косвенный метод нейтрализации.* При взаимодействии теобромина и теофиллина с раствором нитрата серебра образуется эквивалентное препарата количество азотной кислоты, которую титруют стандартным раствором гидроксида натрия.

3. *Кислотно-основное титрование в водной среде.* Кофеин-бензоат натрия определяют по остатку бензоата натрия титрованием стандартным раствором хлороводородной кислоты в присутствии эфира.

Эуфиллин за счет остатка этилендиамина количественно определяют титрованием стандартным раствором хлороводородной кислоты.

4. *Аргентометрия (обратный способ).* К раствору теофиллина или теобромина добавляют аммиак и фиксированный избыток титрованного раствора нитрата серебра; образуется нерастворимая серебряная соль. Осадок отфильтровывают и в фильтрате определяют избыток нитрата серебра титрованием со стандартным раствором роданида аммония (индикатор – железоаммониевые квасцы).

5. *Йодометрия.* Применяется для определения кофеина в кофеин-бензоате натрия. Метод основан на образовании осадка перийода кофеина в кислой среде ($\text{coff} \cdot \text{Hl} \cdot \text{I}_4$), который отфильтровывают и в фильтрате определяют избыток йода.

6. *Метод Кельдаля (определение азота в органических веществах).*

Данным методом определяют дипрофиллин.

7. *Весомый метод.* Метод иногда используют для определения кофеина в лекарственных формах заводского производства (кофеин извлекают из смеси в щелочной среде хлороформом; далее хлороформ отгоняют, остаток высушивают и взвешивают).

8. *Физико-химические методы* (УФ-спектрофотометрия, ГЖХ и ВЭЖХ) применяют для количественного определения препаратов группы пурина в лекарственных формах заводского производства. Метод рефрактометрии применяют для анализа растворов кофеин-бензоата натрия в условиях аптеки.

Применение. Кофеин - стимулятор ЦНС, суживает сосуды, повышает кровяное давление. Обладает мочегонным действием. Теобромин и теофиллин - спазмолитики и диуретики, расширяют коронарные сосуды и мускулатуру бронхов. Пентоксифиллин – вазодилатирующее, ангиопротекторное, антиагрегантное, антитромботическое средство. Пентоксифиллин и ксантина никотинат улучшают микроциркуляцию крови, периферическое и церебральное кровообращение, снабжение тканей кислородом.

Дипрофиллин назначают при спазмах коронарных сосудов, бронхиальной астме, гипертонической болезни.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	84 стр. из 130

Хранят в хорошо укупоренной таре тёмного стекла, в защищенном от света и влаги месте. Эуфиллин - без доступа Н₂O и СО₂ !

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Связь химического строения с фармакологической активностью в ряду производных пурина.
2. Напишите схему синтеза кофеина, теобромина и теофиллина из мочевой кислоты.
3. Какие примеси определяют в препаратах производных пурина, чем обусловлено их присутствие?
4. Выделите кислотные и основные центры препаратов производных пурина. Обоснуйте использование кислотно-основных свойств в анализе этих препаратов.
5. При выпаривании теобромина с несколькими каплями пергидроля и кислоты хлороводородной последующим прибавлением раствора аммиака образовалось пурпурно – красное окрашивание. Напишите уравнение реакции. Можно ли эту реакцию считать специфичной?
6. Можно ли производные пурина отличить по растворимости в воде? Какие структурные элементы производных пурина влияют на растворимость?
7. Реакции обнаружения бензойной кислоты в кофеин–бензоате натрия?
8. Как обнаруживают этилендиамин в эуфиллине?
9. Почему в кофеине определяют потерю в массе при высушивании?
10. Как определяют примесь кофеина, 3-метилксантина в теобромине?
11. Как определяют примесь других пуриновых оснований в теофиллине?
12. В чем особенность способов количественного определения производных пурина? Напишите уравнения реакции.
13. Стабильность лекарственных препаратов эуфиллина и условия хранения.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	85 стр. из 130

13-лекция

Тема: Производные птеридина и изоаллоксазина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных птеридина и изоаллоксазина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Распространение фолиевой кислоты в природе, роль для обменных процессов организма.
2. Физические и химические свойства, требования к качеству и методы анализа ЛС, производных птеридина.
3. Природные источники флавиновых витаминов, биохимическая роль для обменных процессов организма.
4. Окислительно-восстановительные и кислотно-основные свойства, методы анализа ЛС, производных изоаллоксазина.

Распространение фолиевой кислоты в природе, роль для обменных процессов организма

Одним из витаминов группы В является *фолиевая кислота*. Она широко распространена в растительном мире, особенно в зеленых листьях шпината, салата, бобах, злаках и т.д. К производным птеридина относятся фолиевая кислота и метотрексат. Все лекарственные средства – соединения сложной химической структуры, полифункциональные. Птеридин по химическому строению представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из двух конденсированных циклов пиридинина и пиразина. В состав молекулы фолиевой кислоты входит птеридин, π-аминобензойная кислота и один или несколько остатков глутаминовой кислоты. Внешне фолиевые кислоты – желтого цвета, обладают амфотерными свойствами, следовательно, схожи по растворимости, обладают флуоресцирующими свойствами, обладают окислительно-восстановительными свойствами. Характерной особенностью этих препаратов является светочувствительность.

Изучение физических и химических свойств, выявление общих и частных закономерностей позволяет проследить влияние химической структуры препаратов на его физико-химические свойства и, следовательно, характер фармакологического действия и медицинского применения, что позволяет сделать правильный подход к анализу и хранению лекарственных средств, неустойчивых к воздействию внешней среды.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	86 стр. из 130

Производными птеридина являются витамины группы фолиевой кислоты и синтетические антивитамины (аминоптерин, аметоптерин, метотрексат). В основе химической структуры данных соединений лежит птеридиновое ядро, представляющее собой бициклическую конденсированную систему пириимидинового и пиразинового колец.

Птеридин – светло-желтый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и органических растворителях. Введение гидроксильных или аминогрупп резко понижает растворимость из-за наличия внутри- и межмолекулярных водородных связей, возникающих между атомами водорода функциональных групп и гетероатомами азота:



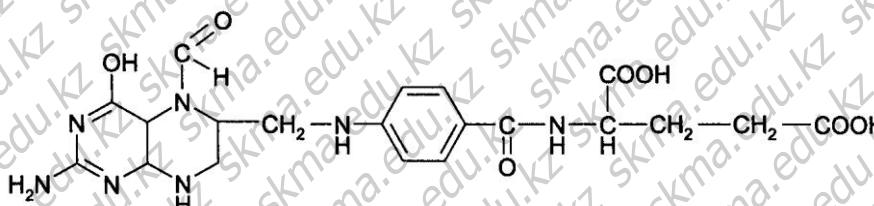
Большинство природных птеридиновых соединений являются производными 2-амино-4-оксиптеридина или птерина.

Птеридины широко распространены в природе. Их наличием обусловлена окраска крыльев и глаз у насекомых, а также окраска кожи амфибий.

К этой же химической группе принадлежат и птериновые витамины, главным представителем которых является кислота фолиевая:

Кислота фолиевая – N-{[n-[(2-амино-4-гидроксиокси-6-птеридинил)метил]-амино}бензоил-L глутаминовая кислота – содержит фрагменты птеридина, п-аминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты. К птероильной части молекулы может быть присоединено несколько остатков глутаминовой кислоты (до 7). Наиболее активны коферментные формы:

- 1) 5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота;
- 2) фолиевая кислота – 5-формил-5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота:



Недостаток фолиевой кислоты приводит к тяжелым нарушениям функций кроветворения, анемии.

