



Лекарственные средства, производные алициклических соединений (циклоалканов) и терпеноидов.

План

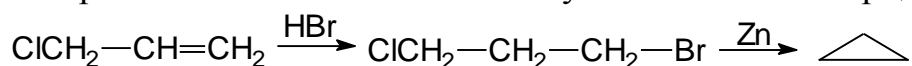
1. Лекарственные средства, производные циклоалканов.
 - а) Общая характеристика.
 - б) Циклопропан, мидантан, ремантадин. Получение, идентификация, количественное определение, применение, хранение.
2. Общая характеристика терпеноидов.
 - а) Лекарственные вещества, производные моноциклических терпеноидов (ментол, валидол, терпингидрат).
 - б) Лекарственные вещества, производные бициклических терпеноидов (камфора, бромкамфора, кислота сульфокамфорная).

Из многочисленных производных циклоалканов в медицине применяются циклопропан и производные адамантана.

ЦИКЛОПРОПАН (CYCLOPROPANUM)

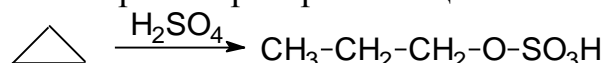


Получение. В промышленных масштабах получают из аллилхлорида:



Описание. Бесцветный горючий газ с характерным запахом, напоминающим запах петролейного эфира, и едким вкусом. Температура кипения при атмосферном давлении – 34,5⁰С. С воздухом, кислородом, закисью азота образует смеси, взрывающиеся при соприкосновении с огнем или под высоким давлением.

Количественно циклопропан определяют в приборе Гемпеля, поглотительным раствором служит кислота серная. Циклопропан активно взаимодействует с кислотой серной с раскрытием цикла:



По объему поглощенного кислотой газа устанавливают количественное содержание циклопропана. Поглощаться должно не менее 99% газа.

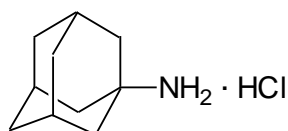
Перед выполнением испытания на чистоту и количественным определением баллон с циклопропаном выдерживают в течение 6 часов при 25⁰С.

Хранение. В прохладном месте в стальных баллонах на 1-2 л, окрашенных в оранжевый цвет и снабженных этикеткой: «Осторожно – циклопропан – огнеопасно». К работе с газом допускается персонал, прошедший специальную подготовку.

Применение. Циклопропан (в смеси с кислородом) в настоящее время крайне редко используется в качестве средства для ингаляционного наркоза.

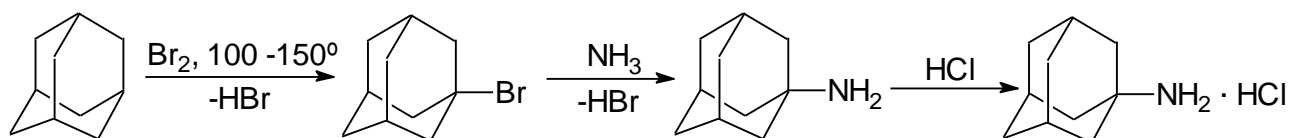
МИДАНТАН (MIDANTANUM)

Amantadine hydrochloride*



1-Аминоадамантана гидрохлорид

Получение.



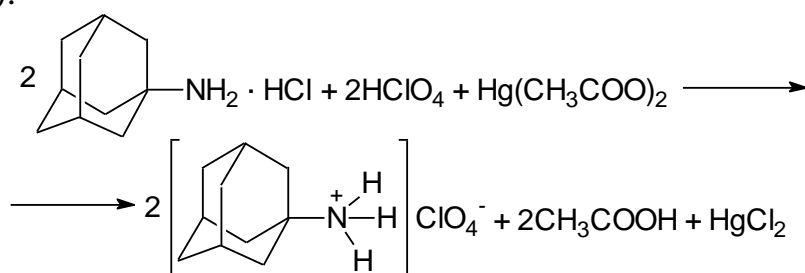
Описание. Белый кристаллический порошок горького вкуса с легким запахом.

Растворимость. Растворим в воде, легко растворим в спирте.

Идентификация.

1. При кипячении с натрия гидроксидом разлагается с выделением аммиака, который обнаруживают в парах по изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги.
2. 1-Аминоадамantan с раствором 2-нитроиндандиона-1,3 образует осадок желтоватого цвета.
3. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Количественное определение проводят методом ацидиметрии в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата; (индикатор кристаллический фиолетовый); (s=1):

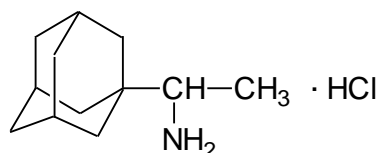


Хранение. В сухом месте.

