

Лікарські речовини з групи гормонів та їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги.

План

1. Лікарські речовини з групи гормонів. Загальна характеристика. Класифікація.
2. Гормони щитовидної залози.
3. Гормони мозкового шару надниркових залоз та їх синтетичні аналоги.
4. Загальна характеристика стероїдних гормонів та їх синтетичних аналогів. Зв'язок хімічної структури з фармакологічною дією. Хімічні властивості.
5. Кортикостероїди та їх синтетичні аналоги.
6. Гестагенні гормони.
7. Андрогенні гормони та полусинтетичні анаболічні препарати.
8. Естрогенні гормони та їх аналоги.
9. Синтетичні лікарські сполуки естрогенної дії.
10. Простагландини.

Гормони – біологічно активні речовини, які продукуються залозами внутрішньої секреції в малих кількостях і регулюють усі життєво важливі процеси, що протікають в організмі.

Зараз в ендокринології відомо близько 50 гормонів. Для потреб медицини гормони виділяють з ендокринних залоз (це можуть бути як індивідуальні речовини, так і сумарні біопрепарати). Застосовуються також синтетичні та напівсинтетичні аналоги гормонів.

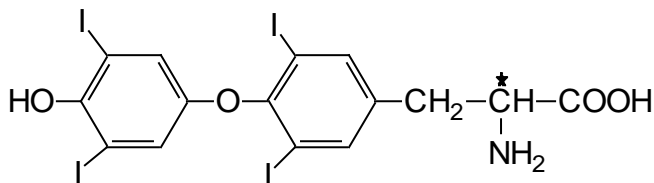
У фармацевтичній хімії прийнято хімічну класифікацію гормонів, відповідно до якої їх можна поділити на дві групи, що їх, у свою чергу, поділяють на підгрупи за залозою продуцентом. До першої групи відносять гормони – аміноспирти, амінокислоти, поліпептиди, білки і близькі до них за хімічною структурою сполуки (гормони мозкового шару надниркових залоз, гіпофізу, щитовидної і паращитовидних залоз, підшлункової залози).

Друга група гормонів має стероїдну структуру (гормони кори надниркових залоз, жіночі і чоловічі статеві гормони).

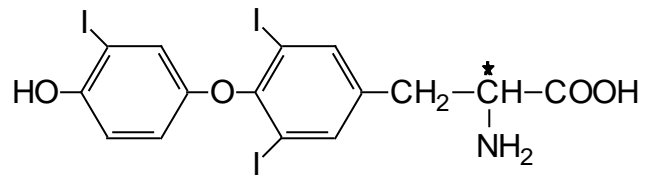
ГОРМОНИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Щитовидна залоза – одна з найважливіших залоз внутрішньої секреції. Порушення її функцій викликає важкі розлади організму: уповільнення обміну речовин, затримку росту, розумового розвитку (кретинізм).

Щитовидна залоза продукує біологічно активні йодовані похідні тироніну:



3,5,3',5'-тетрайодтиронін (тироксин)



3,5,3'-трийодтиронін

У медичній практиці використовують синтетичний *L*-тироксин, а також тиреоїдин, який добувають подрібненням знежирених і висушених щитовидних залоз забійної худоби.

Тиреоїдин (Thyreoidinum)

Властивості. Жовтувато-сірий порошок зі слабким запахом, характерним для висушених тваринних тканин. Не розчинний у воді та інших розчинниках. Містить гормони *L*-тироксин і *L*-3, 5, 3'-трийодтиронін.

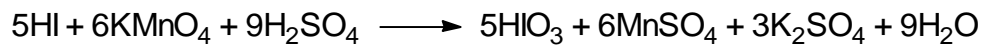
Ідентифікація. 1. Білок виявляють за утворенням жовтого забарвлення після кип'ятіння тиреоїдину в розчині натрію гідроксиду. При подальшому додаванні кислоти сульфатної розведеної розчин знебарвлюється і випадає колоїдний осад.

2. Для виявлення органічно зв'язаного йоду речовину мінералізують, прожарюючи з сумішшю калію нітрату і натрію карбонату. Йодиди, що утворилися, екстрагують водою і ідентифікують за реакцією окиснення

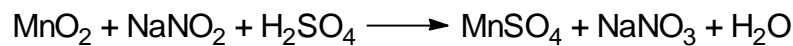
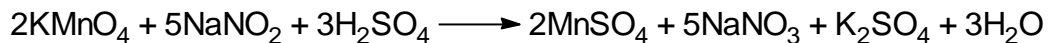
хлораміном у середовищі кислоти хлористоводневої. Йод, що виділився, забарвлює хлороформний шар у червоно-фіолетовий колір.

Більш перспективним є метод спалювання тиреоїдину в колбі з киснем. Як поглинальну суміш використовують розчин крохмалю, що містить 0,2% кислоти сульфамінової. Йод, що утворився при спалюванні, забарвлює поглинальний шар в синій колір.

Кількісне визначення. У тиреоїдині встановлюють вміст органічно зв'язаного йоду. Мінералізацію проводять водню пероксидом у присутності кислоти сульфатної концентрованої. Відбувається утворення йодидів і часткове окиснення їх до йодатів. Після охолодження йодиди окиснюють до йодатів розчином калію перманганату:



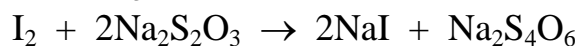
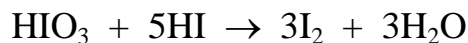
Надлишок калію перманганату і марганцю (IV) оксид видаляють за допомогою натрію нітриту:



Можливий надлишок нітритів руйнують за допомогою сечовини:



У розчині залишається тільки один окисник – кислота йодновата (йодатна) в кількості, еквівалентній вмісту йоду в наважці тиреоїдину. Додають розчин калію йодиду, і йод, що виділився, відтиривують натрію тіосульфатом:



Тиреоїдин має містити 0,17-0,23% йоду.

Вміст органічно зв'язаного йоду в тиреоїдині можна визначити також? використовуючи метод спалювання в колбі з киснем.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

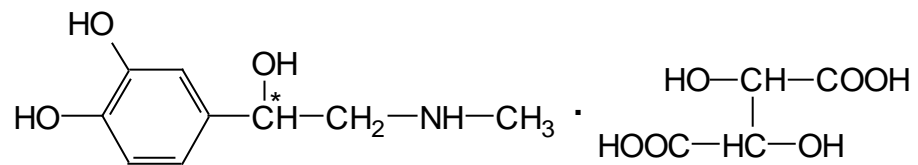
Застосування. При гіпофункції щитовидної залози, що приводить до гіпотиреозу, мікседеми, кретинізму, ожиріння або ендемічного зобу.

ГОРМОНИ МОЗКОВОГО ШАРУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

Мозковий шар надниркових залоз виробляє гормони адреналін і норадреналін.

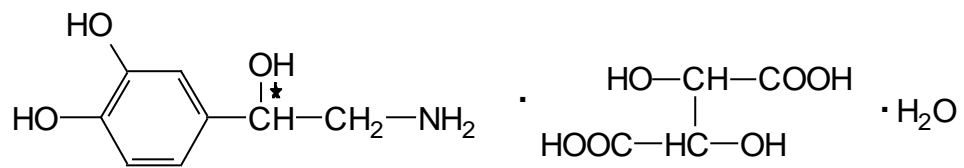
У медичній практиці використовують адреналіну гідрохлорид, адреналіну гідротартрат, норадреналіну гідротартрат і їх синтетичні аналоги – мезатон та ізадрин.

Адреналіну тартрат (Adrenalin tartras)(ДФУ) Epinephrine bitartrate*



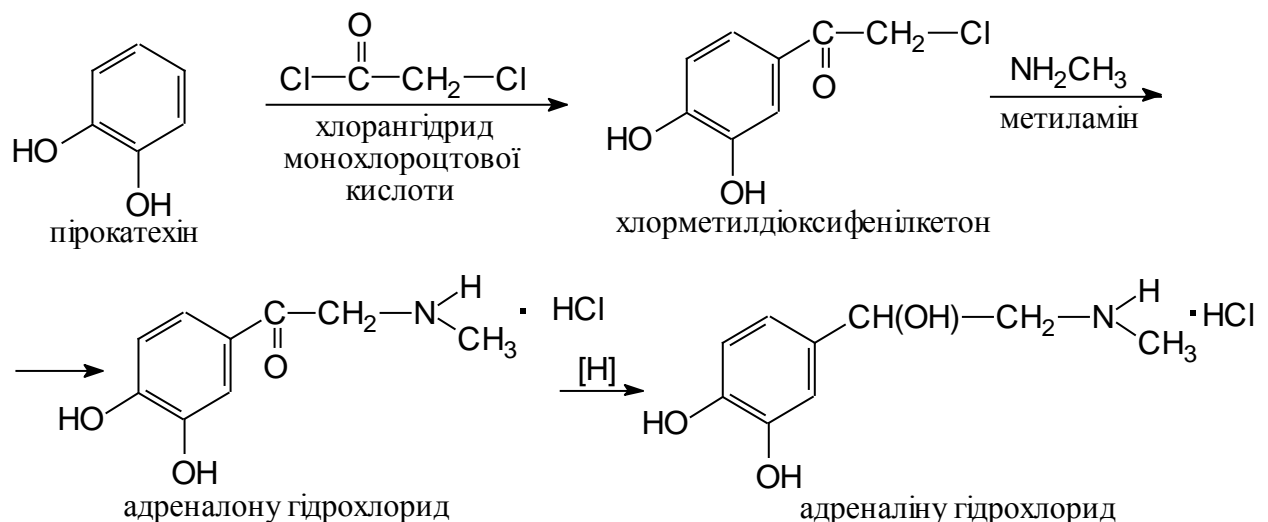
(1R)-1-(3,4-дигідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанола гідроген (2R,3R)-2,3-дигідроксибутандіоат

Норадреналіну гідротартрат (Noradrenalin hydrotartras) Levarterenol bitartrate*



(-)-(3',4'-Діоксифеніл)-2-аміноетанолу гідротартрат

Здобування. Адреналін і норадреналін синтезують за такою схемою:

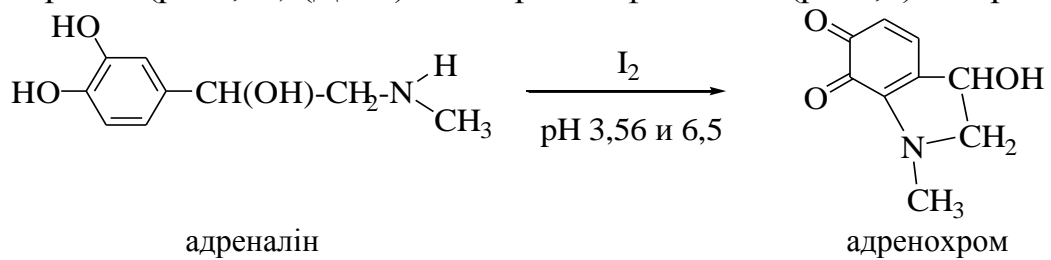


Отриманий у результаті синтезу рацемат розділяють за допомогою винної кислоти, використовуючи різну розчинність гідротартратів у спирті.

