

Лікарські речовини – похідні аліциклічних сполук (циклоалканів) і терпеноїдів.

План

- 1. Лікарські речовини – похідні циклоалканів: циклопропан, мидантан, ремантадин.**

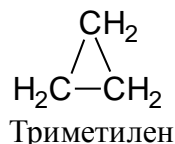
- 2. Загальна характеристика терпеноїдів.**
 - А) Лікарські засоби моноциклічних терпеноїдів: ментол, валідол, терпінгідрат.**
 - Б) Лікарські засоби біциклічних терпеноїдів: камфора, бромкамфора, кислота сульфокамфорна.**

До похідних аліциклічних сполук належать поліметиленові вуглеводні, які мають циклічну будову і за своїми хімічними властивостями близькі до алканів.

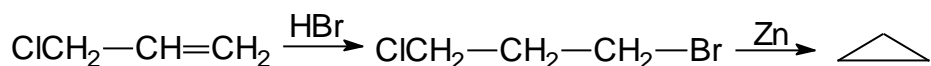
ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ ЦИКЛОАЛКАНІВ

З численних похідних циклоалканів у медицині застосовуються циклопропан і похідні адамантану.

Циклопропан (Cyclopropanum)



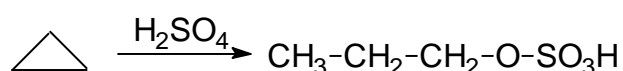
Здобування. У промислових масштабах з алілхлориду:



Властивості. Безбарвний горючий газ з характерним запахом, що нагадує запах петролейного ефіру, їдкий на смак. Температура кипіння (при 760 мм рт. ст.) 34,50°C. З повітрям, киснем, азоту (II) оксидом утворює суміші, що вибухають при контакті з полум'ям, іскрою та іншими джерелами займання. Ці суміші можуть мимоволі вибухати також під високим тиском.

Випробування на чистоту. Досліджують на наявність домішок кислот або лугів, вуглецю (II) оксиду, спирту, води, ненасичених сполук, галогенів.

Кількісне визначення. Циклопропан визначають у приладі Гемпеля, поглинальним розчином є сірчана кислота, з якою газ активно взаємодіє з розкриттям циклу:



За об'ємом поглиненого кислотою газу визначають кількісний вміст циклопропану. Повинно поглинутися не менше 99% газу.

Перед проведенням випробування на чистоту і кількісного вмісту балон із циклопропаном витримують протягом 6 годин при 25°C.

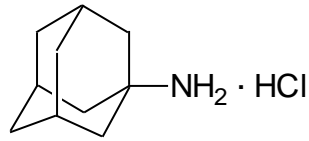
Зберігання. У прохолодному місці в сталевих балонах місткістю 1-2 л, пофарбованих в оранжевий колір, з етикеткою «Обережно – циклопропан – вогнебезпечно».

До роботи з газом допускається персонал, що пройшов спеціальну підготовку.

Застосування. Циклопропан (в суміші з киснем) нині рідко використовується як засіб для інгаляційного наркозу.

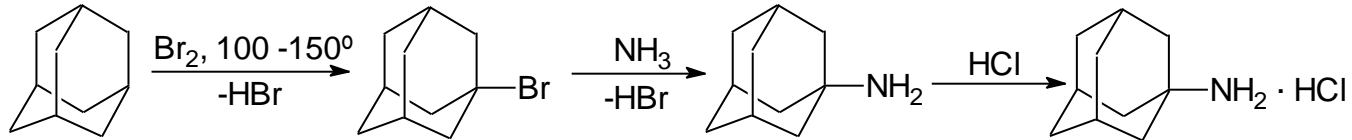
Мідантан (Midantanum)

Amantadine hydrochloride*



1-аміноадамантану гідрохлорид

Здобування. Здійснюють за такою схемою:



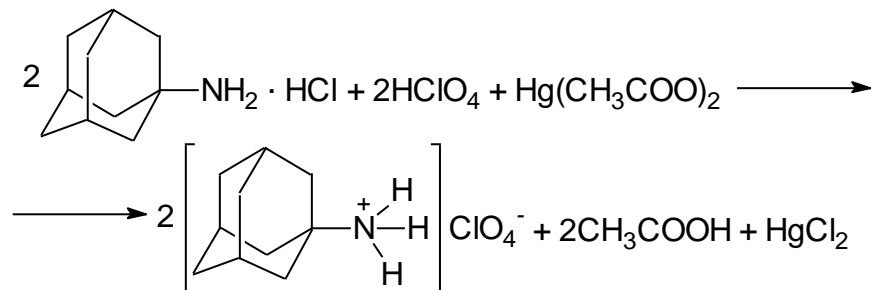
Властивості. Білий кристалічний порошок з легким запахом, гіркий на смак. Розчинний у воді і хлороформі, легко розчинний в спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. При кип'ятінні з натрію гідроксидом розкладається з виділенням аміаку, пари якого змінюють забарвлення червоного лакмусового папірця.

2. Основа лікарського засобу – 1-аміноадамантан – утворює осад жовтуватого кольору з розчином 2-нітроіндандіону-1,3.

3. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, s=1:



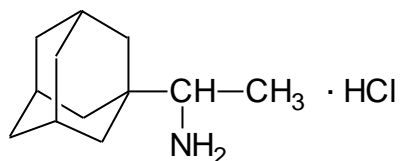
Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У сухому місці.

Застосування. Антипаркінсонічний засіб.

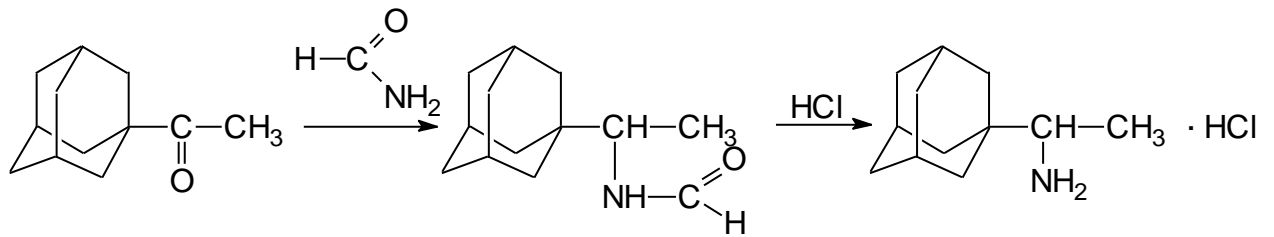
Ремантадин (Remantadinum)

Remantadine hydrochloride*



α-Метил-1-адамантилметиламіну гідрохлорид

Здобування. Шляхом відновлювального амінування адамантилметилкетону формамідом.



Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Важко розчинний у воді, розчинний в спирті, легко розчинний у хлороформі.

Ідентифікація. 1. Розчин лікарського засобу під дією натрію нітропрусиду в присутності ацетону і натрію карбонату набуває фіолетового забарвлення.

2. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення. Проводять аналогічно мідантану.

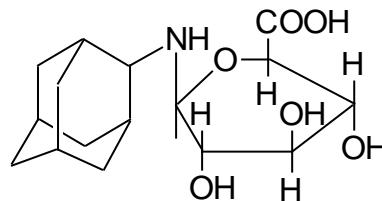
Зберігання. У сухому місці.

Застосування. Ремантадин має виражену активність проти вірусів грипу А, проявляє антитоксичну дію при грипі, викликаному вірусом В.

Вживається з метою раннього лікування і профілактики грипу в період епідемій.

Неефективний при інших гострих респіраторних вірусних інфекціях.

Глудантан (Gludantanum)



Глюкуронід 1-аміноадамантану

Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Важко розчинний у воді, мало розчинний у спирті.

Ідентифікація. 1. Взаємодія з реактивом Фелінга (відновні властивості глюкуронової кислоти).

2. З натрію нітропрусидом у присутності ацетону і натрію карбонату утворюється зелене забарвлення.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

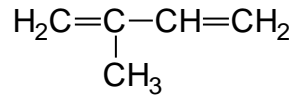
Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Антипаркінсонічний засіб.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ ТЕРПЕНОЇДІВ

Терпеноїдами називають вуглеводні та їх кисневмісні похідні (спирти, альдегіди, кетони та ін.), що входять до складу ефірних олій рослин і смол хвойних дерев.

В основі молекули терпеноїдів лежить вуглеводень ізопрен – 2-метилбутадієн-1,3:

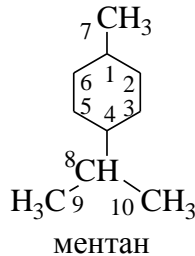


Загальна сумарна формула всіх терпенів є кратною від C_5H_8 , тобто $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$.

Терпени можуть мати ациклічну й циклічну будову. У медичній практиці застосовують похідні моноциклічних та біциклічних терпенів.

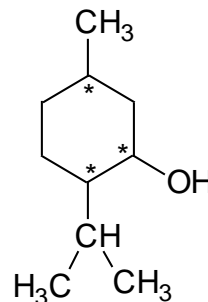
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ МОНОЦИКЛІЧНИХ ТЕРПЕНОЇДІВ

За своєю структурою моноциклічні терпеноїди є похідними метилізопропілциклогексану (ментану):



До лікарських засобів, похідних моноциклічних терпеноїдів, належать ментол, валідол, терпінгідрат.

Ментол рацемічний (*Mentholum racemicum*)



Суміш рівних частин (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-5-метил-2-(1-метилетил)циклогексанолу

Молекула ментолу містить 3 асиметричних атоми вуглецю, тобто існує $2^3=8$ оптично активних ізомерів і 4 рацемати.

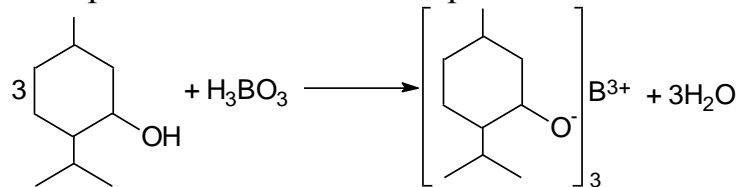
Ментол зустрічається в ефірній олії перцевої м'яти у вільному стані і частково у вигляді ефіру оцтової кислоти.