Применение. Болезнь Паркинсона.

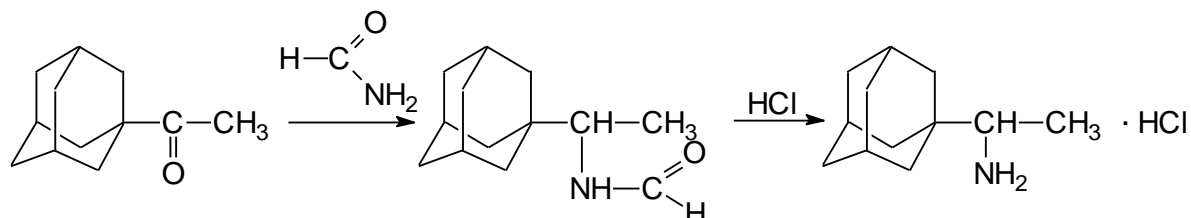
РЕМАНТАДИН (REMANTADINUM)

Remantadine hydrochloride*



α -Метил-1-адамантилметиламина гидрохлорид

Получение. Путем восстановленного аминирования адамантилметилкетона формамидом.



Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Трудно растворим в воде, растворим в спирте.

Идентификация.

1. Раствор вещества под действием натрия нитропруссиды в присутствии ацетона и натрия карбоната приобретает фиолетовое окрашивание.

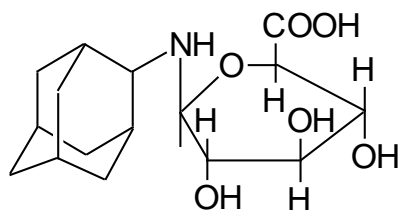
2. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

Количественное определение проводят аналогично мидантану.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Ремантадин обладает выраженной противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа А, оказывает антитоксическое действие при гриппе, вызванном вирусом В. Применяется с целью раннего лечения и профилактики гриппа в период эпидемий.

ГЛУДАНТАН (GLUDANTANUM)



Глюкуронид 1-аминоадамантана

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Трудно растворим в воде.

Идентификация.

1. На глюкуронид – с медно-тарtratным реактивом (реактив Фелинга).
2. С натрия нитропруссидом – зеленое окрашивание.

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде ($s=1$).

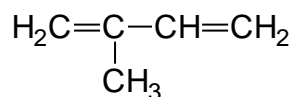
Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. Антипаркинсоническое средство.

Лекарственные средства, производные терпеноидов

Терпеноидами называют углеводороды и их кислородсодержащие производные (спирты, альдегиды, кетоны и др.), входящие в состав эфирных масел растений и смол хвойных деревьев.

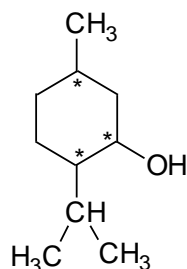
В основе молекулы терпеноидов лежит углеводород изопрен (2-метилбутадиен-1,3):



Препараты моноциклических терпеноидов

МЕНТОЛ РАЦЕМИЧЕСКИЙ (MENTHOLUM RACEMICUM) (ГФУ)

Menthol, racemic*



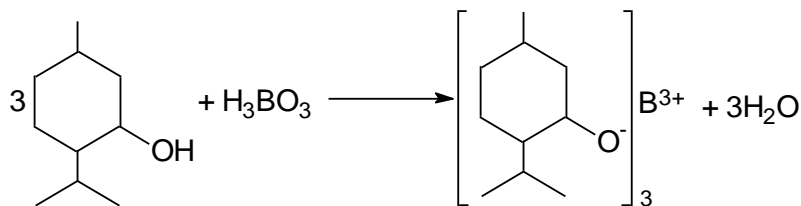
Ментол рацемический представляет собой смеси равных частей (1RS,2SR,5RS)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанола

Молекула ментола содержит 3 асимметрических атома углерода, т.е. существует $2^3=8$ оптически активных изомеров и 4 рацемата.

Ментол встречается в эфирном масле перечной мяты в свободном состоянии и частично в виде эфира уксусной кислоты. Содержание ментола в эфирном масле зависит от сорта мяты и места произрастания.