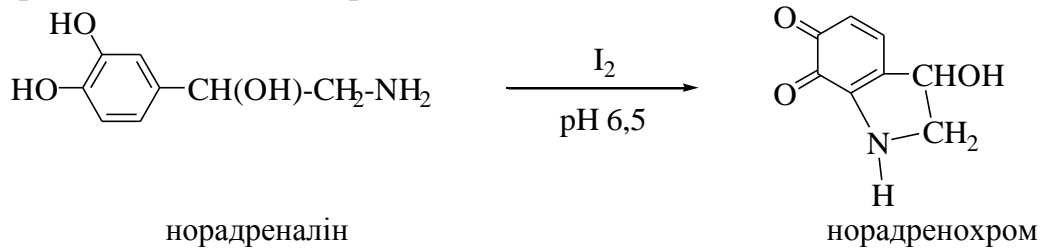
Властивості. Адреналіну і норадреналіну гідротартрати – білі або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини без запаху. Легко розчинні у воді, практично не розчинні в ефірі й хлороформі. В етанолі адреналіну і норадреналіну гідротартрати малорозчинні. Подібно до інших фенолів, ці сполуки розчиняються в розчинах лугів, здатні окиснюватись. Під дією світла та кисню повітря утворюють забарвлені продукти окиснення.

Ідентифікація. Адреналіну тартрат. 1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання після попереднього переведення в хлористоводневу сіль, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. Розрізнити адреналін і норадреналін рекомендується за реакцією окиснення 0,1 М розчином йоду в буферних розчинах, які мають рН 3,56 і 6,5. Адреналін у цих умовах утворює адренохром, котрий надає розчину темно-червоне (рН 3,56) (ДФУ) або червоно-фіолетове (рН 6,5) забарвлення:



Норадреналін утворює норадренохром (червоно-фіолетового кольору) тільки в розчинах, які мають рН 6,5:



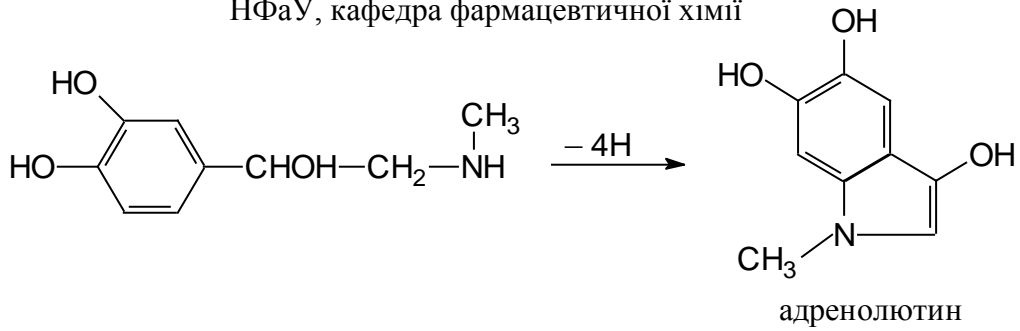
3. До водного розчину субстанції додають розчин діетокситетрагідрофурану у кислоті оцтовій льодяній і нагрівають. До охолодженого розчину додають розчин диметиламінобензальдегіду у суміші кислоти хлористоводневої та кислоти оцтової льодяної. Одержаний і холостий розчини мають бути забарвлені в однаковий жовтий колір.

4. Субстанція дає характерну реакцію на тартрати.

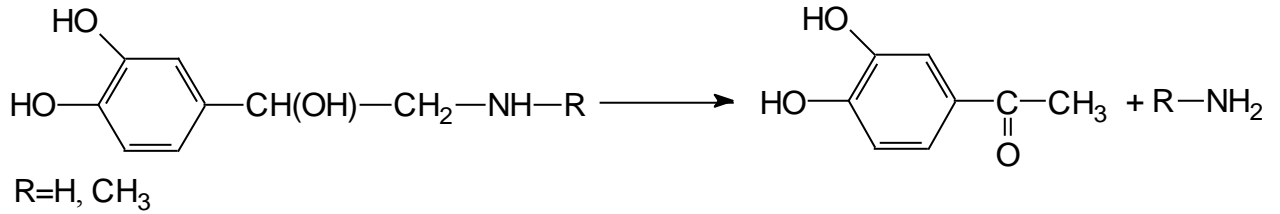
5. Нефармакопейні реакції: а) з розчином феруму (III) хлориду адреналін і норадреналін утворюють смарагдово-зелене забарвлення, що переходить від додавання краплі розчину аміаку в вишнево-червоне, потім в оранжево-червоне;

б) для виявлення тартрат-іону використовують реакцію з солями калію;

в) у лужному середовищі розчин адреналіну окиснюється киснем повітря з утворенням адренолутину – з'являється жовто-зелена флуоресценція:

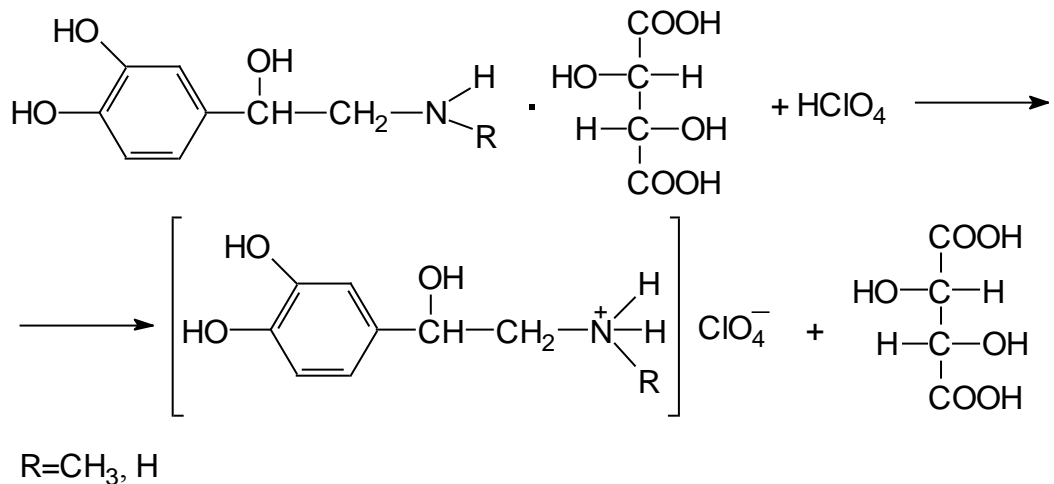


г) при нагріванні з натрію або калію гідроксидом адреналін і норадреналін зазнають гідрамінового розщеплення, утворюючи 3,4-діоксиацетофенон і метиламін або аміак:



Випробування на чистоту. В адреналіну гідротартраті визначають адреналон і норадреналін, а в норадреналіну гідротартраті – норадреналон.

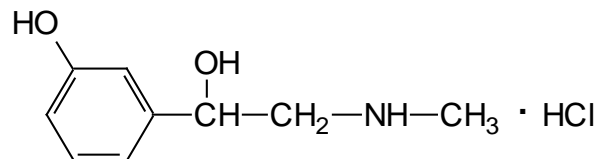
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують у середовищі кислоти оцтової безводної, індикатор – кристалічний фіолетовий (ДФУ) або метиловий фіолетовий, $s = 1$:



Вміст адреналіну і норадреналіну гідротартратів в розчинах для ін'єкційних визначають методом фотоколориметрії.

Мезатон (Mesatonum)

Phenylephrine hydrochloride*

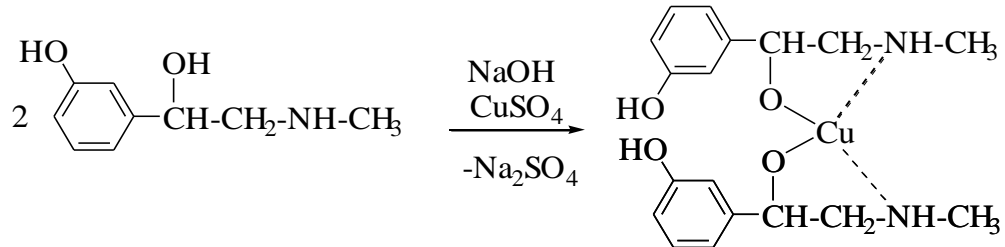


1-(*m*-Оксифеніл)-2-метиламіноетанолу гідрохлорид

Властивості. Білий або білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, 95%-вому спирті і практично не розчинний в ефірі.