Потребность организма взрослого человека в фолиевой кислоте составляет 500-700 мкг/сут. Основные естественные источники фолиевой кислоты такие же, как и других витаминов группы В (дрожжи, печень, капуста, морковь, шпинат и др.).

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	87 стр. из 130

Физические и химические свойства, требования к качеству и методы анализа ЛС, производных птеридина

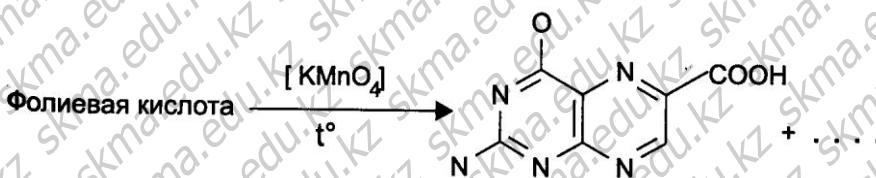
Физические свойства. Кислота фолиевая – кристаллический порошок желтого или желто-оранжевого цвета (за счет птеридиновой системы), без запаха. На свету разлагается, гигроскопична. Практически нерастворима в воде. Мало растворима в разведенной хлороводородной кислоте, легко растворима в растворах щелочей, аммиака, карбонатов. Разрушается под действием кислот, окислителей, восстановителей, света.

Имеет характерные спектры поглощения в УФ-, видимой и ИК-областях. В качестве одного из испытаний подлинности кислоты фолиевой ГФ регламентирует регистрацию спектра поглощения 0,001% раствора препарата в 0,1 М растворе натрия гидроксида в УФ-области (максимумы поглощения при 256, 283, 365 нм).

Плавится при температуре 360 °C с разложением.

Кислотно-основные свойства. Кислота фолиевая является амфолитным с преобладанием кислотных свойств. Обладая несколькими центрами, кислота фолиевая образует моно-, ди- и тризамещенные растворимые соли со щелочами, карбонатами, гидрокарбонатами и аммиаком, а также нерастворимые комплексные соединения с солями тяжелых металлов.

Гидролитическое расщепление и окисление. Кислота фолиевая легко гидролизуется и окисляется. Эти процессы могут идти одновременно. По методике ГФ, навеску препарата растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида, добавляют эквивалентное количество 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, определенное количество раствора калия перманганата и нагревают. После охлаждения добавляют раствор водорода пероксида и фильтруют.



Образовавшиеся в результате гидролиза и окисления птерин-6-карбоновая кислота имеет голубую флюoresценцию в УФ-лучах.

Кислота фолиевая способна также в определенных условиях к реакции образования азокрасителя. Одна из методик лежит в основе ФЭК-количественного определения вещества.

Методы количественного определения. НД приводит 2 методики количественного определения:

- 1) ФЭК;
- 2) Полярография.

ФЭК-определение. На 1-й стадии навеску лекарственного вещества в растворе аммиака концентрированного обрабатывают раствором калия перманганата для окислительного гидролиза с образованием птерин-6-карбоновой кислоты и п-

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	88 стр. из 130

аминобензоилглутаминовой кислоты. Затем добавляют 1% раствор натрия нитрита для образования соли диазония:

Образовавшийся избыток азотистой кислоты удаляют сульфаматом аммония. Далее соль диазония сочетают с N-(1-нафтил)-этилендиамином и измеряют оптическую плотность образовавшегося азокрасителя.

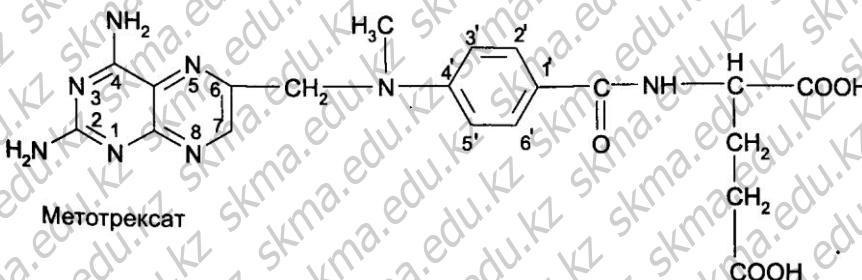
Для количественного определения применяю алкалиметрию, УФ-спектрофотометрию - флуориметрию.

Лекарственная форма кислоты фолиевой – таблетки по 0,001 г.

Антивитамины кислоты фолиевой. Химическая структура кислоты фолиевой специфична для проявления антианемического биологического действия. Незначительные изменения в структуре приводят к исчезновению витаминной активности или приобретению антивитаминного эффекта.

Один из метаболитов кислоты фолиевой – метотрексат – применяют в качестве противоопухолевого средства.

Препарат представляет собой смесь – 4-дезокси-4-амино-N¹⁰-метилфолиевой кислоты и простых птериновых соединений:



Физические и химические свойства и анализ качества. Метотрексат – желтый или желто-оранжевый порошок. Практически нерастворим в воде, 65% спирте, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов.

По химическим свойствам близок к кислоте фолиевой.

В качестве первого испытания подлинности регламентирована регистрация спектра поглощения в УФ-области 0,001% раствора препарата в 0,1 М растворе натрия гидроксида (λ_{max} при 258; 303 и 370 нм).

Второе испытание подлинности проводят с помощью метода хроматографии на бумаге, используя в качестве вещества-свидетеля фолиевую кислоту (R_f метотрексата по отношению к фолиевой кислоте находится в пределах 1,8-2,1).

Количественное определение метотрексата проводят методом хроматоспектрофотометрии. Сначала проводят хроматографию препарата на бумаге, используя в качестве подвижной фазы фосфатный буферный раствор. Затем зоны с метотрексатом и фолиевой кислотой, детектированные с помощью УФ-облучения хроматограммы, вырезают, экстрагируют 0,1 М раствором натрия

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	89 стр. из 130

гидроксида и измеряют оптическую плотность фолиевой кислоты при 256 нм и метотрексата при 258 нм. Содержание метотрексата должно быть не менее 85%.

Лекарственные формы метотрексата: таблетки, покрытые оболочкой, по 0,0025 г, ампулы с лиофилизированным порошком по 0,005 г.

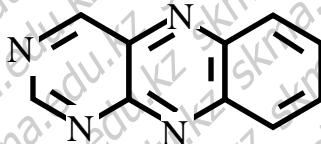
Природные источники флавиновых витаминов, биохимическая роль для обменных процессов организма

Рибофлавин больше содержится в мясных, молочных продуктах, в зерновых культурах.

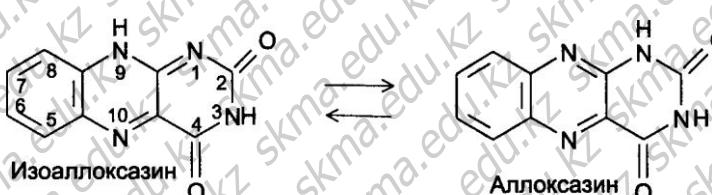
К производным изоаллоксазина относятся рибофлавин и рибофлавина мононуклеотид. Производные изоаллоксазина включают два гетероцикла – пиразин и пиримидин, но содержат еще бензольный цикл, т.е. представляет собой бензоптеридин. Внешне рибофлавин – желтого цвета, обладает амфотерными, флуоресцирующими окислительно-восстановительными свойствами. Характерной особенностью препарата является светочувствительность.

Изучение физических и химических свойств, выявление общих и частных закономерностей позволяет проследить влияние химической структуры препаратов на его физические химические свойства и, следовательно, характер фармакологического действия и медицинского применения, что позволяет сделать правильный подход к анализу и хранению лекарственных средств, неустойчивых к воздействию внешней среды.