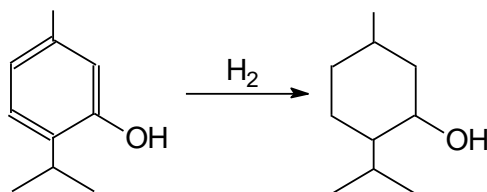
Существует несколько методов выделения ментола из эфирного мятного масла.

1. Метод вымораживания применим для эфирного масла с содержанием ментола до 80%. При фракционной перегонке мятного масла выделяют фракцию, кипящую при 208–212⁰С, при охлаждении ее до –20⁰С выделяются кристаллы ментола.
2. Боратный метод используется для сортов масла с содержанием ментола 50–60%. Эфирное масло нагревают с борной кислотой при пониженном давлении:

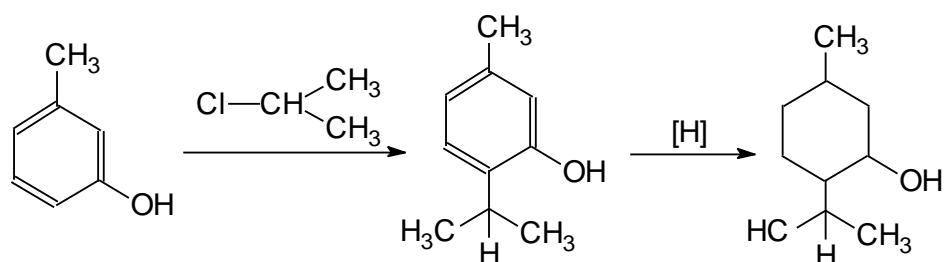


Полученный ментиловый эфир борной кислоты имеет высокую температуру кипения, что позволяет его отделить от других компонентов мятного масла. Затем при перегонке эфира с водяным паром в результате омыления получается ментол.

1. Синтезировать ментол (рацемат) можно восстановлением тимола под давлением в присутствии катализаторов.



2. В промышленности ментол (рацемат) получают при взаимодействии *m*-крезола с изопропилхлоридом:



Описание. Кристаллический порошок сыпучий или в виде агломератов, или призматические, или игольчатые бесцветные блестящие кристаллы.

Растворимость. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96% спирте, эфире и петролейном эфире, легко растворим в жирных маслах и вазелиновом масле, очень мало растворим в глицерине.

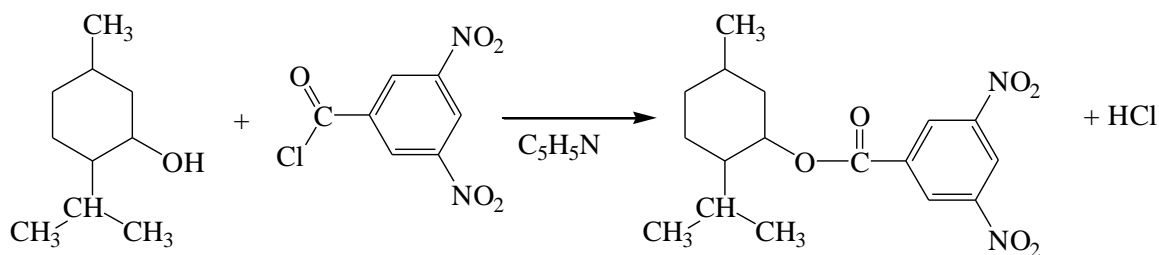
Плавится при температуре около 34°C.

Идентификация. 1. По величине удельного оптического вращения. 10% спиртовой раствор субстанции должен иметь оптическое вращение от +0,2° до -0,2° (ГФУ).