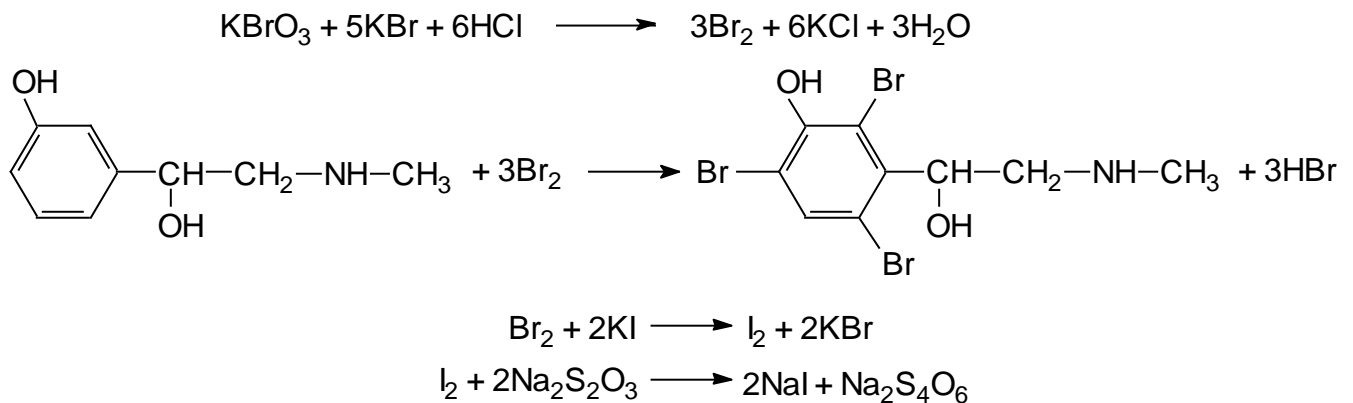
Ідентифікація. 1. Розчин мезатону від додавання розчину феруму (III) хлориду забарвлюється у фіолетовий колір.

2. При взаємодії з розчином купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду мезатон утворює комплекс синьо-фіолетового кольору, який, на відміну від ефедрину, не розчиняється в ефірі:



3. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

Кількісне визначення. Броматометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$. Параллельно проводять контрольний дослід:



Мезатон кількісно можна визначити також методом ацидиметрії в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату або за зв'язаною кислотою хлористоводневою методами алкаліметрії, аргентометрії, меркуриметрії.

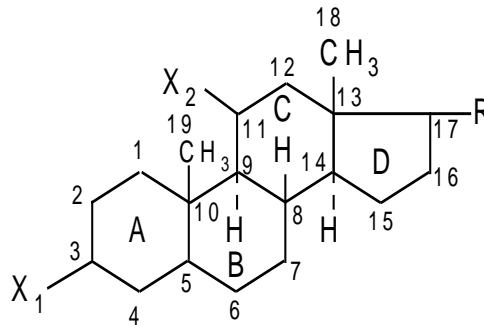
Зберігання. У захищеному від світла місці, у герметично закупореній тарі із темного скла або в запаяних ампулах. Для стабілізації ін'єкційних розчинів адреналіну і норадреналіну гідротартратів додають 0,1% натрію метабісульфіту [натрію пентаоксодисульфиту (IV)].

Застосування. Адреналіну гідротартрат, норадреналіну гідротартрат і мезатон використовують як адреноміметичні (судинозвужувальні) засоби. Їх препарати призначають при колапсі, різкому зниженні артеріального тиску в результаті травм, отруень, при хірургічних втручаннях, для зменшення кровотеч і при втратах крові. В очній і оториноларингологічній практиці використовують 0,1%-вий розчин адреналіну і 0,5-1%-ві розчини мезатону.

СТЕРОЇДНІ ГОРМОНИ ТА ЇХ НАПІВСИНТЕТИЧНІ Й СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

До стероїдних гормонів належать гормони коркового шару надниркових залоз (кортикостероїди) та статеві гормони, які, у свою чергу, поділяються на чоловічі статеві гормони (андрогени), жіночі статеві гормони (естрогени) і гормони жовтого тіла (гестагени, або лутоїдні гормони).

Структурною основою стероїдних гормонів є скелет вуглеводню циклопентанпергідрофенантрону. Загальна формула стероїдних гормонів:



Метильні групи, приєднані до стероїдного циклу в положенні 10 і 13, називаються **ангулярними**. Радикал R і атоми водню (в положеннях 8,9,14) орієнтовані в просторі в *цис*- або *транс*-положенні відносно ангулярних груп. Умовно прийнято вважати, що ангулярні метильні групи розташовані над площиною креслення (зв'язок позначають суцільною лінією). Якщо інші замісники знаходяться в *цис*-положенні, тобто в одній площині з ангулярними групами (β -конфігурація), то їх зв'язки також позначають суцільною лінією, а якщо в *транс*-положенні (α -конфігурація), то пунктирною.

Оскільки в структурі стероїдних гормонів багато спільного, багато в чому спільними є й методи їх аналізу.

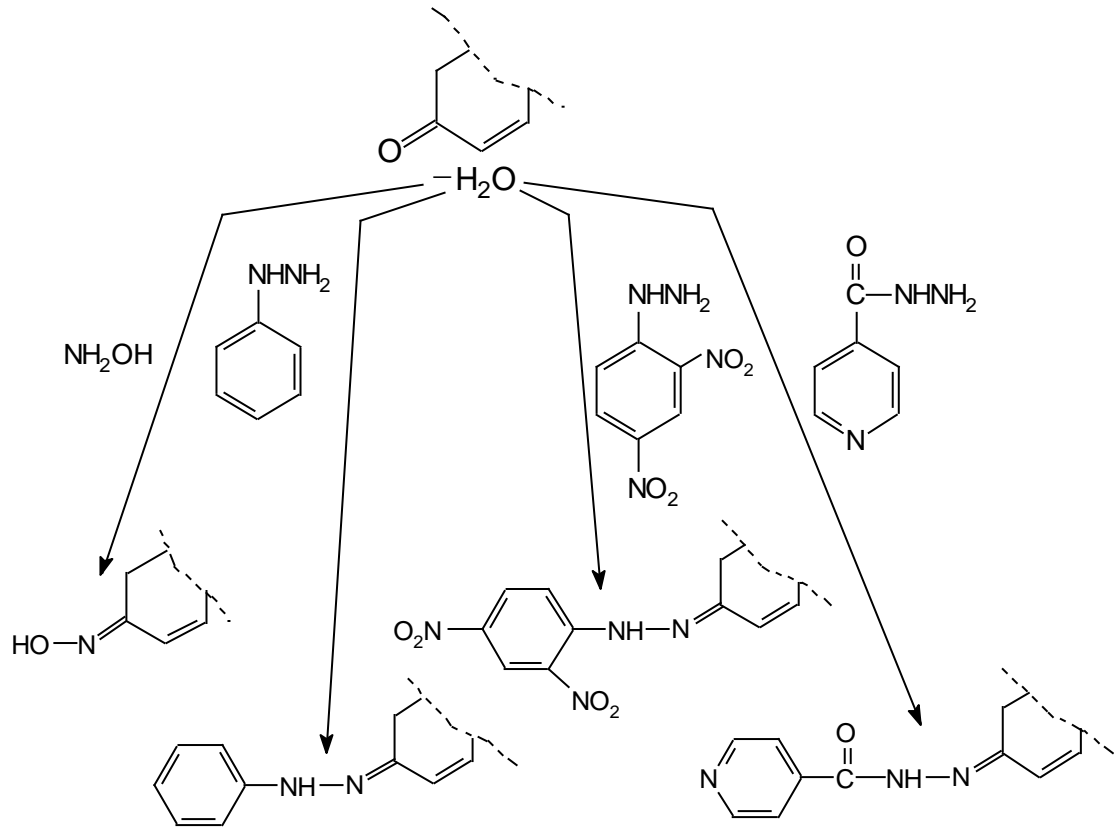
Ці сполуки – кристалічні речовини, тому для них визначають температуру плавлення – один із показників чистоти й ідентичності.

Стероїдні гормони та їх аналоги – оптично активні речовини; більшість із них є правообертаючими ізомерами (метиландростендіол – лівообертаючий). АНД для ідентифікації й підтвердження чистоти рекомендує визначати кут обертання розчинів аналізованих сполук в етанолі, іноді хлороформі або діоксані і розраховувати питоме обертання.

Спільною реакцією для всіх стероїдних гормонів та їх синтетичних аналогів є реакція з кислотою сульфатною концентрованою. При розчиненні в ній і нагріванні речовини дають специфічне забарвлення, іноді флуоресценцію, при подальшому додаванні води, хлороформу, розчину феруму (III) амонію сульфату забарвлення змінюється, з'являється специфічна флуоресценція.