Вміст ментолу в ефірній олії залежить від сорту м'яти і місця та умов її зростання.

Здобування. 1. Існує декілька методів виділення ментолу з ефірної м'ятної олії:

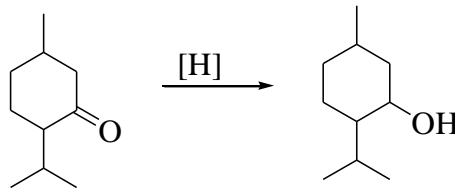
а) метод виморожування застосовується для ефірної олії з вмістом ментолу до 80%. При фракційній перегонці м'ятної олії виділяють фракцію, яка кипить при 208-212°C, при охолодженні її до -20°C виділяються кристали ментолу;

б) боратний метод використовують для сортів м'ятної олії з вмістом ментолу 50-60%. Ефірну олію нагрівають з кислотою борною під зниженим тиском:

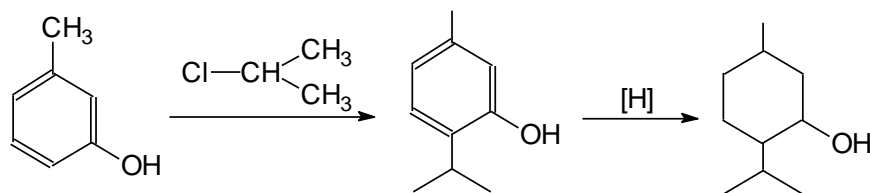


Отриманий ментиловий ефір борної кислоти має високу температуру кипіння, що дозволяє відділити його від інших компонентів м'ятної олії. Потім при перегонці ефіру з водяною парою в результаті гідролізу одержують ментол.

2. Синтезувати ментол (рацемат) можна відновленням ментону, який міститься в м'ятній олії:



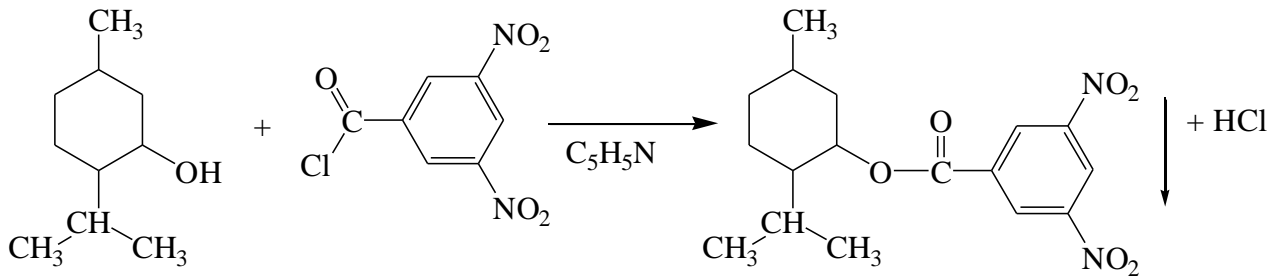
3. У промисловості ментол (рацемат) отримують при взаємодії *m*-крезолу з ізопропілхлоридом з подальшим гідруванням тимолу під тиском у присутності каталізаторів:



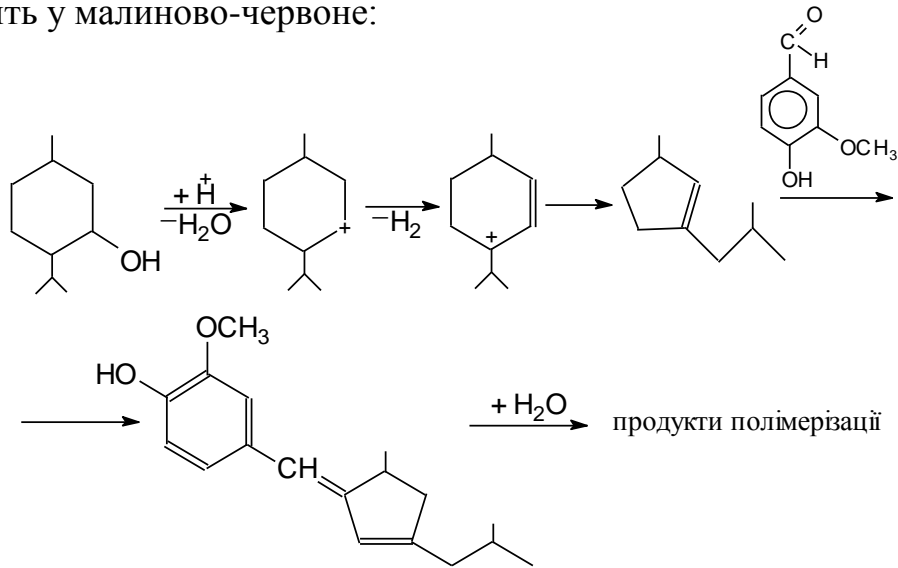
Властивості. Кристалічний порошок сипкий або у вигляді агломератів або призматичні або голчасті безбарвні блискучі кристали з сильним запахом перцевої м'яти і смаком, що холодить. Леткий при звичайній температурі (плавиться при температурі близько 34°C), переганяється з водяною парою. Практично не розчинний у воді, дуже легко розчинний у 96%-вому спирті, ефірі і петролейному ефірі, легко розчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі, дуже мало розчинний у гліцерині. З камфорою, тимолом, фенолом, резорцином, хлоралгідратом утворює евтектичні суміші.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: питоме оптичне обертання, методами тонкошарової і газової хроматографії.