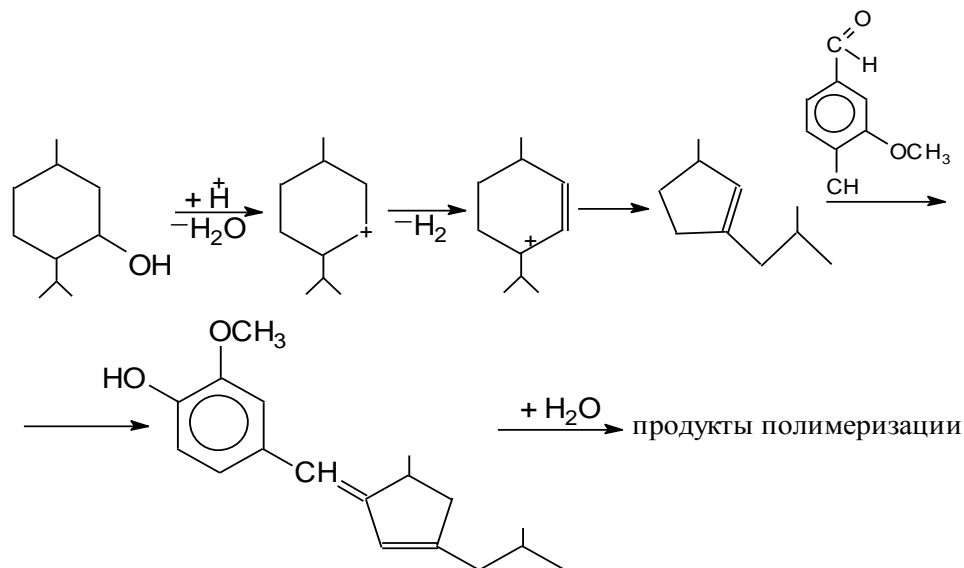
2. Методом тонкослойной хроматографии. На хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по величине и окраске (ГФУ).

3. Методом газовой хроматографии. На хроматограмме испытуемого раствора время удерживания и площадь основного пика должны соответствовать времени удерживания и примерной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (ГФУ).

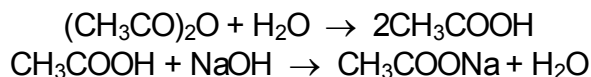
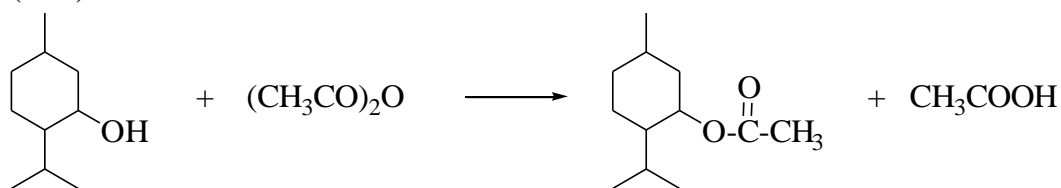
4. Реакция с динитробензил хлоридом в среде безводного пиридина при нагревании с последующим охлаждением. Образуется осадок, который перекристаллизовывают из ацетона и определяют температуру плавления, которая должна быть от 130 до 131°C (ГФУ):



5. При действии раствора ванилина в кислоте серной концентрированной наблюдается желтое окрашивание, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное:



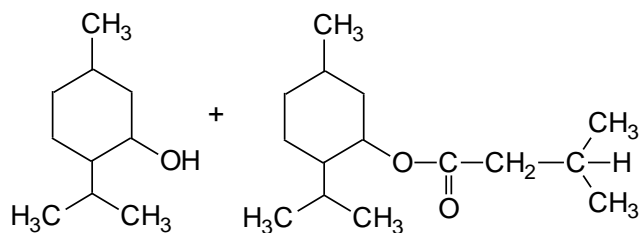
Количественное определение субстанции согласно монографии ГФУ не приводится. Однако может быть использован метод ацетилирования. Субстанцию ацетируют уксусным ангидридом в среде безводного пиридина (при нагревании с обратным холодильником). Избыток уксусного ангидрида разлагают водой до уксусной кислоты и титруют ее раствором натрия гидроксида (индикатор – фенолфталеин). Проводят контрольный опыт; (s=1):



Хранение. В хорошо закупоренной таре, в прохладном месте.

Применение. Наружно как обезболивающее, слабое антисептическое средство при невралгиях, миалгиях, зудящих дерматозах, мигрени, воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей; внутрь как успокаивающее, рефлекторное сосудорасширяющее средство при легких формах стенокардии.

ВАЛИДОЛ (VALIDOLUM)



25–30% раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты

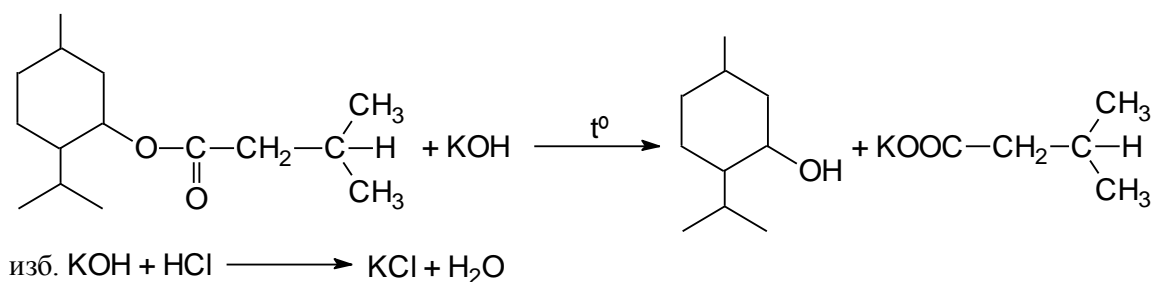
Получение. Реакцией этерификации изовалериановой кислоты ментолом.