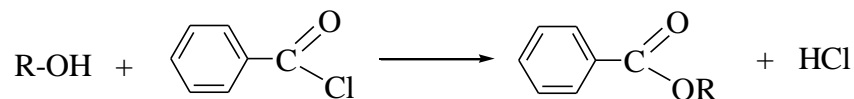
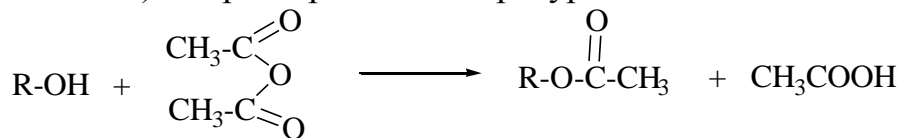
Стероїдні гормони, які мають кетогрупу в положенні 3, дають реакцію заміщення з гідроксиламіну гідрохлоридом, фенілгідразином, 2,4-динітрофенілгідразином, ізоніазидом – спостерігається випадання осадів з

характерною температурою плавлення або з'являється характерне забарвлення (жовте, оранжево-червоне):

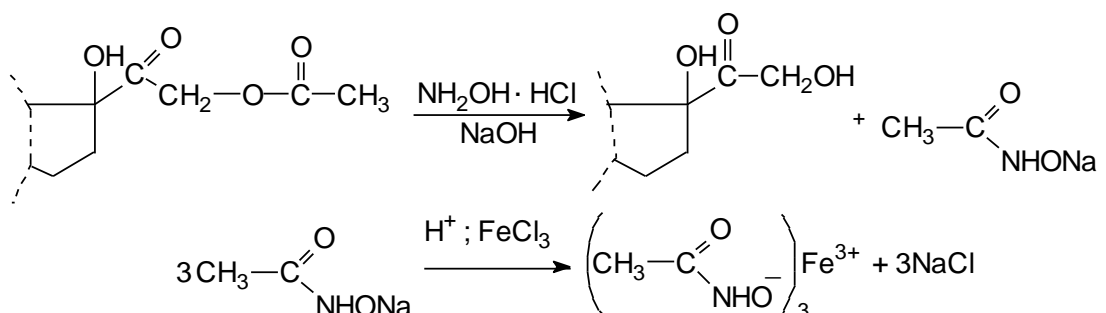


Ці реакції можуть бути використані для кількісного визначення стероїдних гормонів та їх аналогів методом гравіметрії (за вагою осаду, що утворився) або фотометрично (за оптичною густиною забарвлених розчинів).

Для ідентифікації гормонів, які мають у положеннях 3 або 17 гідроксигрупу, часто використовують реакцію утворення складних ефірів (ацетатів, бензоатів) з характерною температурою плавлення:



Для ідентифікації гормонів і їх синтетичних аналогів, котрі використовуються у вигляді складних ефірів (ацетатів, пропіонатів), застосовують реакцію гідроксамової проби:



Для якісного і кількісного аналізу стероїдних гормонів і їх аналогів широко використовують УФ-спектроскопію спиртових розчинів. Ідентифікацію проводять за положенням максимумів і мінімумів на певній ділянці спектра, порівнянням зі спектром стандартного зразка, за відношенням оптичних густин у різних максимумах поглинання або розраховуючи питомий показник поглинання. Вміст діючої речовини визначають за питомим показником поглинання або стандартним розчином.

Ідентифікацію речовин підтверджують також за ІЧ-спектрами, які порівнюють зі спектрами, наведеними у фармакопеї, або зі спектрами стандартних зразків. Для ідентифікації і визначення наявності сторонніх домішок широко застосовують метод ТШХ.

КОРТИКОСТЕРОЇДИ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

Корковий шар надниркових залоз виробляє гормони, які називають кортикостероїдами. В усіх гормонах цього ряду в положенні 3 стероїдного циклу завжди знаходиться кетогрупа, подвійний зв'язок у положенні 4. У положенні 17 усі кортикостероїди мають лабільне α -кетольне угруповання і тому всі вони є відновниками.

За дією на організм кортикостероїди умовно ділять на дві групи: мінералокортикоїди і глюкокортикоїди. Перша з них активно регулює мінеральний обмін і слабо впливає на вуглеводний і білковий обміни. Проявленню мінералокортикостероїдної активності сприяє відсутність кисневої функції (кето- або оксигрупи) в положенні 11 стероїдного циклу й оксигрупи в положенні 17. Мінералокортикостероїдом, який найбільш широко застосовується в медичній практиці, є дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА).

Основними представниками другої групи – ендогенними (природними) глюкокортикостероїдами є кортизол (гідрокортизон) і кортизон. Вони активно впливають на вуглеводний і білковий обміни, але менш активні відносно водного і сольового обмінів. Сприяють накопиченню глікогену в печінці, підвищують вміст глюкози в крові, викликають збільшення виділення азоту з сечею. Глюкокортикостероїди проявляють протизапальну, десенсибілізуючу й антиалергічну дію, мають протишоковий і антитоксичний ефекти.

Висока терапевтична активність кортизону і гідрокортизону супроводжується низкою небажаних побічних явищ: порушенням водно-сольового й азотистого обмінів, набряками, підвищенням вмісту цукру в крові. Тривале використання призводить до пригнічення функцій кори надниркових залоз.

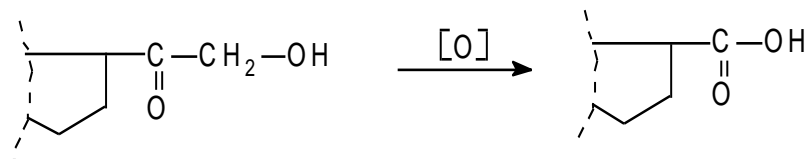
З метою зменшення побічних ефектів, підсилення протизапальної, десенсибілізуючої й антигістамінної дії отримано ряд синтетичних аналогів кортизону і гідрокортизону. Так, введенням подвійного зв'язку в положення 1 синтезовано преднізолон.

Уведенням атома фтору в 9 α -, метильної або оксигруп в 16 α -положення отримано дексаметазон і тріамцинолон. Вони мають мінімальну мінералокортикостероїдну активність, але їх протизапальна активність в 20-40 разів перевищує активність гідрокортизону.

Флюметазону півалат і флюоцинолону ацетонід (синафлан), що містять атоми фтору в 9 α - і 6 α -положеннях, мають дуже високу протизапальну активність (у 150-300 раз перевищують активність гідрокортизону). Разом із тим, вони практично не всмоктуються при місцевому застосуванні й тому, на відміну від інших кортикостероїдів, не дають побічних явищ.

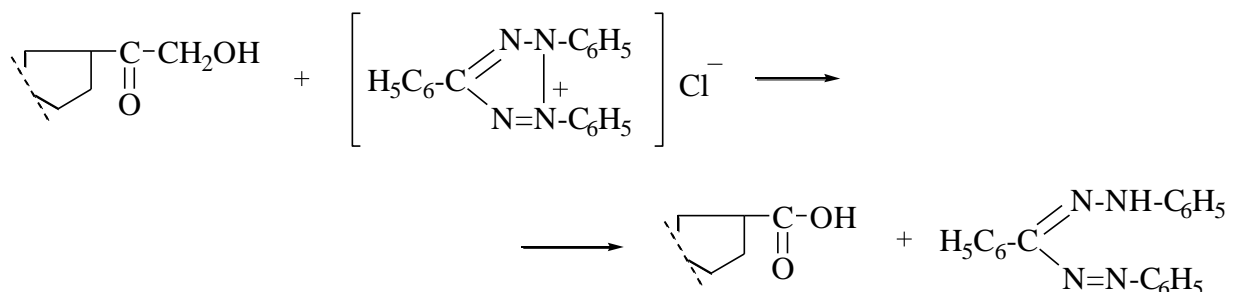
Властивості. Гормони кори надниркових залоз і їх синтетичні аналоги – це білі кристалічні речовини, які іноді мають жовтуватий або кремовий відтінок, без запаху. Вони практично не розчинні у воді, важко або мало розчинні в більшості органічних розчинників. Дезоксикортикостерону ацетат і кортизону ацетат легко розчинні у хлороформі. Кортикостероїди та їх аналоги є правообертаючими оптичними ізомерами.

У методах оцінки якості лікарських речовин з групи кортикостероїдів і їх аналогів, багато спільного. При нагріванні на водяному нагрівнику суміші спиртового розчину речовини і мідно-тартратного реактиву випадає червоно-оранжевий осад купруму (I) оксиду. Реакція зумовлена відновними властивостями α -кетольної групи, яка легко окиснюється до карбоксильної:



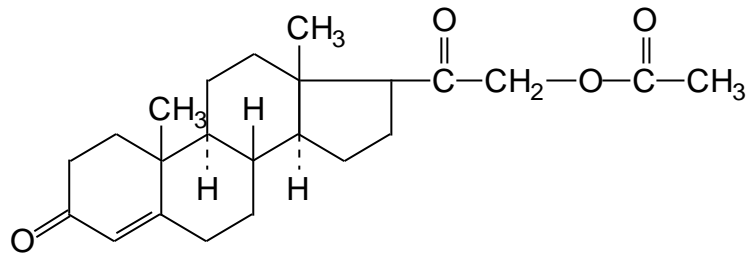
Окрім мідно-тартратного реактиву, як окисники можуть бути використані аміачний розчин аргентуму нітрату (реакція “срібного дзеркала”), фосфорномолібденова кислота, солі феруму (III).

При окисненні кортикостероїдів етанольним розчином трифенілтеразолію хлориду в присутності розчину тераметиламонію гідроксиду, як продукт відновлення утворюються забарвлені в червоний колір фармазони:



Реакцію використовують для ідентифікації та кількісного визначення методом спектрометрії.

**Дезоксикортикостерону ацетат (Desoxycorticosteroni acetat)
Desoxycorticosterone acetate***



Прегнен-4-ол-21-діону-3,20-21-ацетат

Ідентифікація. Відновлює мідно-тарtratний реактив (α -кетольна група); дає червоно-коричнє забарвлення в реакції гідроксамової проби (21-ацетат). При розчиненні в кислоті сірчаній концентрованої й подальшому додаванні води з'являється вишневе забарвлення з зеленкувато-коричневою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і струшування нижній шар забарвлюється в жовтий колір, верхній – у зелений (стероїдний цикл).

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія.

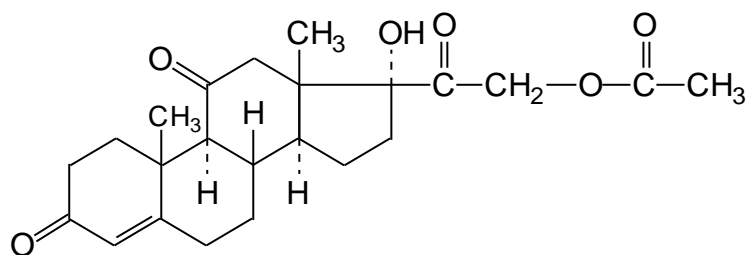
У 0,5%-вому олійному розчині для ін'єкцій вміст дезоксикортикостерону ацетату визначають фотоколориметричним методом після нагрівання з кислотою фосфорною концентрованою.