2. За реакцією утворення складного ефіру з динітробензоїлхлоридом у присутності безводного піридину, який ідентифікують за температурою плавлення:



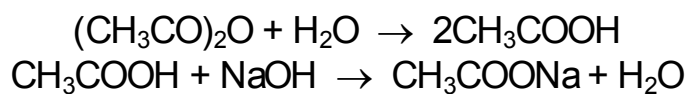
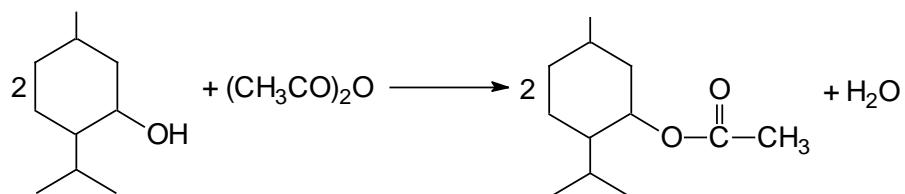
4. Нефармакопейна реакція. При дії розчину ваніліну в кислоті сірчаній концентрованій спостерігається жовте забарвлення, яке при додаванні води переходить у малиново-червоне:



Кількісне визначення. ДФУ не вимагає проведення кількісного визначення субстанції.

Кількісний вміст ментолу можна визначити методом ацетилювання, зворотне титрування.

Лікарський засіб ацетилюють оцтовим ангідридом у середовищі безводного піридину (при нагріванні зі зворотним холодильником). Надлишок оцтового ангідриду розкладають водою до оцтової кислоти і титрують її розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1$:

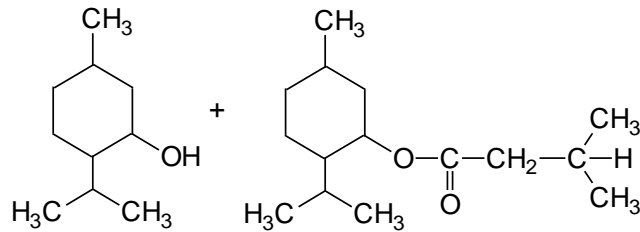


Зберігання. У добре закупореній тарі, у прохолодному місці.

Застосування. Зовнішньо як знеболювальний, слабкий антисептичний засіб при невралгіях, міалгіях, сверблячих дерматозах, мігрені, запальних

захворюваннях верхніх дихальних шляхів; внутрішньо як заспокійливий, рефлекторний судинорозширювальний засіб при легких формах стенокардії.

Валідол (Validolum)



25-30%-вий розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти
Здобування. За реакцією етерифікації ментолу ізовалеріановою кислотою, одержують ментиловий ефір ізовалеріанової кислоти, у якому розчиняють ментол.

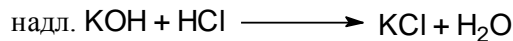
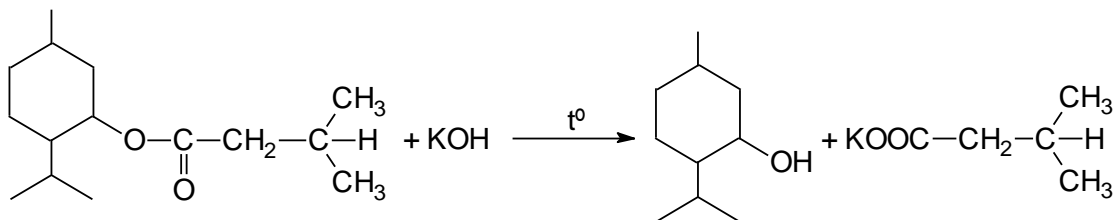
Властивості. Прозора масляниста рідина із запахом ментолу. Практично не розчинний у воді, легко розчинний у спирті.

Ідентифікація. 1. Реакція на ментол з розчином ваніліну в кислоті сірчаній концентрованої.

2. Густина 0,894 – 0,907 г/см³.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, зворотне титрування.

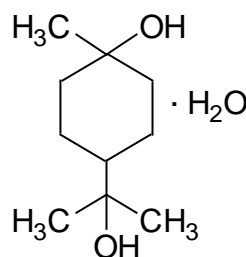
Визначають вміст ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти шляхом гідролізу його спиртовим розчином калію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти хлористоводневої, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1$:



Зберігання. У прохолодному місці, у добре закупореній тарі.