К флавиновым витаминам относятся вещества природного происхождения с B_2 -витаминной активностью. В основе их химической структуры лежит конденсированная гетероциклическая система бензптеридина:

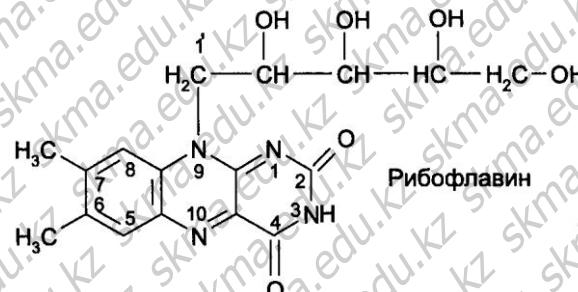


Аллоксазин и изоаллоксазин являются таутомерами кислородсодержащих производных бензптеридина:

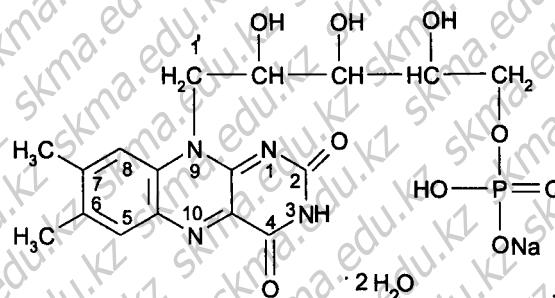


Витамин B_2 (рибофлавин) представляет собой 6,7-диметил-9(D-1-рибитил)-изоаллоксазин:

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	90 стр. из 130



Кроме рибофлавина, в медицинской практике применяют его коферментную форму — рибофлавина мононуклеотид: 7,8-диметил-10-(1-D-рибитил)-изоаллоксазин-5'-фосфат натрия, или рибофлавина-5'-монофосфат натрия:



Рибофлавин и рибофлавина мононуклеотид — желто-оранжевые кристаллические порошки со слабым специфическим запахом. Мало растворимы в воде, растворимы в растворах щелочей. Водные растворы препаратов имеют желтовато-оранжевый цвет с интенсивной флюoresценцией в УФ-свет.

Являются лабильными веществами, легко разлагаются на свету.

Рибофлавин и его производные обладают характерными спектрами поглощения в УФ-области и оптической активностью в щелочной или слабо щелочной среде (в кислой и нейтральной средах оптически неактивен). При определении оптической активности рибофлавина в присутствии 0,1 М спиртового раствора калия гидроксида величина удельного поглощения регламентируется в пределах от -110° до 130°. В среде 0,1 М раствора натрия гидроксида величина удельного вращения составляет -170°. Если к щелочному раствору препарата добавить раствор кислоты борной в количестве, необходимом для нейтрализации щелочи, поменяется направление оптической активности, а величина удельного вращения возрастет до +370°.

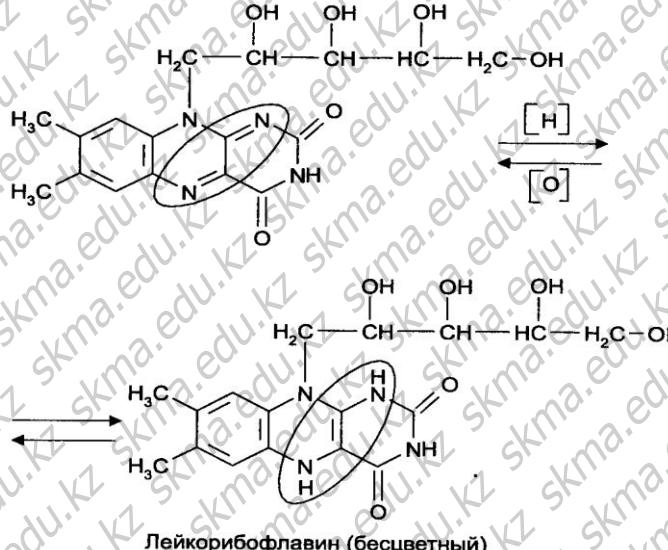
Окислительно-восстановительные и кислотно-основные свойства, методы анализа ЛС, производных изоаллоксазина

Химические свойства и анализ качества. Рибофлавин и его производные как полифункциональные вещества обладают определенными кислотно-основными и восстановительными свойствами, а также способностью к гидролитическому расщеплению.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	91 стр. из 130

Рибофлавин и его производные – *амфотерные соединения*. Кислотные свойства связаны главным образом с наличием имидной группы. Очень слабыми кислотными свойствами обладают и спиртовые гидроксильные группы рибитильного остатка. За счет амидного фрагмента молекулы рибофлавина образуют комплексные нерастворимые соединения с солями Ag^{2+} , Co^{2+} , Hg^{2+} и с солями других тяжелых металлов. Основные свойства у рибофлавина выражены слабее кислотных, так как электронные пары у атомов N₉ и N₁₀ делокализованы. Как основание рибофлавин растворяется в ледяной уксусной кислоте и минеральных кислотах, образует осадки с общеприменимыми осадительными реактивами.

Окислительно-восстановительные свойства рибофлавина и его производных связаны с наличием сопряженной изоаллоксазиновой



системы. Восстановление рибофлавина приводит к образованию бесцветного лейкорибофлавина, который может окисляться до характерно окрашенного рибофлавина:

Химическое строение рибофлавина обусловливает различные типы окисления в зависимости от условий проведения процесса. Рибофлавин окисляется при действии различных окислителей (калия перманганат, калия дихромат и др.).

При окислении на препарат раствора периодата натрия окисляется рибитильный фрагмент молекулы (реакция Малапрада). Данная реакция лежит в основе одной из методик количественного определения лекарственного вещества.

Выделившуюся в результате реакции кислоту муравьиную оттитровывают (потенциометрически или в присутствии индикатора) стандартным раствором натрия гидроксида.

По другой методике после действия периодатом к раствору прибавляют натрия йодид и кислоту серную. Выделившийся в результате реакции иод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	92 стр. из 130

Другие свойства. Флюоресценция. Разбавленный раствор рибофлавина в воде имеет яркую зеленую флюоресценцию при подсвечивании в УФ-свете, исчезающую при добавлении как раствора кислоты, так и раствора щелочи.

Добавление гидросульфита натрия приводит к исчезновению и флюоресценции, и окрашиваний.

При действии кислоты и УФ-света образуется люмихром (производное изоаллоксазина), а при действии щелочи – люмифлавин (произволное изоаллоксазина).

Количественное определение. Химическая структура рибофлавина позволяет применять для его количественного определения различные методики химического и физико-химического анализа:

- 1) УФ-спектрофотометрию ($\gamma_{\max} = 267$ нм);
- 2) спектрофотометрию в видимой области ($\gamma_{\max} = 444$ нм);
- 3) флуориметрические методики;
- 4) периодатное окисление (реакция Малапрада);
- 5) метод ацетилирования.

Применение. Фолиевую кислоту применяют для лечения макроцитарной (фолиеводефицитной) анемии; гипо- и авитаминозов ФК, в т.ч. при неполноценном питании, беременности, у пациентов, принимающих противоэпилептические, противозачаточные ЛС, в период подготовки к беременности и вынашивания плода для предупреждения развития врожденных пороков, отставания умственного развития ребенка и др.

Рибофлавин применяют в офтальмологии для лечения конъюнктивита, катараракты, кератита, язвы роговицы, при гипо- и авитаминозе, длительно незаживающих ранах и язвах, лучевой болезни, болезни Боткина.

Хранят в закрытых банках оранжевого стекла, в защищенном от света, сухом месте. Рибофлавин устойчив в кислой среде, к высокой температуре, но очень чувствителен к щелочной среде.