Зберігання. У добре закупореній тарі, вберігаючи від дії світла.

Застосування. Для лікування хвороби Аддисона, міастенії, астенії, загальної слабкості м'язів та інших захворювань.

Кортизону ацетат (Cortisoni aetas)

Cortisone acetate*



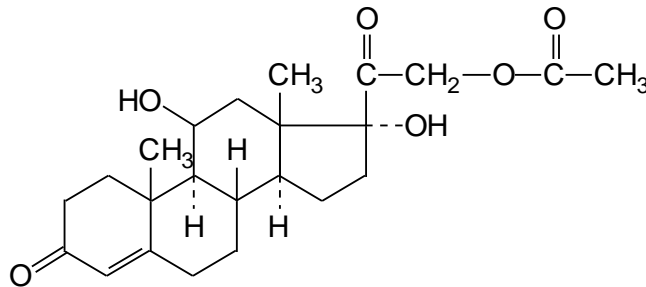
Прегнен-4-діол-17 α ,21-триону-3,11,20-21-ацетат

Ідентифікація. Дає жовте забарвлення з фенілгідразину сульфатом (кетогрупа в положенні 3); відновлює мідно-тарtratний реактив (α -кетольна група); дає темно-вишневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (21-ацетат). При розчиненні в кислоті сірчаній концентрованої поступово з'являється жовте забарвлення (стероїдний цикл); через 15-20 хв в УФ-світлі спостерігається жовта флуоресценція (відмінність від преднізолону).

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія в спиртовому розчині при $\lambda=238$ нм у порівнянні зі стандартним розчином.

Зберігання. УЛікарські засоби глюкокортикостероїдів зберігають у добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Гідрокортизону ацетат (Hydrocortisoni aetas) (ДФУ)
Hydrocortisone acetate***



11 β ,17-дигідрокси-3,20-діоксопрегн-4-ен-21-іл ацетат

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично не розчинний у воді, мало розчинний в етанолі і метиленхлориді. Плавиться при температурі близько 220° із розкладанням.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. При розчиненні в кислоті сірчаній концентрованій утворюється інтенсивне коричнювато-червоне забарвлення із зеленою флуоресценцією, особливо інтенсивною при перегляді в УФ-світлі. Одержаний розчин додають до води і перемішують; розчин знебарвлюється, а флуоресценція не зникає (стероїдний цикл).

3. Субстанція дає характерну реакцію на ацетил.

4. Нефармакопейні реакції: а) відновлює мідно-тартратний реактив;

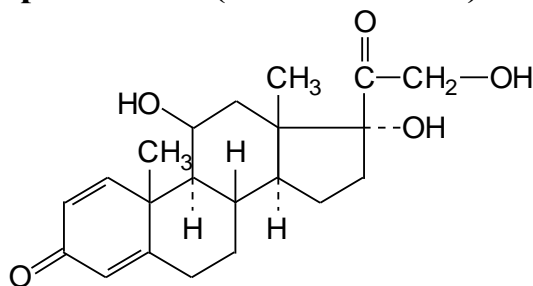
б) з трифенілтетразолію хлоридом у спиртовому середовищі у присутності калію гідроксиду дає червоне забарвлення (α -кетольна група);

в) дає реакцію утворення етилацетату і ацетилгідроксамату феруму (III) (21-ацетат);

г) з ізоніазидом у присутності кислоти хлористоводневої і фенілгідразином у присутності кислоти сульфатної дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія. Вміст діючої речовини розраховують методом питомого показника поглинання.

Преднізолон (Prednisolonum)



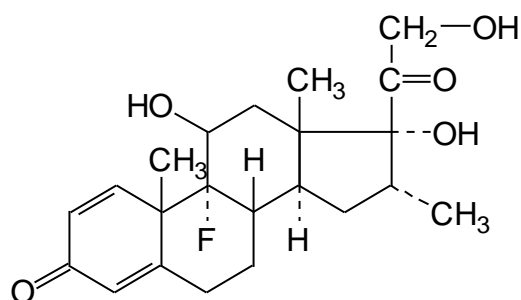
Прегнадієн-1,4-триол-11 β ,17 α ,21-діон-3,20

Ідентифікація. Відновлює мідно-тартратний реактив (α -кетольна група); при нагріванні спиртового розчину з фенілгідразину сульфатом дає жовте

забарвлення (кетогрупа в положенні 3). При розчиненні в кислоті сірчаній концентрованої з'являється червоне забарвлення з червоно-коричневою флуоресценцією (при опроміненні УФ-світлом з довжиною хвилі 365 нм); після додавання води забарвлення блідне, в УФ світлі видно жовту флуоресценцію (стероїдний цикл).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Дексаметазон (Dexamethasonum)

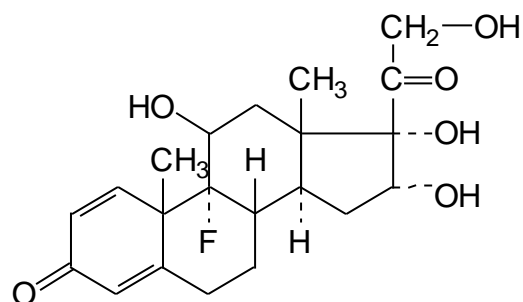


16α-Метил-9α-фторпреднізолон

Ідентифікація. При нагріванні спиртового розчину дексаметазону з фенолгідазиною сульфатом з'являється жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3). При розчиненні в кислоті сірчаній концентрованої через 5 хв з'являється слабке червоно-коричнє забарвлення, яке зникає від додавання води (стероїдний цикл). Визначають УФ- та ІЧ-спектральні характеристики, застосовують також метод ТШХ.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Тріамцинолон (Triamcinolonum)



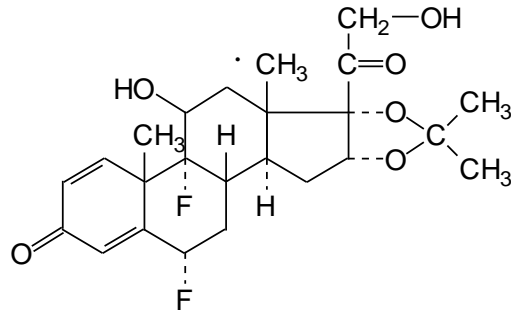
9α-Фтор-16α-оксипреднізолон

Ідентифікація. Наявність фтору в структурі тріамцинолону визначають після спалення в колбі з киснем за реакцією з торію нітратом у присутності алізаринового червоного в середовищі буферного розчину калію гідрофталату. Паралельно проводять контрольний дослід. Забарвлення в контрольному розчині має бути більш інтенсивним, ніж у розчині, що досліджується. Для ідентифікації використовують також ІЧ- і УФ-спектроскопію.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Флюоцинолону ацетонід (Fluocinolonum acetonidum*)

Синафлан (Synaflanum)

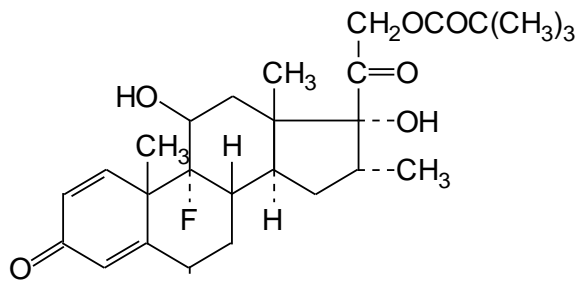


6α, 9α-Дифтор-16α-оксипреднізолон-16,17-ацетонід

Ідентифікація. ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

Кількісне визначення. Проводять спектрофотометрично за продуктами реакції з трифенілтетразолію хлоридом.

Флюметазону півалат (Flumetasoni pivalus)

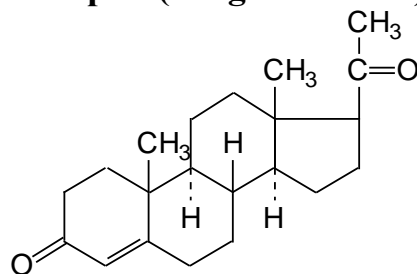


6α, 9α-Дифтор-16α-метилпреднізолон-21-триметилацетат

ГЕСТАГЕННІ ГОРМОНИ

Гестагенні гормони (гормони жовтого тіла) і їх напівсинтетичні аналоги так само, як і кортикостероїди, в більшості випадків мають метильні групи в положеннях 10 і 13, кетогрупу в положенні 3 і ненасичений зв'язок у положенні 4. Так само, як і мінералокортикостероїди, гестагени не мають кисневої функції в положенні 11, але, на відміну від них, у положенні 17 замість α-кетольної групи мають ацетильну (прогестерон) або окси- й етинільну (ацетиленову) групи (прегнін).

Прогестерон (Progesteronum)



Прегнен-4-діон-3,20

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі та ефірі, дуже легко розчинний у хлороформі.

Ідентифікація. ІЧ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія. Розчин прогестерону в кислоті сірчаній концентрованій після додавання води набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу забарвлення зникає (стероїдний цикл). При нагріванні спиртового розчину прогестерону з *m*-динітробензолом і натрію гідроксидом з'являється рожеве забарвлення, що переходить у червоно-коричневе. Для ідентифікації визначають температуру розкладу 2,4-динітрофенілгідразону, отриманого при кількісному визначенні (кетогрупа в положенні 3).