Описание. Прозрачная маслянистая жидкость с запахом ментола.

Идентификация.

1. Ментол – с раствором ванилина в кислоте серной концентрированной.
2. По величине плотности (0.894 – 0.907 г/см³).

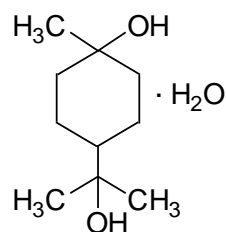
Количественное определение. Алкалиметрия. Определяют содержание ментилового эфира изовалериановой кислоты после омыления его спиртовым раствором калия гидроксида, избыток которого оттитровывают раствором кислоты хлористоводородной (индикатор – фенолфталеин). Параллельно проводят контрольный опыт; (s=1):



Хранение. В прохладном месте, в хорошо укупленной таре.

Применение. Средство, успокаивающее ЦНС, обладает умеренным рефлекторным сосудорасширяющим действием. Назначают при стенокардии, неврозах. Применяется как противорвотное средство при морской и воздушной болезни.

ТЕРПИНГИДРАТ (TERPINUM HYDRATUM)

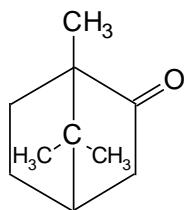


n-Ментандиол–1,8 гидрат

Получение. Гидратацией пинена, содержащегося в пиненовой фракции скипидара. Для этого скипидар смешивают с древесными опилками и добавляют 25% раствор кислоты серной, оставляют на холоду на 10 – 14 дней. Терпингидрат выпадает в осадок.

Препараты бициклических терпеноидов

КАМФОРА РАЦЕМИЧЕСКАЯ (CAMPHORA RACEMICA) (ГФУ) Camphor, racemic*



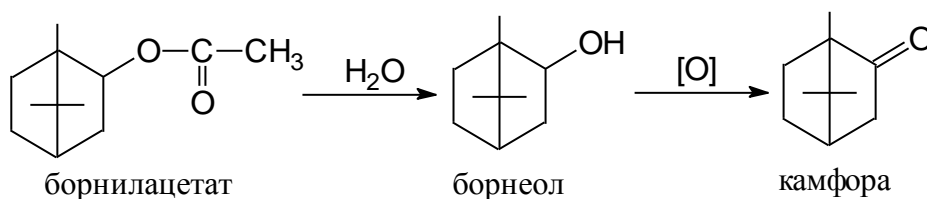
(1R,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он

Входит в состав эфирных масел растений – камфороносков – камфорный лавр, камфорный базилик, некоторые виды полыни, шалфей, розмарин.

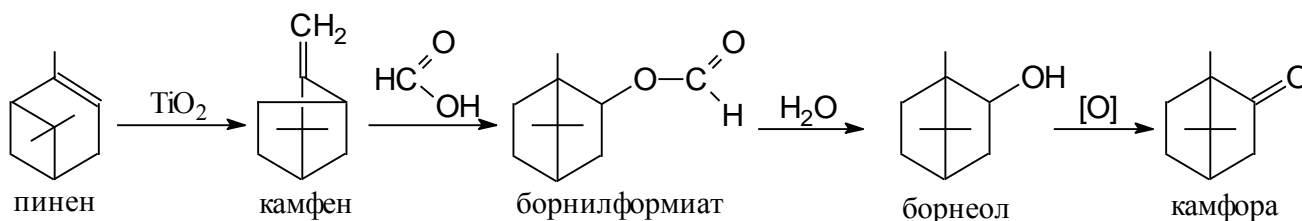
С медицинской целью применяется правовращающая камфора, полученная из камфорного дерева *Cinnamomum camphora*; левовращающая синтетическая камфора, полученная из пихтового масла, и камфора рацемическая.

Получение.