Иллюстративный материал:

- таблицы;

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Из каких конденсированных циклов состоит птеридин?
2. Что является составной частью молекулы фолиевой кислоты?
3. Напишите структурные формулы, латинские, рациональные названия фолиевой кислоты и метотрексата.
4. Дайте сравнительную характеристику фармакологическому эффекту фолиевой кислоты и метотрексата во взаимосвязи с химической структурой.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	93 стр. из 130

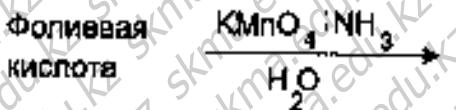
5. Чем обусловлены кислотно-основные свойства фолиевой кислоты и использование их в анализе.

6. Допишите химизм реакции, дайте обоснование



7. На каких свойствах фолиевой кислоты основана способность растворяться в избытке кислоты, образовать нерастворимые комплексные соли с общеалкалоидными реагентами и с солями тяжелых металлов?

8. Допишите химизм реакции. На каких свойствах фолиевой кислоты основана данная реакция?



9. Может ли фолиевая кислота образовать азокраситель?

10. Докажите способность фолиевой кислоты к окислению. Напишите химизм реакции.

11. Напишите химизм реакции, дайте полное обоснование фотоколориметрическому методу количественного определения фолиевой кислоты.

12. Сущность полярографического определения количественного содержания фолиевой кислоты?

13. Особенности структуры флавиновых витаминов: рибофлавин и его мононуклеотид.

14. Окислительно-восстановительные свойства рибофлавина, лежащие в основе методов анализа и биологической активности.

15. Условия хранения препаратов рибофлавина и фолиевой кислоты.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	94 стр. из 130

14-лекция

Тема: Производные фенотиазина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных фенотиазина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС. Связь химической структуры с фармакологическим действием в ряду алкил- и ацилпроизводных фенотиазина.
2. Физические и химические свойства и методы анализа ЛС.
3. Стабильность, условия хранения, меры предосторожности при обращении с ЛС фенотиазинового ряда.

Классификация ЛС. Связь химической структуры с фармакологическим действием в ряду алкил- и ацилпроизводных фенотиазина.

Производные фенотиазина применяются в качестве нейролептиков антигистаминных, коронорорасширяющих и антиаритмических средств. К производным иминостильбена относится карbamазипин, содержащий в положении 6 карбамоильную группу, что химически определяет наличие у препарата противосудорожной (противоэпилептической) активности. Группа производных 10,11-дигидродибензоциклогептена представлена амитриптилином, который является одним из основных трициклических антидепрессантов.

Изучение данной темы позволит будущему специалисту разбираться в лекарственных средствах, близких по химической структуре, одновременно обладающих различным фармакологическим эффектом. Следует обратить внимание на общие и частные методы идентификации и количественного определения с целью выбора наиболее оптимального, селективного, специфического, чувствительного метода, так как препараты данной группы близки по химическому строению.

Осознавая социальную значимость лекарственных средств, будущий специалист должен получить необходимое представление об их потенциальной опасности в случае неправильного применения, передозировки или злоупотреблений.

В основе химического строения лекарственных веществ данной группы лежит гетероциклическая система фенотиазина (дибензтиазина), включающая гетероатомы азота и серы.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	95 стр. из 130

По фармакологическому действию препараты группы фенотиазина делят на антипсихотические, или нейролептики (к ним относятся 10-алкилпроизводные), и антиаритмические (10-ацилпроизводные).

Лекарственные вещества данной группы соответствуют общей формуле:



Антипсихотические средства. Лекарственные вещества фенотиазинового ряда, обладающие антипсихотическим (нейролептическим) эффектом, применяют в клинике около 50 лет для лечения шизофрении, психозов и других ажиотированных состояний. Фармакологический эффект производных фенотиазина связан с блокадой дофаминовых рецепторов.

По структуре заместителя при N_{10} нейролептики ряда фенотиазина подразделяют на содержащие:

- алифатический радикал (аминазин, пропазин, тизерцин и др.);
- пиперидиновый фрагмент (неулептил, сонапакс и др.);
- пиперазиновый фрагмент (трифтазин, фторфеназин, этаперазин и др.).

Характер заместителя при N_{10} влияет и на фармакологический эффект.

В мировой медицинской практике применяют около 40 нейролептиков ряда фенотиазина из синтезированных более 5000 соединений. Поиск новых лекарств этого ряда продолжается.

Свойства лекарственных веществ группы N_{10} -алкилпроизводных фенотиазина представлены в таблице.



Аминазин – Aminazinum.

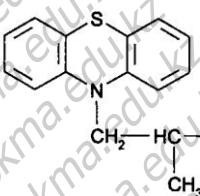
2-Хлор-10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид.



Пропазин – Propazinum.

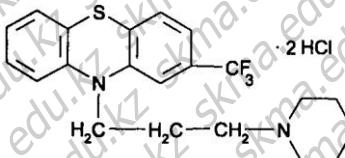
10-(3-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	96 стр. из 130



Дипразин – Diprazinum.

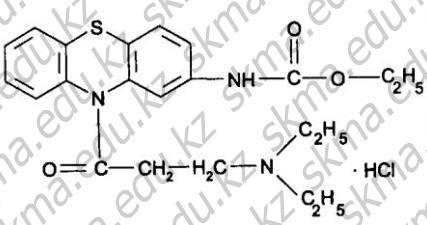
10-(2-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид.



Триптазин – Triphthazinum.

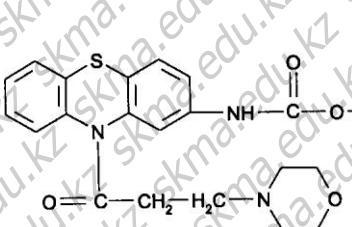
2-Трифторметил-10-[3-(1-метилпипера-зинил-4)-пропил]-фенотиазина дигидрохлорид.

Антиаритмические средства. Антиаритмические ЛС группы фенотиазина (этмозин, этацизин, нонахлазин) являются N_{10} -ацилпроизводными. Этмозин и этацизин содержат также карбамидную (в составе уретановой) группу.



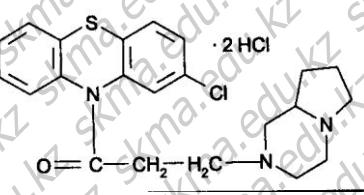
Этацизин – Aethacizinum.

10-(3-Диэтиламинопропионил)-2-(этоксикарбониламино)фенотиазина гидрохлорид.



Этмозин – Aethmozinum.

2-Карбоэтоксиамино-10-(3-морфолилпропионил)фенотиазина гидрохлорид.



Нонахлазиг – Nonachlazinum.

2-Хлор-10-[β -(1,4-диазабицикло(4,3,0) nonанил-4)пропионил]-фенотиазина гидрохлорид.

Связь между химическим строением и фармакологическим действием. Наряду с психотропным и антиаритмическим фармакологическим эффектом, лекарственные препараты группы фенотиазина обладают и другими видами активности: антигистаминной, холинолитической, гипотермальной и др.

Наряду с психотропным и антиаритмическим фармакологическим эффектом, лекарственные препараты группы фенотиазина обладают и другими видами активности: антигистаминной, холинолитической, гипотермальной и др.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	97 стр. из 130

Фармакологический эффект зависит главным образом от строения радикала N₁₀. Так, нейролептики (аминазин, пропазин, трифтазин и др.) содержат 3 углеродных атома в главной цепи алифатического фрагмента; оказывающий антигистаминной действие дипразин – 2 углеродных атома; у антиаритмических препаратов (этмозин, этацизин, нонахлазин) при N₁₀ находится карбамидная группа. Радикалы при C₂ потенцируют фармакологическую активность.

Физические и химические свойства и методы анализа ЛС

Общие физические свойства. По внешнему виду препараты ряда фенотиазина представляют собой белые кристаллические порошки с оттенками, без запаха. Растворимы в воде, некоторые препараты растворимы и в хлороформе; значения pH водных растворов находятся в пределах 3-4 (алкилпроизводные) и 4-6 (ацилпроизводные).