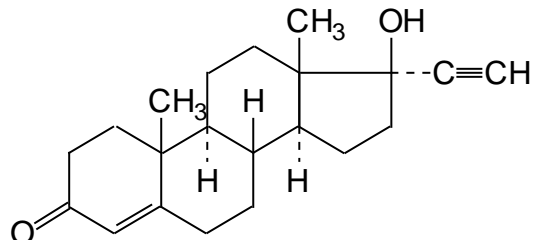
Кількісне визначення. Гравіметрія за продуктами взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином або спектрофотометрія в етанольному розчині при $\lambda=241$ нм.

Зберігання. У добре закупореній тарі, вберігаючи від дії світла.

Застосування. Гестагенний лікарський засіб.

Прегнін (Praegninum)

Ethisterone*

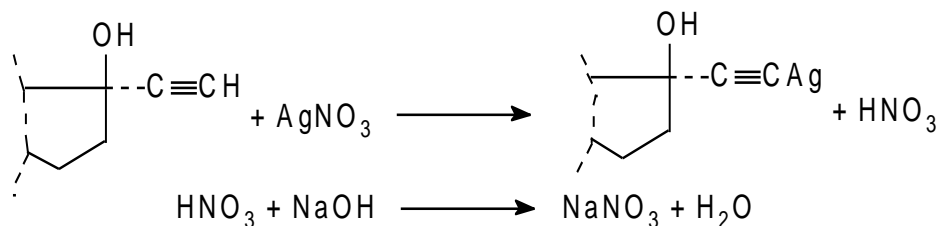


Прегнен-4-ін-20-ол-17β-он-3; або 17α-етинілтестостерон

Властивості. Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Практично не розчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі та ефірі, мало розчинний у хлороформі.

Ідентифікація. ІЧ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія. При розчиненні прегніну в кислоті сірчаній концентрованій та додаванні води з'являється малинове забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і перемішування нижній шар забарвлюється в оранжевий колір, верхній – майже безбарвний (стероїдний цикл). Визначають температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3).

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія за замісником. До розчину речовини в тетрагідрофурані додають розчин аргентуму нітрату й кислоту нітратну, що виділилася, відтитровують розчином натрію гідроксиду за бромкрезоловим зеленим або потенціометрично, $s = 1$:



2. Спектрофотометрія в спиртовому розчині при $\lambda=241$ нм порівняно зі стандартом.

Зберігання. У добре закупореній тарі, вберігаючи від дії світла.

Застосування. Гестагенний засіб. У 5-6 разів менш активний, ніж прогестерон, але зберігає активність при вживанні таблеток сублінгвально.

АНДРОГЕННІ ГОРМОНИ І НАПІВСИНТЕТИЧНІ АНАБОЛІЧНІ РЕЧОВИНИ

Андрогенні гормони виробляються чоловічими статевими залозами (тестикулами) в період статевої зрілості. Тестостерон, який є ендogenousним чоловічим статевим гормоном, окрім специфічної андрогенної дії, як і всі андрогени, впливає на азотистий обмін і може розглядатись як ендogenousний анаболічний гормон.

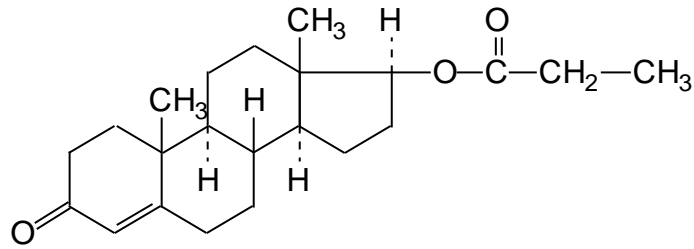
У ході проведених досліджень встановлено, що дія тестостерону стає більш тривалою після етерифікації жирними кислотами. Ефіри створюють своєрідне депо в місці введення, з якого вони поступово всмоктуються, в той час як тестостерон досить швидко виводиться з організму нирками. Одним із найбільш активних і стійких при зберіганні ефірів тестостерону є тестостерону пропіонат.

Метилтестостерон (17 α -метилтестостерон), хоча за силою дії й поступається тестостерону пропіонату, але не руйнується ферментами шлунково-кишкового тракту і зберігає активність при пероральному прийомі.

Оскільки андрогенна дія є ніби-то побічною для лікарських речовин, що використовують як анаболіки, проводилися роботи зі створення сполук з підсиленням анаболічним і зниженням андрогенним ефектом. Так було отримано метандростенолон, який відрізняється від метилтестостерону наявністю додаткового подвійного зв'язку в положенні 1. Його андрогенна дія в 100 разів менша від аналогічної дії тестостерону пропіонату.

Метиландростендіол відрізняється від метилтестостерону наявністю оксигрупи в положенні 3 (-діол) і переміщенням подвійного зв'язку з положення 4 в положення 5. Подальшого підсилення анаболічної й ослаблення андрогенної дії вдалося досягти шляхом вилучення метильної групи в положенні 10. Так, було синтезовано феноболін (19-нортестостерону фенілпропіонат) – активний, тривалої дії анаболічний стероїд, що проявляє слабкий андрогенний ефект. Після одноразової ін'єкції олійного розчину дія зберігається 7-15 днів.

Тестостерону пропіонат (Testosteroni propionas)



Андростен-4-он-3-олу-17β пропіонат

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, дуже малорозчинний у хлороформі, легкорозчинний в етанолі та ефірі.

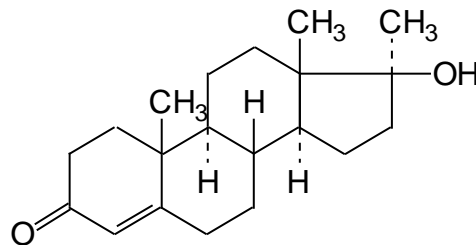
Ідентифікація. Встановлюють: температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) і тестостерону, отриманого в результаті лужного гідролізу. Як складний ефір тестостерону пропіонат дає червоно-коричневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (17β-пропіонат).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У добре закупореній тарі, вберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. Андрогенний лікарський засіб для лікування клімактеричних, судинних і нервових розладів, а також онкологічних захворювань молочної залози і яєчників у жінок.

Метилтестостерон (Methyltestosteronum)



17α-Метиландростен-4-ол-17β-он-3

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Практично не розчинний у воді, важко розчинний в ефірі, мало розчинний в оліях, розчинний в ацетоні, легко розчинний в етанолі.

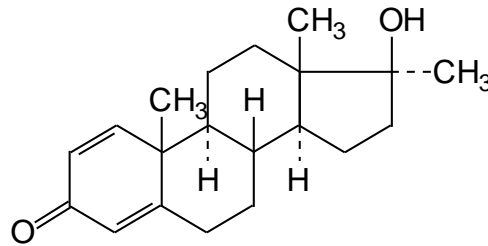
Ідентифікація. При розчиненні метилтестостерону в кислоті сірчаній концентрованої з'являється оранжево-жовте забарвлення; після додавання води – оранжево-жовте забарвлення з зеленою флуоресценцією (стероїдний цикл). Для ідентифікації визначають також температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) й ацетату (оксигрупа в положенні 17).

Зберігання. У добре закупореній тарі, вберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. Андрогенний лікарський засіб. У 2-3 рази менш активний, ніж тестостерону пропіонат, але зберігають активність при вживанні всередину і під язик.

Метандростенолон (Methandrostenolonum)

Metandienone*



17 α -Метиландростадиен-1,4-ол-17 β -он-3

Властивості. Білий кристалічний порошок, допускається наявність слабого жовтуватого відтінку. Дуже мало розчинний у воді, мало розчинний у ефірі, легко розчинний в етанолі, хлороформі.

Ідентифікація. При розчиненні в кислоті сірчаній концентрованої з'являється червоне забарвлення (стероїдний цикл). При взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином утворюється оранжево-червоний осад (кетогрупа в положенні 3).

Випробування на чистоту. Наявність домішки сторонніх стероїдів (метилтестостерон) установлюють методом паперової хроматографії або ТШХ. Домішку селену (не більш як 0,01%) – методом спалення в кисні з подальшою спектрофотометрією.

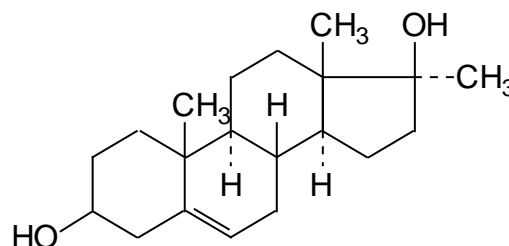
Кількісне визначення. Спектрофотометрія. У таблетках визначають фотоколориметричним методом за реакцією взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою.

Зберігання. У добре закупореній тарі, вберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. При порушеннях білкового обміну внаслідок важких травм, при коронарній недостатності, виразковій хворобі, інфаркті міокарда.

Метиландростендіол (Methylandrostendiolum)

Methandriol*



17 α -Метиландростен-5-діол-3 β ,17 β

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі, важко розчинний у хлороформі.

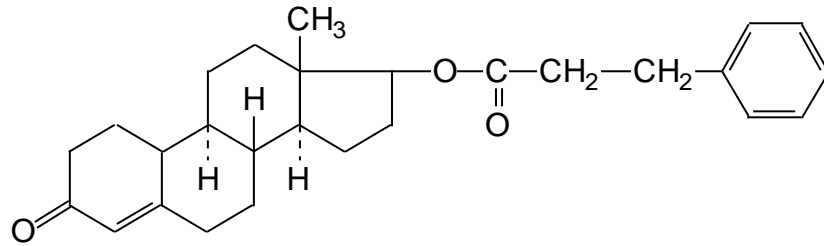
Ідентифікація. При розчиненні в кислоті сірчаній концентрованої з'являється жовто-оранжеве забарвлення з зеленою флуоресценцією; після додавання води розчин забарвлюється в жовто-оранжевий колір (стероїдний цикл). Визначають також температуру плавлення моноацетату.