1. Природную камфору получают при перегонке с водяным паром из измельченной древесины камфорного дерева. Затем камфору очищают возгонкой и отжимают на прессах.
2. Левовращающую камфору получают по способу Н.В. Вершинина. Исходным продуктом является пихтовое масло, которое перегоняют с водяным паром из “пихтовых лапок”. Пихтовое масло состоит из борнилацетата (30–40%), камфена (10 – 20%), пинена (10%) и др. веществ. При температуре выше 180° выделяют фракцию пихтового масла, содержащую борнилацетат, который омыляют натрия гидроксидом и затем окисляют (хромовой смесью или кислотой азотной) до камфоры.



3. Синтетическую рацемическую камфору получают по методу В.Е. Тищенко из пинена, содержащегося в скипидаре. Пиненовую фракцию изомеризуют в камфен с помощью катализатора – титана (IV) оксида, а затем при взаимодействии с кислотой муравьиной получают борнилформиат, который омыляют до борнеола и окисляют в камфору:



Мировое производство камфоры составляет около 10 тыс. тонн в год.

Описание. Кристаллический порошок или рыхлая кристаллическая масса белого цвета, легко летучая даже при комнатной температуре.

Растворимость. Мало растворима в воде, очень легко растворима в 96% спирте, эфире и петролейном эфире. Легко растворима в жирных маслах, очень мало растворима в глицерине.

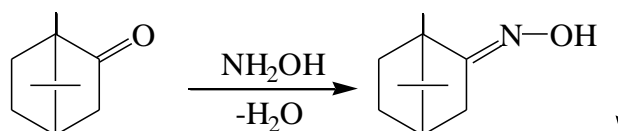
Идентификация.

1. Субстанция должна соответствовать требованиям испытания «Оптическое вращение». 10% спиртовый раствор камфоры должен иметь оптическое вращение от $+0,15^\circ$ до $-0,15^\circ$ (ГФУ).

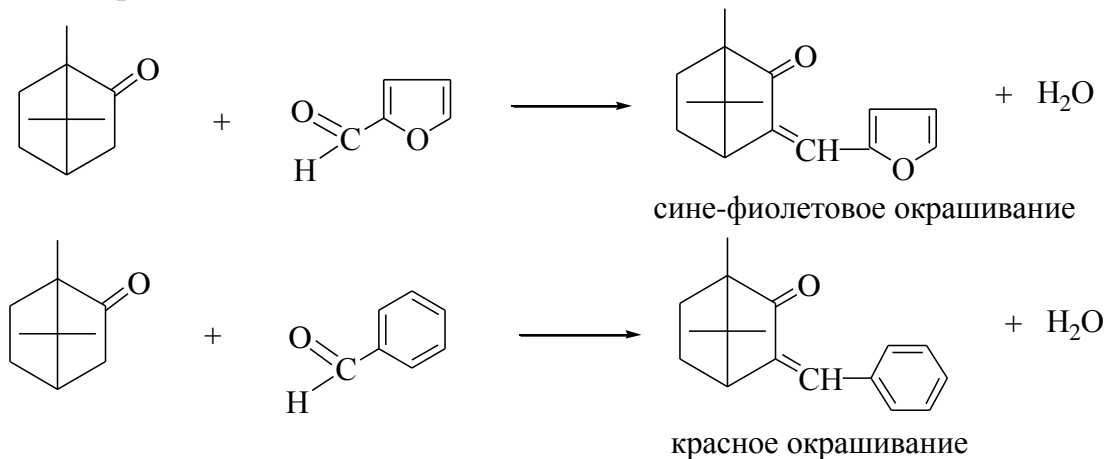
2. Температура плавления от 174°C до 180°C (ГФУ).

3. ИК-спектр поглощения субстанции, полученный в суспензии с вазелиновым маслом, должен соответствовать спектру ФСО камфоры рацемической (ГФУ).

4. Реакция с гидросиламином гидрохлоридом в среде метанола в присутствии натрия ацетата безводного с последующей перекристаллизацией полученного кетоксима из смеси вода-спирт 96%. Температура плавления осадка должна быть от 118°C до 121°C (ГФУ):

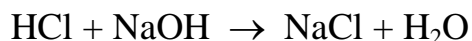
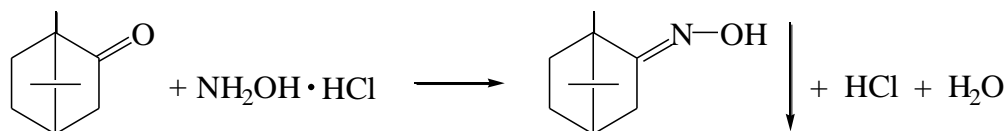


5. Цветные реакции с альдегидами:



Количественное определение субстанции согласно монографии ГФУ не проводится.