Характерную Т_{пл} имеют сами препараты (большинство из них – гидрохлориды), их основания и пикраты оснований.

Все препараты группы фенотиазина имеют определенные УФ- и ИК-спектры поглощения. В анализе препаратов данной группы используют и другие физико-химические методы (ЯМР-спектроскопия, ВЭЖХ, ТСХ и др.).

Химические свойства и анализ качества. Кислотно-основные свойства. Большинство лекарственных веществ группы фенотиазина являются солями сильных минеральных кислот и органических азотистых кислот. Основания выделяются из растворов препаратов действием разбавленных растворов щелочей, карбонатов, аммиака.

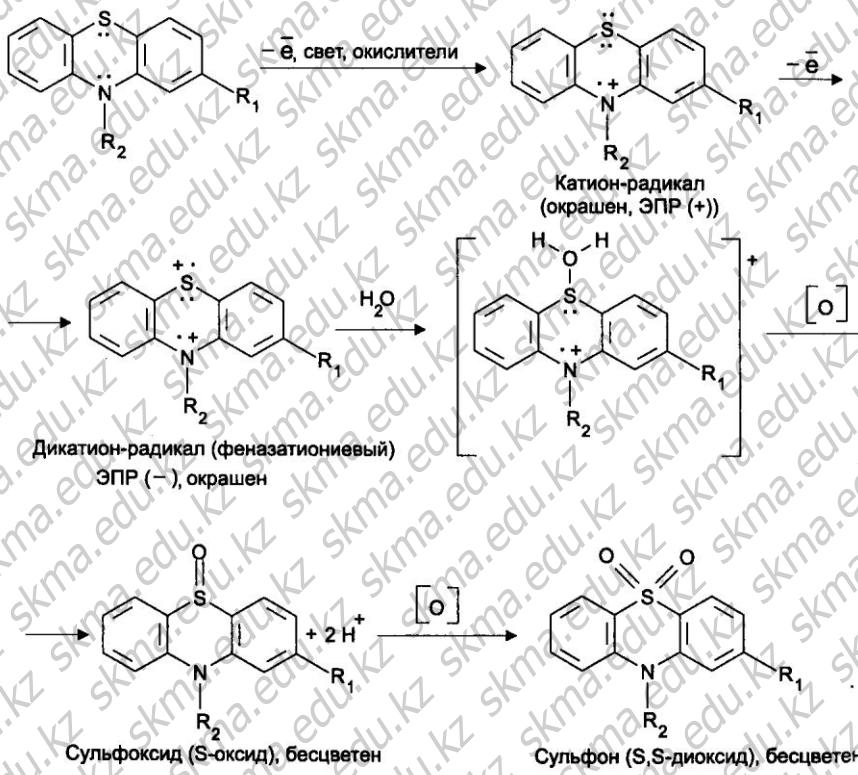
Как соли азотистых оснований они взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами (Майера, Драгендорфа, Бушарда, Вагнера, танином, пикриновой кислотой и др.) Некоторые из осадков хорошо кристаллизуются и имеют определенную Т_{пл}. Поскольку основания препаратов группы фенотиазина не кристаллические, а аморфные или маслообразные, определение Т_{пл} комплексов с общеалкалоидными реактивами значимо в анализе их качества. ГФ рекомендует определение Т_{пл} пикрата трифтазина.

Некоторые комплексные соединения препаратов данной группы с реагентом Драгендорфа имеют характерную форму кристаллов, что используют в токсикологической химии.

С палладия хлоридом (II) изучаемые препараты образуют комплексы синего цвета, используемые и для количественного определения лекарственных форм методом ФЭК.

Восстановительные свойства. Наиболее важным свойством препаратов группы фенотиазина, определяющим анализ их качества, является чрезвычайно легкая способность к окислению. Процессы окисления сложны. Протекают *in vitro* и *in vivo* по следующей схеме:

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	98 стр. из 130



Окрашивание зависит от характера радикала при C₂ и не зависит от характера окислителя. В качестве окислителей национальными фармакопеями используются различные реактивы: бромная вода, раствор калия бромата в кислой среде (ФС), серная кислота, концентрированная (Британская фармакопея), железа (III) хлорид в кислой среде и церия (IV) сульфат (Японская фармакопея) и др.

Другие реакции. В препаратах, являющихся гидрохлоридами, определяют хлорид-ион. При этом на раствор препарата действуют раствором щелочи для осаждения основания, а в фильтрате, подкисленном азотной кислотой, определяют хлорид-ион реакцией с серебра нитратом. Непосредственно на препарат действовать серебра нитратом нельзя, так как последний будет окислять систему фенотиазина, и некоторые нитраты (например, аминазина) нерастворимы в воде.

Этмозин и этацизин, содержащие уретановую группировку, подвергаются гидролитическому разложению. По этанольному остатку уретана можно провести йодоформную пробу. Амидная группировка этих же препаратов при N₁₀ позволяет провести гидроксамовую пробу, а также гидролиз с последующим определением его продуктов.

Методы количественного определения. Нормативным методом количественного определения индивидуальных препаратов является кислотно-основное титрование в неводной среде.

Возможны и другие способы количественного определения:

1) алкалиметрия по остатку связанный соляной кислоты;

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	99 стр. из 130

- 2) гравиметрия (весовой формой может быть основание препарата, или продукт взаимодействия с общеалкалоидными осадительными реактивами);
 3) метод Къельдаля;
 4) нефелометрия (по взаимодействию с общеалкалоидными осадительными реактивами);
 5) экстракционная фотометрия (по взаимодействию препаратов как слабых оснований с кислотными индикаторами, например, метиловым оранжевым, бромтимоловым синим, бромфеноловым синим и др.);
 6) другие физико-химические методы (спектрофотометрия, ВЭЖХ).
 Количественное определение препаратов в лекарственных формах (драже, таблетках, растворах для инъекций) осуществляют с помощью различных физико-химических методов (УФ-спектрофотометрии, ФЭК), а также методом Къельдаля и цериметрически.

Стабильность, условия хранения, меры предосторожности при обращении с ЛС фенотиазинового ряда

Чувствительностью препаратов группы фенотиазина к окислению обусловлена необходимость их хранения в герметично закрытых склянках темного стекла, в защищенном от света сухом месте.

Растворы для инъекций стабилизируют добавлением антиоксидантом (смесь натрия сульфита, натрия метабисульфита, кислоты аскорбиновой).

При работе с ЛП фенотиазинового ряда работают под тягой, в химических очках и резиновых перчатках. Поскольку они обладают способностью проникать в организм через дыхательные пути, на кожу и слизистую оболочку, вызывая аллергические реакции, снижение артериального давления, состояние депрессии и т.д. По окончании работы вымыть руки нужно холодной водой без мыла, слегка подкисленной, чтобы не допустить выделения на коже оснований фенотиазиновых производных.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение I

Контрольные вопросы:

1. Соотнесите правильно и напишите формулы, рациональное название препаратов:
 - a. 10-алкильные производные
 - b. 10-ацильные производные