Кількісний вміст. Гравіметрія.

Зберігання і застосування. Аналогічно метандростенолону.

Феноболін (Phenobolinum)

Nandrolone phenylpropionate*



17β-Окси-19-нор-4-андростен-3-он-17β-фенілпропіонат,
або (19-нортестостерону фенілпропіонат)

Властивості. Білий, інколи з кремовим відтінком кристалічний порошок. Практично не розчинний у воді, важко розчинний в етанолі, легко розчинний в хлороформі та ацетоні.

Ідентифікація. Підтверджують за температурою плавлення (95-99°C), інфрачервоним спектром і методом тонкошарової хроматографії.

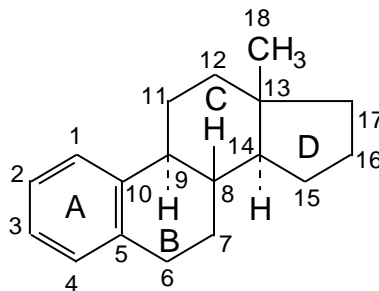
Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Анаболічний стероїд.

ЕСТРОГЕННІ ГОРМОНИ ТА ЇХ АНАЛОГИ

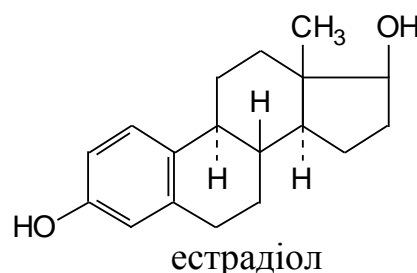
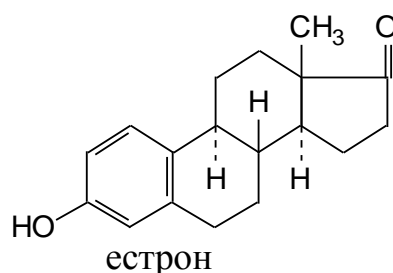
В основі структури естрогенних гормонів лежить вуглеводень естран:



Характерною особливістю естрогенів, яка відрізняє їх від решти стероїдних гормонів, є ароматичне кільце А. В положенні 3 обов'язково присутній фенольний гідроксил. Так само, як і феноболін, естрогени не мають метильної групи в положенні 10.

У положенні 17 обов'язково має бути кисенева функція – кетогрупа (естрон) або гідроксильна група (естрадіол, етинілестрадіол).

Природними гормонами цього ряду є:



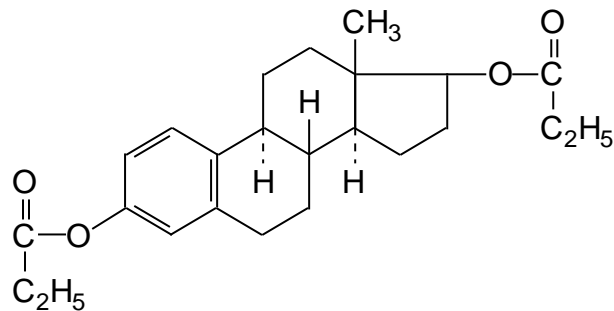
Естрадіол має приблизно вдвічі вищу активність, але швидко інактивується і виводиться з організму.

Ефіри естрадіолу (бензоат і дипропіонат) повільно всмоктуються, повільно виділяються і проявляють тривалий вплив на організм.

Етинілестрадіол, як і прегнін, має в положенні 17 етинільний радикал. Його введення приводить до значного посилення активності.

Окрім того, етинілестрадіол не руйнується в шлунково-кишковому тракті і ефективний при пероральному прийомі.

Естрадіолу дипропіонат (Oestradioli dipropionas) Estradiol dipropionate*



Естратрієн-1,3,5(10)-діолу-3,17β-дипропіонат

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично не розчинний у воді, важко розчинний у спирті і оліях.

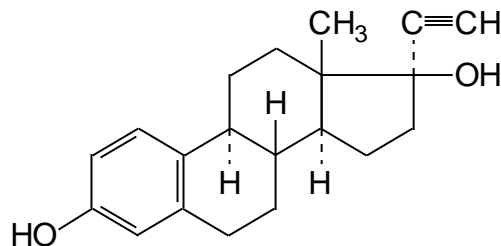
Ідентифікація. Підтверджують за ІЧ- і УФ-спектрами.

Після лужного гідролізу виділяють естрадіол, для якого визначають температуру плавлення.

Естрадіолу дипропіонат під дією кислоти сульфатної концентрованої гідролізується з утворенням кислоти пропіонової. Подальше нагрівання в присутності етанолу веде до утворення етилового ефіру кислоти пропіонової, який має характерний запах.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, зворотне титрування. Субстанцію гідролізують спиртовим розчином калію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти хлористоводневої за фенолфталеїном, $s = 1/2$.

Етинілестрадіол (Aethinyloestradiolum) Ethinylestradiol*



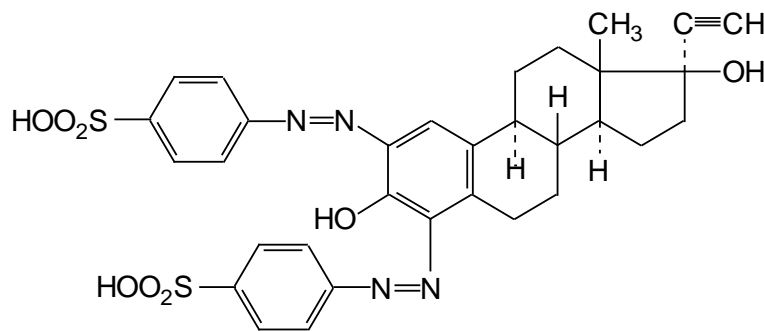
17α-Етинілестратрієн-1,3,5(10)-діол-3,17β

Властивості. Білий або крему вато-білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Практично не розчинний у воді, мало розчинний у розчинах лугів, розчинний в спирті, хлороформі, легко розчинний в ацетоні, діоксані та ефірі.

Ідентифікація. Якщо речовину розчинити в кислоті сірчаній концентрованій – з'являється оранжево-червоне забарвлення з жовто-зеленою флуоресценцією у відбитому світлі (стероїдний цикл). При додаванні розчину феруму (III) амонію сульфату і води розчин темніє і випадає червонувато-коричневий осад. Для ідентифікації використовують ІЧ- і УФ-спектрофотометрію, а також ТШХ.

Визначають температуру плавлення бензоату (фенольний гідроксил).

Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником (див. прегнин), або спектрофотометрія чи фотоколориметрія за утворенням у лужному середовищі біс діазосполуки при взаємодії з діазореактивом:



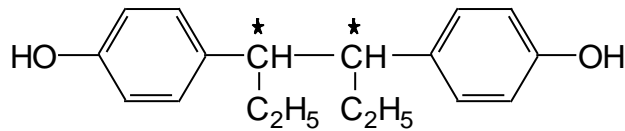
Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Естрогенний лікарський засіб. Уживають перорально. Входить до складу протизаплідних таблеток.

СИНТЕТИЧНІ СПОЛУКИ ЕСТРОГЕННОЇ ДІЇ

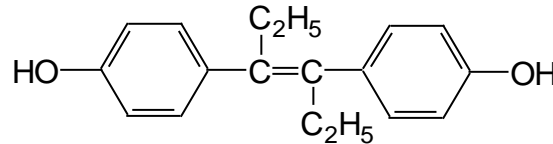
Речовини, які мають естрогенну активність, були виявлені не лише серед стероїдних, але і в ряду ароматичних сполук. Припускають, що естрогенна дія залежить від наявності ароматичних ядер у молекулі. Важлива роль належить гідроксильним і кетонним групам, які здатні утворювати водневі зв'язки і взаємодіяти в організмі з білками. Для проявлення естрогенної дії має значення відстань між функціональними групами. Встановлено, що відстань між гідроксильними групами (в положенні 3 і 17) у естрадіолу дорівнює 1,1 нм, у мезо-форми синестролу – 1,2 нм, у *транс*-ізомера діетилстильбестролу – 1,22 нм. Разом із тим *цис*-ізомер діетилстильбестролу, відстань між гідроксилами в якого складає 0,75 нм, фізіологічно неактивний.

Синестрол (Synoestrolum)



Мезо-3,4-ди-(*n*-оксифеніл)-гексан

Діетилстильбестрол (Diaethylstilboestrolum)



транс-3,4-Ди-(*n*-оксифеніл)-гексен-3

Властивості. Синтетичні естрогени (синестрол і діетилстильбестрол) – це білі кристалічні порошки (синестрол може мати жовтуватий відтінок) без запаху. Практично не розчинні або дуже мало розчинні у воді. Синестрол легко розчинний в етанолі, діетилстильбестрол мало розчинний у хлороформі.

Ідентифікація. 1. При взаємодії хлороформного розчину синестролу з кислотою сульфатною концентрованою (в присутності формаліну) шар хлороформу забарвлюється в вишнево-червоний колір (фенільні радикали). Розчин діетилстильбестролу в кислоті сірчаній концентрованій має оранжеве забарвлення, яке поступово зникає після розбавлення водою.

2. При додаванні бромної води до розчину синестролу в кислоті оцтовій льодяній виділяється осад жовтого кольору (див. кількісне визначення). Діетилстильбестрол з бромною водою в присутності рідкого фенолу при нагріванні утворює смарагдово-зелене забарвлення; після додавання декількох крупинок цукру і нагрівання забарвлення переходить у темно-блакитне, а потім коричнювато-вишневе.

3. Наявність фенольних гідроксилів у молекулах лікарських речовин можна виявити за допомогою феруму (III) хлориду. АНД рекомендує цю реакцію для ідентифікації діетилстильбестролу, спиртові розчини якого забарвлюються в зелений колір, що поступово переходить у жовтий.