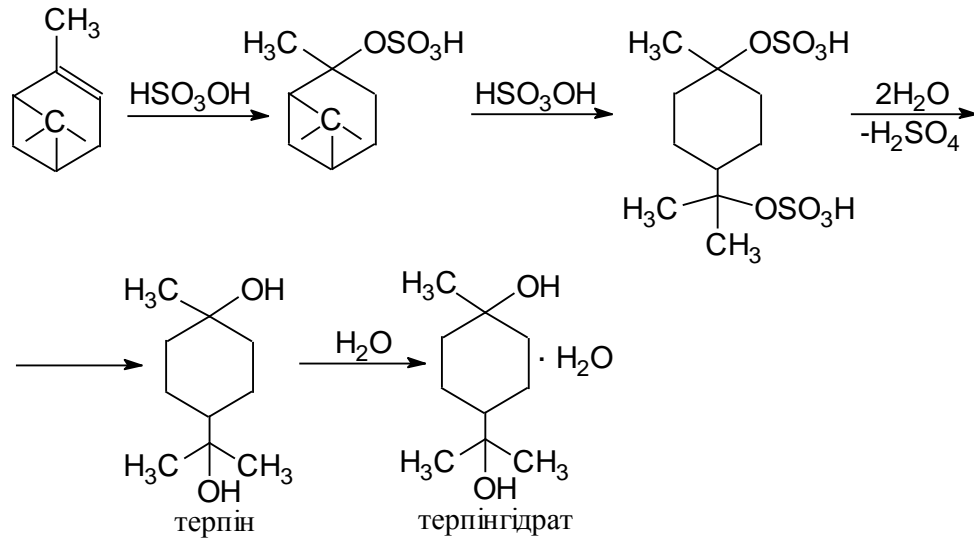
Застосування. Як засіб, що заспокійливо діє на ЦНС, має помірну рефлекторну судинорозширюючу дію. Призначають при стенокардії, неврозах, морській і повітряній хворобах.

Терпінгідрат (Terpinum hydratum)



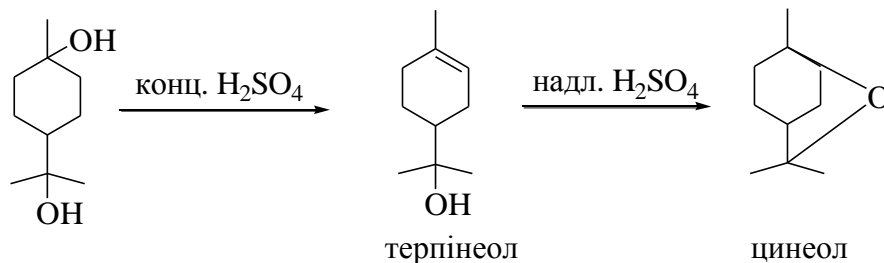
n-Ментандіол-1,8-гідрат

Здобування. Гідратацією пінену, що міститься в піненовій фракції скипідару. Для цього скипідар змішують з тирсою і додають 25%-ву сірчану кислоту, залишають на холоді на 10-14 днів. Терпінгідрат випадає в осад.



Властивості. Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок без запаху, слабо гіркий на смак. Мало розчинний у воді, хлороформі, ефірі, розчинний у спирті. Сублімується при повільному нагріванні до 100°C, утворюючи при охолодженні голчасті кристали. У сухому теплом повітрі повільно вивітрюється.

Ідентифікація. 1. При додаванні до гарячого розчину терпінгідрату кислоти сульфатної концентрованої рідина мутніє і набуває ароматного запаху терпенеолу:



2. При випаровуванні терпінгідрату досуха зі спиртовим розчином феруму (III) хлориду у фарфоровій чашці з'являється одночасно в різних місцях карміново-червоне, фіолетове, зелене забарвлення, а при додаванні до охолодженого залишку бензолу – синє.

3. Температура плавлення 115-117°C.

Кількісне визначення. Для субстанції АНД не передбачає кількісного визначення. Вміст терпінгідрату можна визначити колориметричним методом, який ґрунтується на відновленні фосфорновольфрамової кислоти.

Кількісний вміст терпінгідрату в таблетках визначають гравіметрично, екстрагуючи його етанолом. Етанол відганяють, залишок зважують.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

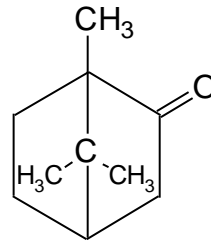
Застосування. При хронічних бронхітах як відхаркувальний засіб.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ БІЦИКЛІЧНИХ ТЕРПЕНОЇДІВ

Біциклічні монотерпеноїди – це сполуки, які складаються з двох конденсованих неароматичних циклів.

До лікарських засобів, похідних біциклічних терпеноїдів, належать, зокрема, камфора, бромкамфора, кислота сульфокамфорна.

Камфора рацемічна (*Camphora racemica*) (ДФУ)



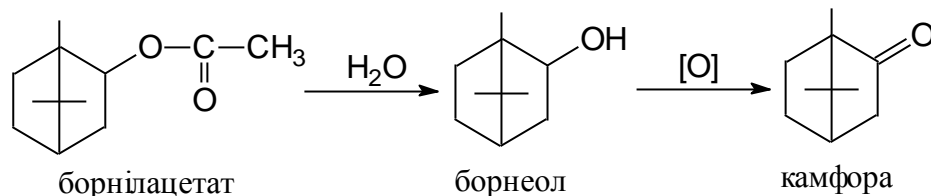
(1*RS*,4*SR*)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он

Входить до складу ефірних олій рослин-камфороносів – камфорного лавра, камфорного базилика, деяких видів полину, шавлії, розмарину. Камфора має два асиметричних атоми вуглецю.