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	044-55/ 100 стр. из 130

a) аминазин, б) этацизин, в) этмозин

2. Почему пропазин по нейролептическому действию уступает аминазину? Объясните, исходя из химической структуры.
3. В каких случаях применяется этаперазин? За счет каких структурных фрагментов усиливается фармакологический эффект?
4. Почему фторфеназин обладает более нейролептическим действием по сравнению с этаперазином? Объясните с химической точки зрения.
5. Напишите общую схему получения производных фенотиазина.
Напишите уравнения реакции обнаружения этих примесей и обоснуйте условия ТСХ (выбор подвижной фазы и сорбента).
6. Почему растворы производных фенотиазина выдерживают испытания на «кислотность», «прозрачность» и «цветность»?
7. Почему в препаратах фенотиазина допускается кремовый оттенок?
8. Почему производные фенотиазина используются в виде солей хлороводородной кислоты? Выделите структурный фрагмент, обуславливающий образование соли.
9. Как используются кислотно-основные свойства производных фенотиазина в анализе? Напишите уравнения реакций, подтверждающие эти свойства.
10. Наличие какого структурного фрагмента производных фенотиазина обуславливает окислительно-восстановительные свойства?
11. Какие свойства производных фенотиазина подтверждают реакции с бромной водой и реагентом Марки?
12. Особенности определения хлоридов. Почему к раствору производных фенотиазина добавляют азотную кислоту?
13. Особенности определения ковалентно-связанного галогена в производных фенотиазина.
14. Напишите специфические реакции на этмозин и фторфеназина деканоат.
15. Использование оптических характеристик производных фенотиазина для анализа.
16. Предложите возможные методы количественного определения производных фенотиазина.
17. Какие стабилизаторы применяют для стабилизации водных растворов производных фенотиазина? Оптимальное pH растворов для сохранения стабильность.
18. Какие меры предосторожности нужно соблюдать при работе с препаратами производными фенотиазина?

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	044-55/ 101 стр. из 130

15-лекция

Тема: Производные 1,4-бензодиазепина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных 1,4-бензодиазепина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Особенности химической структуры бензодиазепинов, ее влияние на биологическую активность ЛС.
2. Физические и химические свойства, методы анализа ЛС: подлинность, количественное определение, чистота.

Особенности химической структуры бензодиазепинов, ее влияние на биологическую активность ЛС

Бензодиазепины являются производными сравнительно недавно открытых синтетических гетероциклов - диазепинов. Это ценные лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему как активные транквилизаторы.

Наряду с транквилизирующим эффектом бензодиазепины проявляют выраженное в разной степени мышечно-расслабляющее, снотворное, противосудорожное, потенцирующее действие снотворных препаратов, в частности, барбитуратов. Многогранное действие препаратов данной группы необходимо учитывать и принимать во внимание при их назначении и применении в целях профилактики отравления.

Наличие в структуре бензодиазепина амидной и азометиновой связей обуславливает лабильность этих соединений, что необходимо помнить при изготовлении и хранении лекарственных форм.

Производные дибензодиазепина являются трициклическими соединениями, имеющими элементы сходства с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами. Препараты обладают сильной нейролептической активностью в сочетании с седативными свойствами.

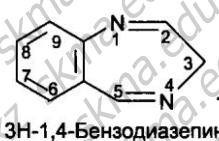
Производные бензотиазепина представлены препаратом дилтиазем, являющийся активатором калиевых каналов и применяется для лечения артериальной гипертонии и стенокардии.

Изучение физических, химических свойств, взаимосвязи химической структуры с реакционной способностью, с биологической активностью, выявление общих и частных признаков необходимо для формирования профессионального мышления и решения ряда задач по контролю качества лекарственных препаратов изучаемых групп.

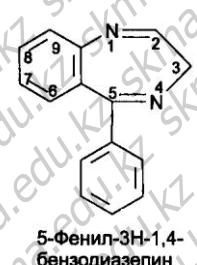
ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	102 стр. из 130

По фармакологическому действию препараты этой группы относятся к седативным средствам, т.е. обладают успокаивающим эффектом при минимальном воздействии на двигательные и мыслительные функции. В отличие от нейролептиков они не характеризуются антипсихотической активностью. В медицинской практике бензодиазепины применяются с начала 60-х годов.

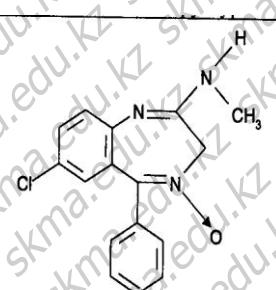
В основе их химического строения лежит бициклическая система 1,4-бензодиазепина:



Лекарственные вещества этой группы содержат фенильный радикал при C₅ и являются производными 5-фенил-3H-1,4-бензодиазепина (хлозепид) и 1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-она (сибазон, нитразепам, нозепам, феназепам и др.):

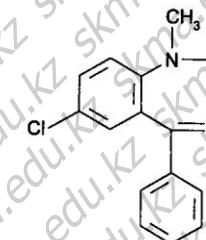


Общие физико-химические свойства лекарственных веществ группы бензодиазепина представлены в таблице.



Chlozepidum

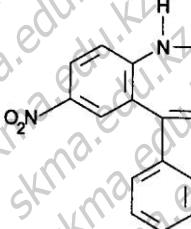
2-Метиламино-5-фенил-7-хлор-3H-1,4-бензодиазепин-4-оксид



Sibazonum

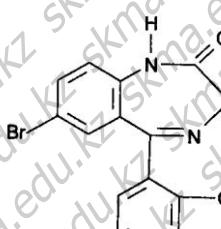
7-Хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-2-он

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАКОСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	103 стр. из 130



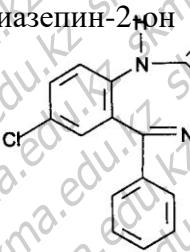
Nitrazepam

1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он



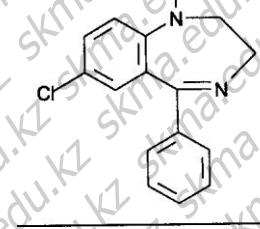
Phenazepam

7-Бром-5-(орт-хлорфенил)-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он



Nozepam (Тазепам)

7-Хлор-2,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он



Мезапам (Рудотель)

7-Хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин

В мировой медицинской практике применяют около 20 препаратов группы 1,4-бензодиазепина, незначительно различающихся по структуре и фармакологическому действию. Продолжаются поиск и внедрение новых лекарств этой группы.

Физические и химические свойства, методы анализа ЛС: подлинность, количественное определение, чистота

Общие физические свойства. Все препараты данной группы имеют окрашивание от слабого желтого до лимонно-желтого. Все они плохо растворимы или практически нерастворимы в воде. Это связано с тем, что бензодиазепины, в молекуле которых содержится азометиновый фрагмент, являются внутренними основаниями Шиффа, для которых характерна гидрофобность.

Все препараты имеют определенную $T_{\text{пл}}$.

Общий бездиазепиновый цикл в сочетании с фенильным радикалом, карбонильной группой и заместителями обуславливает характерность поглощения света в ИК- и УФ-областях спектра.

Указанные выше свойства используют для определения подлинности препаратов группы бензодиазепина.

Получение. Методы синтеза препаратов группы 1,4-бензодиазепина разнообразны. Более простой и часто используемый метод – применение в качестве

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	104 стр. из 130

исходных веществ соответствующих аминобензофенонов. Примером может служить синтез нитразепама.

Химические свойства и анализ качества. Особенности химического строения лекарственных веществ группы 1,4-бензодиазепина позволяют классифицировать их свойства и реакции следующим образом:

- 1) кислотно-основные свойства;
- 2) реакции окисления;
- 3) гидролитическое расщепление с последующим определением продуктов гидролиза;
- 4) доказательство ковалентно связанного атома галогена;
- 5) частные реакции.

Кислотно-основные свойства. Хлозепид и мезапам обладают выраженными основными свойствами. Нитразепам, феназепам, нозепам являются амфолитами. Основные свойства им придает азометиновый фрагмент, а кислотные – способность к лактим-лактамной и кето-енольной тautомерии, обусловленной подвижностью атома водорода метиленовой группы. Кислотные свойства данных препаратов обусловливают возможность их растворения в щелочах и образования нерастворимых комплексных соединений с солями тяжелых металлов (например, Co^{+2}).