Для определения количественного содержания может быть использована реакция кетогруппы камфоры с гидросиламином или гидразинами. Например, оксимный способ количественного определения основан на взаимодействии камфоры с гидросиламином гидрохлоридом. Нерастворимый в воде оксим определяют гравиметрически или титруют выделившееся эквивалентное количество кислоты хлористоводородной раствором натрия гидроксида (индикатор – бромтимоловый синий); (s=1)

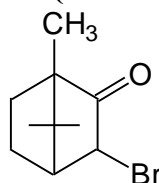


Камфора может быть количественно определена также колориметрически по продуктам реакции с альдегидами.

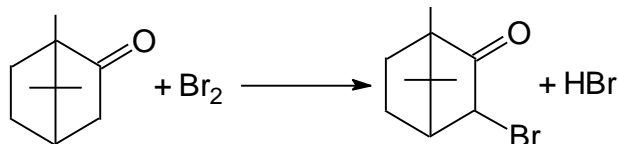
Хранение. В хорошо укупоренном контейнере.

Применение. Как стимулятор ЦНС и кардиотоническое средство для комплексной терапии острой и хронической сердечной недостаточности, при коллапсе, угнетении дыхания, отравлении снотворными и наркотическими средствами. Рацемическая камфора применяется только наружно как раздражающее и антисептическое средство.

БРОМКАМФОРА (BROMCAMPHORA)



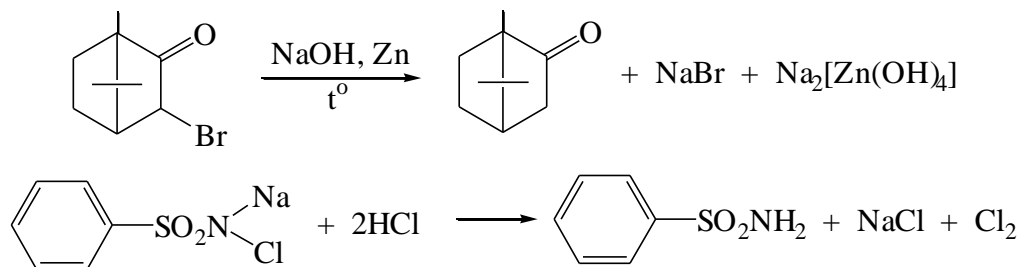
Получение. Действием брома на камфору. Реакцию проводят в среде хлороформа или хлоралгидрата, растворитель отгоняют, а бромкамфору перекристаллизовывают.



Описание. Белый кристаллический порошок с камфорным запахом и вкусом.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко в спирте.

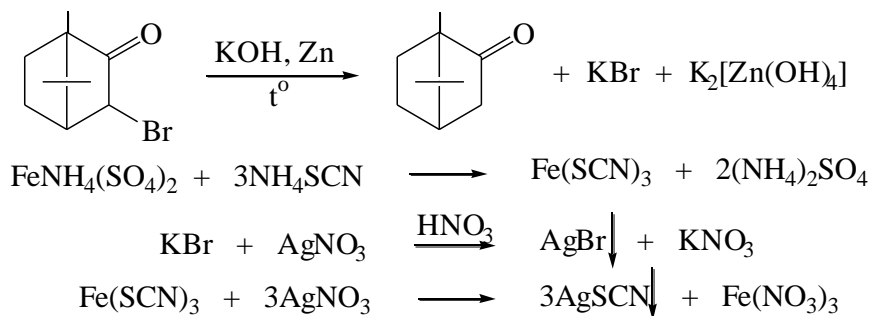
Идентификация. 1. После нагревания с натрия гидроксидом в присутствии цинковой пыли в фильтрате обнаруживают бромид-ион по реакции с хлорамином (в присутствии хлороформа).



2. Определяют температуру плавления, которая должна быть 74–76°C.

Количественное определение. Проводят после кипячения бромкамфоры с 30% раствором калия гидроксида и цинковой пылью. Образовавшееся

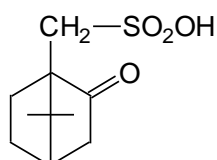
эквивалентное количество калия бромид определяют косвенным методом Фольгарда (индикатор – раствор железа (III) аммония сульфат). Титруют раствором серебра нитрата до исчезновения розового окрашивания; (s=1):



Хранение. В хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте.