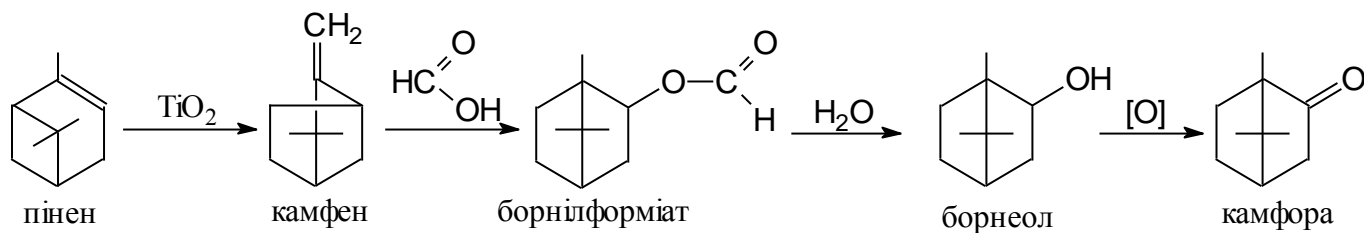
З медичною метою застосовується правообертаюча *d*-камфора, отримана з камфорного дерева *Cinnamomum camphora*; лівообертаюча синтетична *l*-камфора, отримана з ялицевої олії, та камфора рацемічна.

Здобування.

1. Природну *d*-камфору отримують перегонкою з водяною парою з подрібненої деревини камфорного дерева. Потім камфору очищують сублімацією і віджимають на пресах.
2. *l*-Камфору отримують за способом Н.В. Вершиніна. Початковим продуктом є ялицева олія, яку переганяють з водяною парою з “ялицевих лапок”. Вона складається з борнілацетату (30-40%), камфену (10-20%), пінену (10%) та інших речовин. При температурі вищій за 180°C виділяють фракцію ялицевої олії, яка містить борнілацетат, гідролізують його розчином натрію гідроксиду і потім окиснюють хромовою сумішшю або кислотою нітратною до камфори.

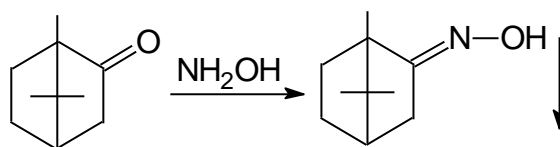


3. Синтетичну рацемічну камфору отримують за методом В.Е. Тіщенко з пінену, що міститься в скипідарі. Пінену фракцію ізомеризують у камфен за допомогою каталізатора – титану (IV) оксиду, а потім при взаємодії з кислотою мурашиною отримують борнілформіат, який гідролізують до борнеолу й окиснюють у камфору:

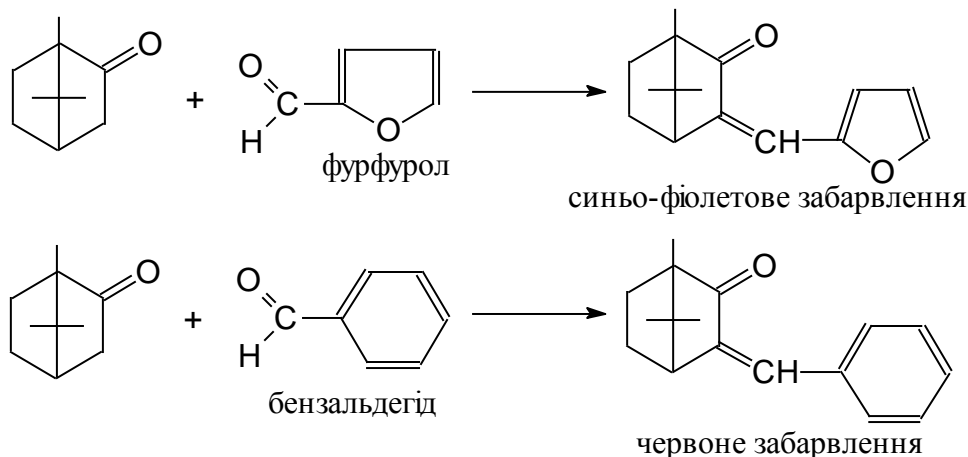


Властивості. Кристалічний порошок або пухка кристалічна маса білого кольору, легко летка навіть при кімнатній температурі, з сильним характерним запахом і пряним гіркуватим, потім охолоджуючим смаком. При обережному нагріванні випаровується не обуглюючись. Мало розчинна у воді, дуже легко розчинна у спирті, ефірі і петролейному ефірі. Легко розчинна в жирних оліях, дуже мало розчинна у гліцерині. З тимолом, ментолом, фенолом і хлоралгідратом утворює густі рідини (евтектичні суміші).