Благодаря азометиновой группе (как центру основности) все препараты группы бензодиазепина растворяются в разбавленных кислотах, образуют осадки с общеалкалоидными реактивами. Некоторые осадки (например, с реактивами Драгендорфа и Майера) имеют характерные формы кристаллов.

Реакции окисления. Частично гидрированный бензодиазепиновый цикл молекул препаратов данной группы объясняет их легкую способность к окислению в различных условиях. В качестве окислителей используют реактив Марки, калия перманганат и другие реагенты.

Феназепам при нагревании с раствором кислоты хлорной образует продукт окисления желто-зеленого цвета с зеленой флюoresценцией. Аккуратное плавление феназепама приводит образованию окрашенного в красно-фиолетовый цвет плава.

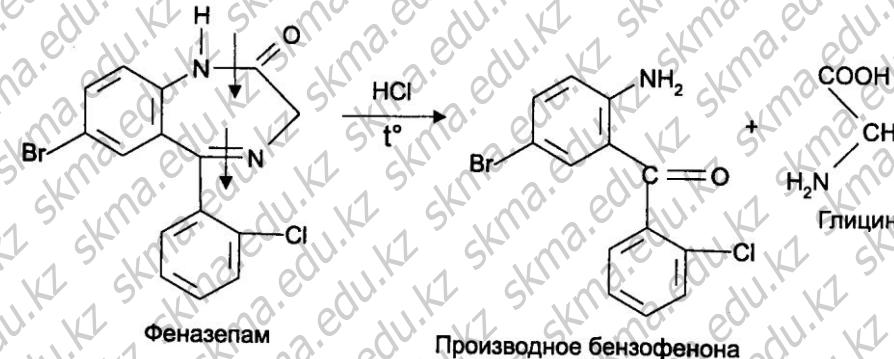
Гидролитическое расщепление. Реакции гидролитического расщепления и определение продуктов гидролиза используют для определения подлинности и количественного определения препаратов группы бензодиазепина.

Жесткое расщепление препаратов при нагревании с кристаллическим гидроксидом натрия в открытом тигле приводит к выделению амиака (или соответствующего амина). Некоторые препараты (нозепам, феназепам) образуют при таком взаимодействии со щелочью окрашенные плавы из-за проходящего параллельно расщеплению окисления.

При кислотном гидролизе разрыву подвергаются и амидная, и азометиновая группы. Образующиеся при этом производные бензофенона окрашены в

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIA «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	105 стр. из 130

желтоватый цвет, лучше поглощают свет в УФ-области спектра. При гидролизе деблокируется первичная ароматическая аминогруппа и далее можно проводить реакцию образования азокрасителя (испытание подлинности или ФЭК) или нитритометрическое количественное определение:



Далее проводят diazotирование раствором натрия нитрита в среде кислоты хлороводородной и азосочетание с β -нафтолом в щелочной среде или N-(1-нафтил) этилендиамином в умеренно кислой среде с образование азокрасителя.

Нитразепам способен также к образованию азокрасителя после восстановления нитрогруппы (подобно левомицетину, нитроксолину).

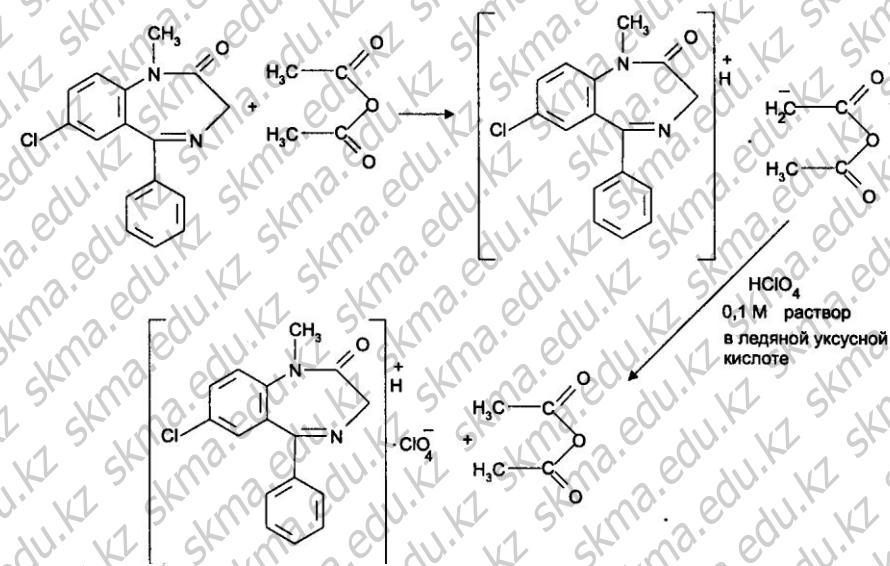
Определение ковалентно-связанных атомов галогенов. Определение органически связанных атомов галогенов проводят после минерализации в виде галогенид-ионов реакцией с серебра нитратом. Минерализацию проводят различными способами:

- 1) сжигание в колбе с кислородом;
- 2) нагревание с растворами щелочей в присутствии цинка;
- 3) другие методики.

Открыть ковалентно связанный атом галогена можно и пробой Бельштейна. При этом несколько кристалликов препарата на медной проволоке вносят в пламя, которое при этом окрашивается в яркий светло-зеленый цвет.

Методы количественного определения. Индивидуальные лекарственные вещества группыベンゾдиазепина количественно

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASTY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	106 стр. из 130



определяют методом кислотно-основного титрования в среде уксусного ангидрида или ледяной уксусной кислоты (как однокислотные основания).

Количественное определение препаратов группыベンゾдиазепина можно провести методами нитритометрии, Къельдаля, аргентометрии после минерализации атомов галогенов и сжиганием в колбе с кислородом. Однако перечисленные способы по точности и трудоемкости уступают кислотно-основному титрованию и потому применяются редко.

Количественное определение препаратов данной группы в лекарственных формах проводят с помощью различных физико-химических методов (УФ-спектрофотометрия, ФЭК, флуориметрия, ВЭЖХ).

Чистота. Специфическими примесями препаратов группыベンゾдиазепина являются соответствующие аминобензофеноны как исходные вещества при синтезе или продукты разложения. Определяют их с помощью ТСХ, УФ-спектрофотометрии и других физико-химических методов.

Применение. Транквилизаторы: обладают анксиолитической, миорелаксантной, противосудорожной, снотворной активностью. Устраняют чувство страха, напряженности, беспокойства, тревоги.

Хранят по списку сильнодействующих ЛС. В сухом, защищенном от света месте. При неправильном хранении протекает гидролиз в кислой среде и дальнейшая деградация молекул.