Применение. Средство, успокаивающее ЦНС, улучшает сердечную деятельность.

КИСЛОТА СУЛЬФОКАМФОРНАЯ (ACIDUM SULFOCAMPHORATUM)

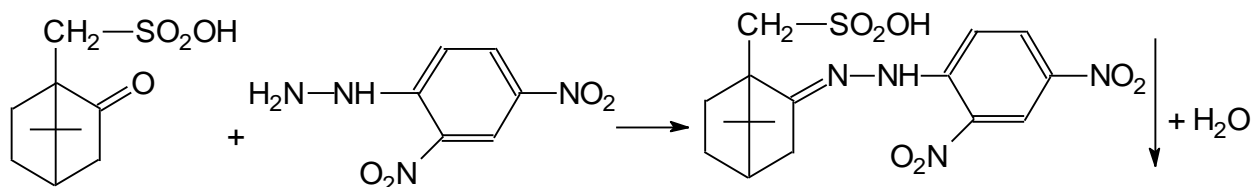


Описание. Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и спирте.

Идентификация. 1. Присутствие сульфогруппы можно установить после прокалывания препарата со смесью натрия карбоната и натрия нитрата. Образовавшийся сульфат – ион обнаруживают по реакции с раствором бария хлорида.

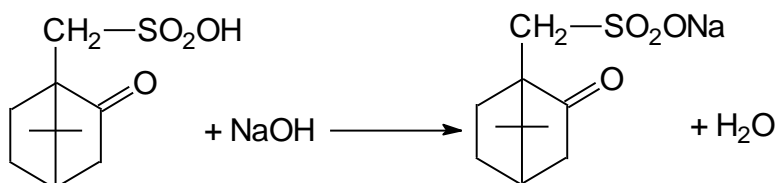
2. Наличие кетогруппы подтверждают по образованию желто-оранжевого осадка гидразона при взаимодействии с раствором 2,4-динитрофенилгидразина:



3. Определяют температуру плавления, которая должна быть 192–195⁰С.

4. По величине удельного оптического вращения (от –20⁰ до –24⁰).

Количественное определение. Алкалиметрия в водной среде (индикатор – фенолфталеин); (s=1):



Кислота сульфокамфорная является составной частью раствора сульфокамфокаина.

Sulfocamphosainum 10% pro injectionibus.

Состав:	кислоты сульфокамфорной	49,6 г
	основания новокаина	50,4 г
	воды для инъекций	до 1 л

Полученная бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость имеет рН 4,2 – 5,8 и дает положительную реакцию на сульфо- и кетогруппу камфоры. Под действием раствора натрия гидроксида выделяется маслянистый осадок основания новокаина, который после извлечения хлороформом дает реакцию на первичную ароматическую аминогруппу.

При количественной оценке методом алкалометрии устанавливают содержание кислоты сульфокамфорной и нитритометрическим методом определяют основание новокаина.

Фармакологическое действие аналогично камфоре, но в связи с хорошей растворимостью в воде препарат быстро всасывается. Применяется при острой сердечной и дыхательной недостаточности, при кардиогенном шоке и др.

Литература.

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высш. шк., 1993. – 432 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Медицина, 1986. – 768 с.
7. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – В 2-х Т. – М.: Медицина, 1976. – Т. I. – 780 с., Т. II. – 827 с.
8. Туркевич М Фармацевтична хімія. – Київ: Вища школа, 1973. – 495 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
10. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1976. – 248 с. Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
11. Методы анализа лекарств. / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
12. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Справочник провизора-аналитика. /Под ред. Д.С. Волоха и Н.П. Максютин. – Киев: Здоров'я, 1989. – 200 с.
14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989. – 375 с.
15. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
16. Брутко Л.И., Гриценко С.В. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
17. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2-х т.; Пер. с англ. — М.: Мир, 1981; Т.1. – 616 с.; Т.2. – 523 с.
18. Мазор Л. Методы органического анализа: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986. – 584 с.
19. Методы идентификации фармацевтических препаратов. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1978. – 240 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. — Харьков: Торсинг, 1997. – 2 т. – 13-е изд. Т. I – 560 с., Т. II – 592 с.
21. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
22. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высшейш. шк., 1985. – 240 с.
23. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рирег», 1996. – 777 с.
24. British Pharmacopoeia, 1999. – CD-ROM, v. 3.0.
25. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загоря, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.