Ідентифікація. 1. Температура плавлення камфори рацемічної – 172-180°C.
 2. ІЧ-спектроскопія.
 3. Питоме обертання 10%-вого розчину в етанолі – від -0,15° – до +0,15°.
 4. За реакцією з гідроксиламіну гідрохлоридом у присутності натрію ацетату безводного з утворенням кетоксиму, який ідентифікують за температурою плавлення 118°C-121°C:

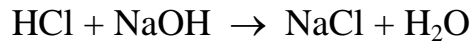
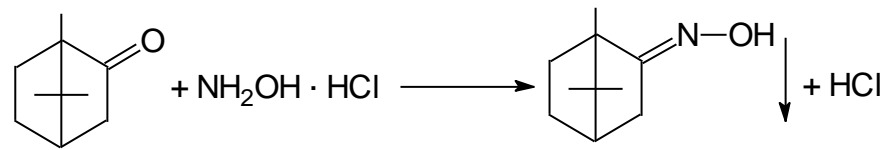


5. Нефармакопейні реакції. Кольорові реакції з альдегідами:



Кількісне визначення. Для субстанції ДФУ не передбачає кількісного визначення. Однак для цього може бути використана реакція з гідроксиламіном або гідразинами. Наприклад, оксимний спосіб кількісного визначення ґрунтується на взаємодії камфори з гідроксиламіну гідрохлоридом. Нерозчинний у воді оксим визначають гравіметрично або

титрують еквівалентну кількість кислоти хлористоводневої, що виділилася, розчином натрію гідроксиду, індикатор – бромтимоловий синій, $s = 1$:

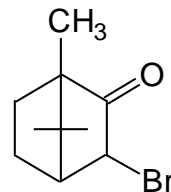


Камфора може бути кількісно визначена також колориметрично за продуктами реакції з альдегідами.

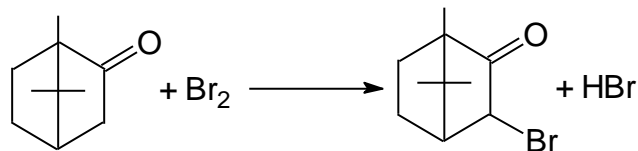
Зберігання. У добре закупорених банках, у прохолодному місці.

Застосування. Стимулятор ЦНС і кардіотонічний засіб для комплексної терапії гострої і хронічної серцевої недостатності, при колапсі, пригніченні дихання, отруєнні снодійними та наркотичними засобами. Камфора рацемічна застосовується тільки зовнішньо як подразнюючий та антисептичний засіб.

Бромкамфора (Bromcamphora)

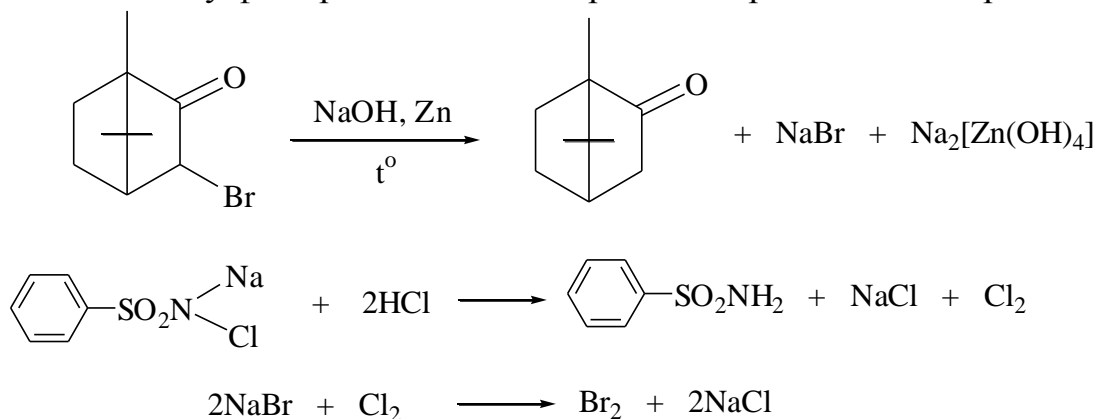


Здобування. Дією броду на камфору. Реакцію проводять у середовищі хлороформу або хлоралгідрату, розчинник відганяють, а бромкамфору перекристалізують:



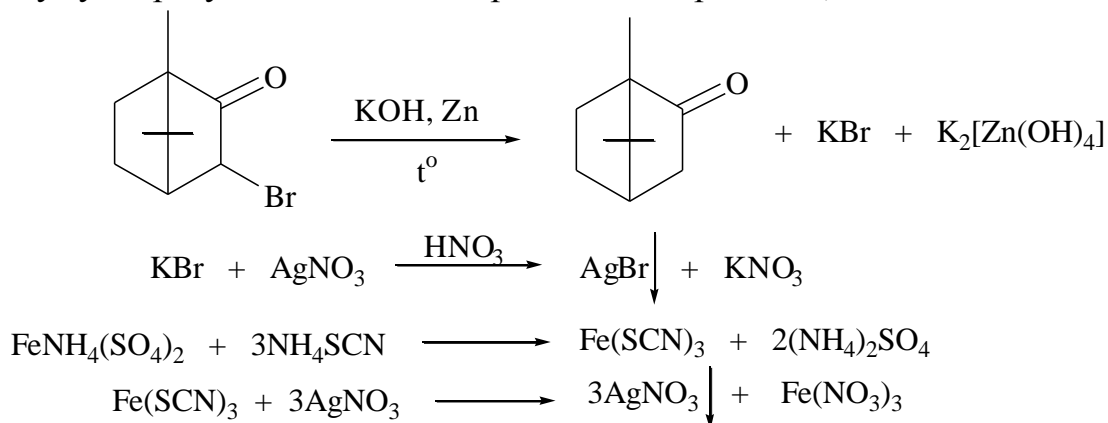
Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок з камфорним запахом і смаком. Дуже мало розчинний у воді, легко у спирті, ефірі, хлороформі та жирних оліях.