Иллюстративный материал:

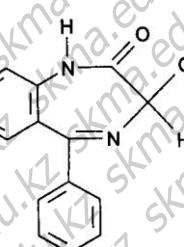
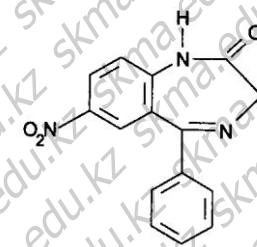
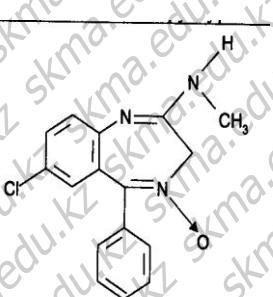
- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	107 стр. из 130

Контрольные вопросы:

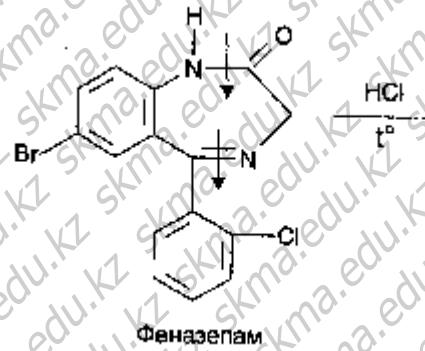
1. Определите правильные пары и напишите структурные формулы:
 1. Феназепам; 2. Хлордиазепоксид; 3. Нозепам; 4. Нитразепам; 5. Диазепам; 6. Реланиум; 7. Оксазепам:
 - а) 7-хлор-2-метиламино-4 оксид -5-фенил-3Н-1,4+бензодиазепина гидрохлорид;
 - б) 7-хлор-2,3-дигидро-3-окси-5 фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2он;
 - в) 7-нитро-2,3-дигидро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина 2-он;
 - г) 7-бром-2,3-дигидро-5-(о-хлорфенил) -1Н-1,4-бензодиазепин-2-он.
2. Как влияет природа заместителей в 5 и 7 положениях на фармакологический эффект? Дайте сравнительную характеристику препаратам: нитразепаму, нозепаму, феназепаму, хлордиазепоксиду, диазепаму.
3. Как влияют заместители в 1, 2, 3 положениях на фармакологический эффект производных 1,4-бензодиазепина?
4. Как влияют на фармакологический эффект электронакцепторные и электронодонорные заместители.
5. Какие общие структурные элементы характерны для производных 1,4-бензодиазепина? Напишите формулы производных 1,4-бензодиазепина, выделите характерные элементы и укажите их значение в анализе препаратов этой группы.
6. Выделите кислотные и основные центры. Напишите эти препараты в порядке снижения основных свойств и возрастания кислотных. Ответ обоснуйте.



7. Какие из ниже представленных препаратов образуют соли с минеральными кислотами? Напишите формулы и объясните это свойство: нозепам, хлордиазепоксид, аnestезин, новокаин.
8. Можно ли отличить нозепам, нитразепам, феназепам, хлордиазепоксид по внешнему виду и растворимости? Объясните взаимосвязь этих свойств с химическим строением.
9. В чем особенности анализа хлороводородных солей галогенопроизводных органических соединений?
10. Напишите уравнение реакции и условия неводного титрования нозепама и хлордиазепоксид. Какой атом азота протонируется и почему?

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	108 стр. из 130

11. Чем обусловлена способность производных 1,4-бензодиазепина поглощать в УФ области? Какие общие максимумы поглощения характерны для этих препаратов?
12. Как влияет pH среды на абсорбционную способность производных 1,4-бензодиазепина?
13. Дайте общую характеристику ИК-спектрам производных 1,4-бензодиазепина. Какими функциональными группами обусловлено наличие полос в интервале волновых чисел:
- $1600-1620 \text{ см}^{-1}$
 $1690-1700 \text{ см}^{-1}$
 3180 см^{-1}
 1280 см^{-1} (в хлордиазепоксиде).
14. О чём свидетельствуют величины $\text{PK}_{\text{a}1}$ и $\text{PK}_{\text{a}2}$ производных 1,4-бензодиазепина?
- | $\text{PK}_{\text{a}1}$ | $\text{PK}_{\text{a}2}$ |
|-------------------------|-------------------------|
| Хлордиазепоксид | 4,76 |
| Диазепам | 3,6 |
| Нозепам | 1,6 |
| Нитразепам | 2,93 |
15. Продолжите реакцию гидролитического расщепления и назовите продукты раствора.



16. В чём суть реакции Браттона-Маршалла и как используются в анализе производных 1,4-бензодиазепина?
17. Напишите способы обнаружения амидокарбинольной части нозепама.
18. Приведите возможные методы количественного определения 1,4-бензодиазепинов.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	109 стр. из 130

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

5. Литература основная:

1. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. Том 1: оқулық. – 2-бас. - Алматы :Medet Group, 2022. - 556 бет.
2. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. Том 2: оқулық. – 2-бас. - Алматы :Medet Group, 2022. - 502 бет.
3. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. 1-том оқулық. - Алматы :Эверо, 2015. - 604 б
4. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. 2-том :оқулық - 1-бас. - Алматы :Эверо, 2015. - 544 б
5. Арыстанова, Т. А. Фармацевтическая химия. Том 1: учебник. - 2-е изд. - Алматы :Medet Group, 2022. - 554 с
6. Арыстанова, Т. А. Фармацевтическая химия. Том 2: учебник. - 2-е изд. - Алматы:Medet Group, 2022. - 524 с.
7. Арыстанова, Т.А. Фармацевтическая химия, том I: - Алматы, изд. «Эверо», 2015.-572 с.
8. Арыстанова, Т.А. Фармацевтическая химия, том II:- Алматы, изд. «Эверо», 2015.-640с.
9. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия : учебное пособие для вузов / 3-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2006. - 640 с
- 10.Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия: учеб. пособие/-3-е изд., испр. . - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 640 с
- 11.Арзамасцев, А. П. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / М.: Медицина, 2004. - 384 с. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
- 12.Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие/- 2-е изд. - М. : Медпресс-информ, 2008. - 616 с.
- 13.Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия: учебное пособие/ - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : Медпресс-информ, 2007. - 621 с
- 14.Газалиев, А. М. Система обеспечения безопасности и качества лекарственных веществ: учебник. - Алматы : ЭСПИ, 2021.
- 15.Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2015. – 720 бет
- 16.Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1: монография / ред. А.О. Төлегенова ; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. - 1-ші бас. - Алматы :Жібек жолы, 2008. - 592 бет
- 17.Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 2. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. – 792 бет.

ОҢТҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	110 стр. из 130

18. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 3. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014. – 864 бет
19. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.1. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2015. – 720 с. –
20. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы». -2008.-Том 1.-592с.
21. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.2. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009 – 804 с. –
22. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.3. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. – 872 с. –
23. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. - 160 с
24. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p,

дополнительная:

1. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие / - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
2. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде: оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие/ - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. -704 б..
3. Турсубекова, Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы / - Алма
4. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К. М. : ИМГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
5. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: учебное пособие/ под ред. Г. В. Раменской. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2018. - 352 с
6. Ордабаева, С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент, 2013.-92 б..
7. Ордабаева, С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Өлем». 2015.
8. Юнусходжаева, А. Н. Руководство по контролю качества ла-бораторных исследований. Часть 1. Рек. к печати МЗ РУз.. - Ташкент: Изд. мед. лит. им. Абу Али Ибн Сино, 2000. - 256 с.

ОҢТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс по дисциплине «Фармацевтическая химия-2»	111 стр. из 130

9. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 р. +эл. опт. диск (CD-ROM). Method validation in pharmac
10. Method validation in pharmaceutical analisis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. – 418
11. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 р
12. Ordabayeva, S. K.Pharmaceutical chemistry. Aromatic compounds. : [Electronic resource] : curriculum / S. K. Ordabayeva ; ed. Y. Orynbassarov. - Shymkent : [s. n.], 2018. - 274 б. эл. опт. диск (CD-ROM).

Электронные ресурсы:

- Электронная библиотека ЮКМА - <https://e-lib.skma.edu.kz/genres>
- Республикаанская межвузовская электронная библиотека (РМЭБ) – <http://rmebrk.kz/>
- Цифровая библиотека «Aknurpress» - <https://www.aknurpress.kz/>
- Электронная библиотека «Эпиграф» - <http://www.elib.kz/>
- Эпиграф - портал мультимедийных учебников <https://mbook.kz/ru/index/>
- ЭБС IPR SMART <https://www.iprbookshop.ru/auth>
- информационно-правовая система «Зан» - <https://zan.kz/ru>
- Medline Ultimate EBSCO
- eBook Medical Collection EBSCO
- Scopus - <https://www.scopus.com/>