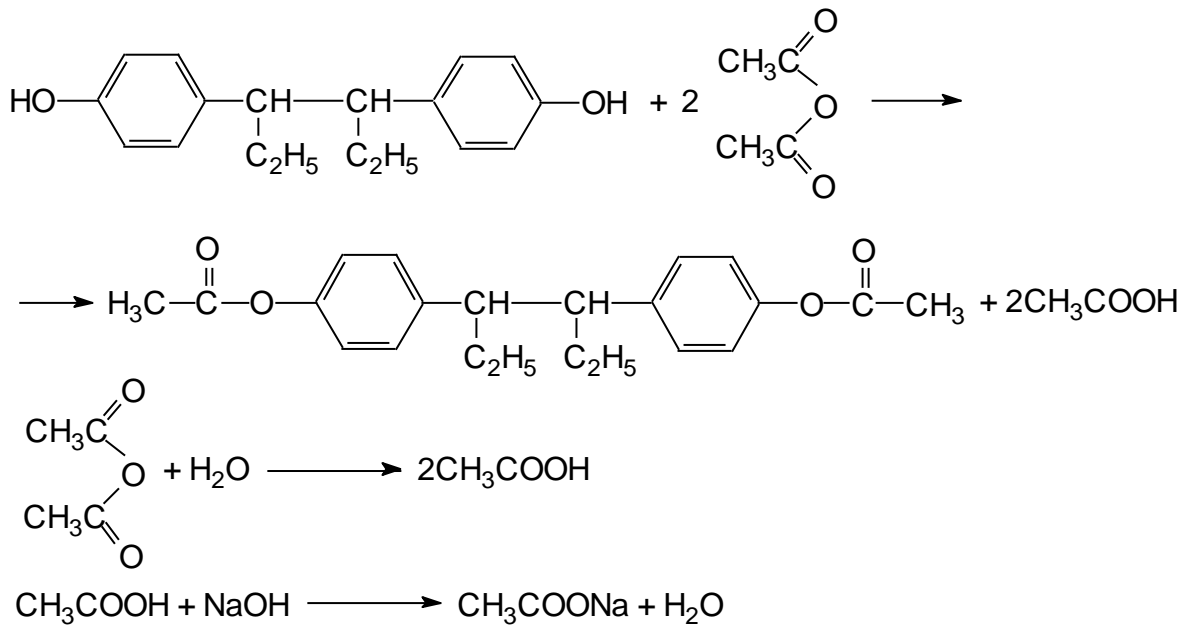
4. Для ідентифікації і кількісного визначення використовують УФ-спектрофотометрію.

5. Ідентифікувати і кількісно визначити синтетичні естрогени можна реакцією етерифікації. При взаємодії синестролу і діетилстильбестролу з оцтовим ангідридом чи бензоїлхлоридом утворюються діацетати (дибензоати), які мають характерну температуру плавлення.

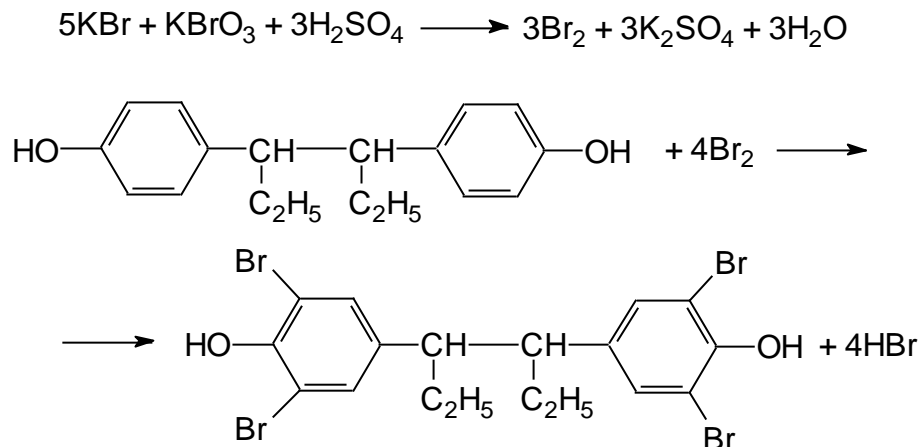
Кількісне визначення. 1. Метод ацетилювання. Ґрунтується на отриманні складних ефірів (діацетильних похідних) при нагріванні з оцтовим ангідридом у присутності піридину. Надлишок оцтового ангідриду перетворюють в кислоту оцтову і відтитрують суму кислоти розчином

натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$. Паралельно проводять контрольний дослід.

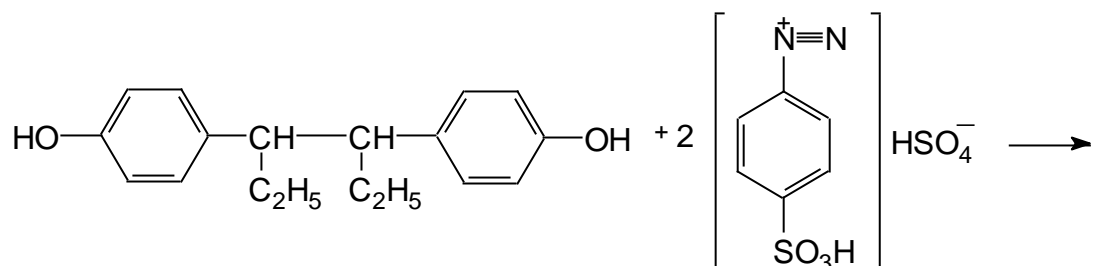
Хімізм цього процесу при визначенні синестролу:

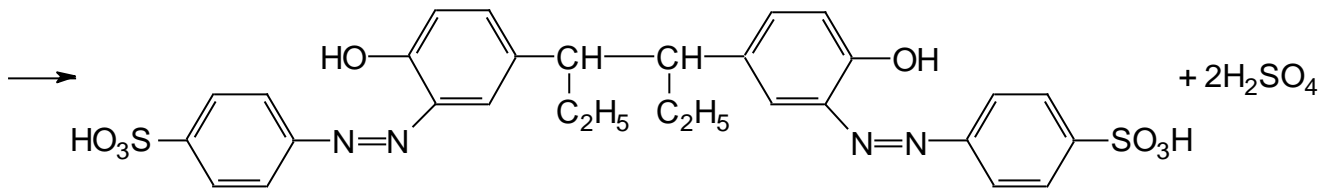


Аналогічний процес відбувається при визначенні діетилстильбестролу.
 2. Кількісне визначення синестролу в олійному розчині проводять після екстракції водним розчином натрію гідроксиду методом зворотної броматометрії з контрольним дослідом, $s = 4/3$:



3. Синестрол і діетилстильбестрол можна визначити фотометрично за реакцією азосполучення з діазотованою сульфаніловою кислотою:



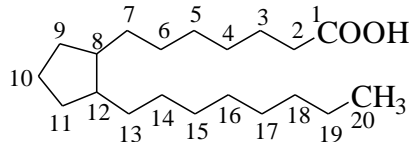


Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. За фармакологічною дією вони близькі до природних гормонів. При пероральному прийомі не руйнуються в шлунково-кишковому тракті, швидко всмоктуються. Призначають у вигляді таблеток по 2 мг і внутрішньом'язово у вигляді олійних розчинів 0,1 і 2-3%-вих концентрації (для лікування злоякісних новоутворень).

ПРОСТАГЛАНДИНИ

Простагландини – біологічно активні речовини, що містяться в різних органах і тканинах організму (крові, легенях, нирках, кишечнику, матці та ін.). Вони є своєрідними внутрішньоклітинними гормонами, які впливають на багато функцій організму. Простагландини – це безазотисті сполуки, в основі будови яких лежить протаноева кислота:



Подібно до вітамінів, простагландини поділяють на групи зі схожою хімічною структурою. Кожна з них має латинський індекс Е, F, А, В (скорочене написання ПГЕ, ПГF, ПГА, ПГВ).

Здобування. Методи добування можна поділити на три групи.

1. Екстракція з тваринних джерел (сім'яної рідини, тваринних тканин та ін.).
2. Біосинтез із попередників – поліненасичених жирних кислот у присутності відповідних ферментів.
3. Синтетичні методи добування простагландинів.

Властивості. Виділені у вигляді індивідуальних сполук простагландини – це білі кристалічні речовини, які добре розчиняються в органічних розчинниках. Для дослідження хімічної будови простагландинів використовують УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопію, мас-спектрометрію, рентгеноструктурний аналіз.

Ідентифікація. Для аналізу простагландинів широко використовують різноманітні види хроматографії: колонкову, паперову, тонкошарову, газорідинну (ГРХ) та ін. Особливо ефективно для кількісного аналізу поєднання ГРХ і мас-спектрометрії.

Для оцінки фізіологічної активності та вмісту простагландинів у тканинах застосовують біологічні методи, що ґрунтуються на їх здатності впливати на гладку мускулатуру (шлунка, кишечника, матки), кров'яний тиск та інші функції.

Застосування. Простагландини впливають на скорочувальну активність гладкої мускулатури, функції нервової і серцево-судинної систем,

кровообігу, підтримують тонус сечових шляхів і сечового міхура, проявляють бронхолітичну і бронхозвужуючу дію, беруть участь у процесах запалення. Простагландини E_1 і E_2 впливають на функцію бронхів; ПГЕ гальмує секрецію шлункового соку, групи ПГЕ і ПГФ викликають скорочення мускулатури матки; ПГА₁ і ПГА₂, діючи на судини, знижують артеріальний тиск.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: PIPER, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1–Х.: PIPER, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 2–Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. Доповнення 3–Харків: Державне підприємство „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
5. 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.
6. 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.
7. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement?2004/ Council of Europe? Strasbourg.