Ідентифікація. 1. Після нагрівання бромкамфори з натрію гідроксидом і цинковим пилом у фільтраті виявляють броміди за реакцією з хлораміном:



2. Температура плавлення 74-76°C.

Кількісне визначення. Аргентометрія за модифікованим методом Фольгарда після кип'ятіння з 30%-вим розчином калію гідроксиду і цинковим пилом. До реакційної суміші додають 0,1 мл титрованого розчину амонію тіоціанату, феруму (III) амонія сульфат і титрують розчином аргентуму нітрату до зникнення червоного забарвлення, $s = 1$:

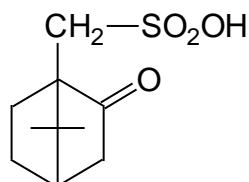


Від об'єму розчину аргентуму нітрату, який пішов на титрування, віднімають 0,1 мл розчину амонію тіоціанату.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

Застосування. Як засіб, що заспокійливо діє на ЦНС, поліпшує серцеву діяльність.

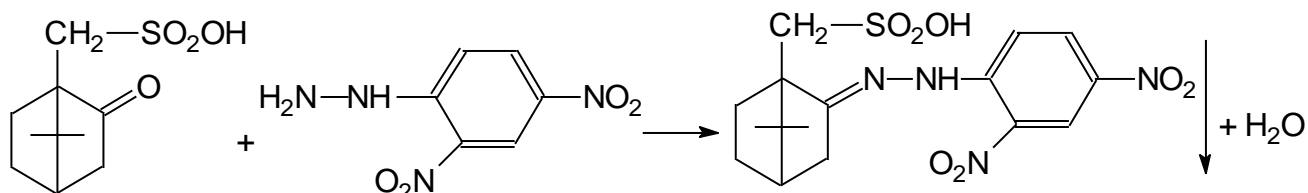
Кислота сульфокамфорна (Acidum sulfocamphoratum)



Властивості. Білий із жовтуватим відтінком кристалічний порошок. Дуже легко розчинний у воді і спирті, мало розчинний в ефірі.

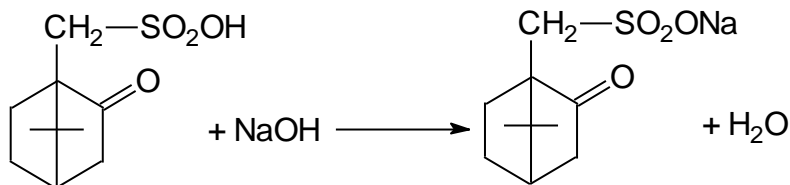
Ідентифікація. 1. Присутність сульфогрупи встановлюють після мінералізації лікарського засобу з сумішшю натрію карбонату і натрію нітрату. Сульфати, що утворилися, виявляють за реакцією з розчином барію хлориду.

2. Наявність кетогрупи підтверджують за утворенням жовто-оранжевого осаду гідразону при взаємодії з розчином 2,4-динітрофенілгідразину:



3. Температура плавлення 192-195°C, питоме обертання від -20°C до -24°C.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$:



Кислота сульфокамфорна є складовою частиною розчину **сульфокамфокаїну** (*Sulfocamphocainum 10% pro injectionibus*).

Склад:

кислоти сульфокамфорної	49,6 г
основи новокаїну	50,4 г
води для ін'єкцій	до 1 л

Отримана безбарвна або ледь жовтувата прозора рідина має рН 4,2-5,8 і дає позитивну реакцію на сульфо- і кетогрупу кислоти сульфокамфорної. Під дією розчину натрію гідроксиду виділяється маслянистий осад основи новокаїну, який після екстракції хлороформом дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

При кількісній оцінці методом алкаліметрії встановлюють вміст кислоти сульфокамфорної та нітриметричним методом визначають основу новокаїну.

Зберігання. У добре закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

Застосування. Фармакологічна дія аналогічна камфорі, але в зв'язку з легкою розчинністю у воді лікарський засіб швидко всмоктується. Показаний при гострій серцевій і дихальній недостатності, при кардіогенному шоці та ін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: РІPER, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1–Х.: РІPER, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 2–Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Фармацевтична хімія. Підручник для вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації /За загальною редакцією П.О. Безуглого. – Вінниця, Нова книга, 2008. -560 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.