

Министерство Здравоохранения и социального развития РК
АО «Южно-Казахстанская Государственная фармацевтическая академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии

СРС

На тему: Анализ лекарственных средств кортико-
стероидов: дезоксикортикостерона ацетат, кортизона
ацетат, преднизон, преднизолон, синалар.

Подготовила: Касымова Д.
Группа: 305 «Б» ФР
Проверила: Махова Е.Г.

Шымкент, 2017 год.

План:

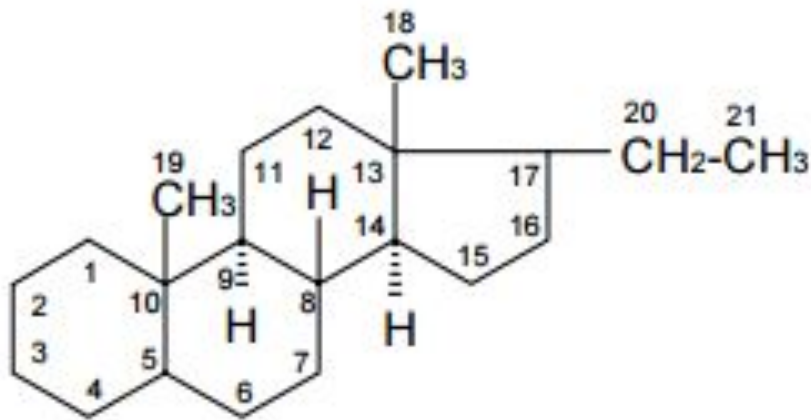
- Введение
- 1. Получение
- 2. Физические свойства
- 3. Химические свойства и методы анализа
 - 3.1. Стероидный цикл
 - 3.2. α -Кетольная группа
 - 3.3. Карбонильная группа в 3-м положении
 - 3.4. Сложно-эфирная группа
 - 3.5. Гидролитическое расщепление
 - 3.6. Доказательство ковалентно-связанного фтора
- 4. Методы качественного и количественного определения
- 5. Фторпроизводные преднизалона
- Заключение
- Список использованной литературы

Введение

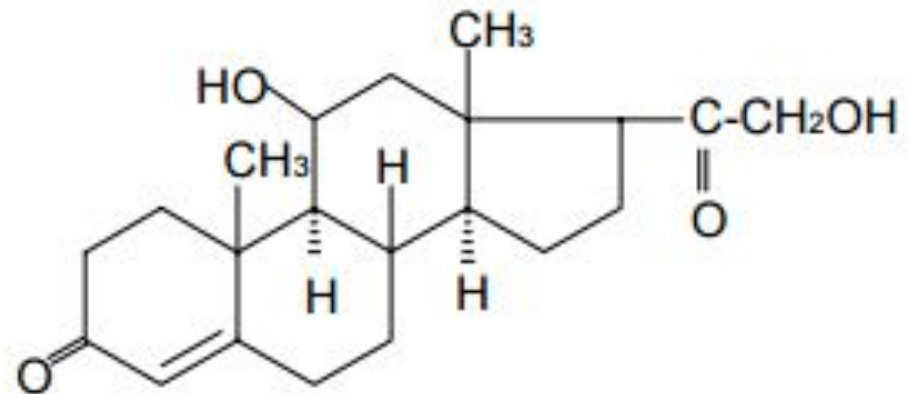
В 1563 году Бартоломео Евстахий, личный врач римского кардинала Делла Ровере, получивший благодаря своим связям разрешение на проведение вскрытий, впервые обнаружил орган, названный надпочечником. Теперь уже хорошо известно, что надпочечники являются важным элементом эндокринной системы и в их “недрах” производятся многие гормоны, необходимые для жизни человека и являющиеся как бы лекарствами внутри нас.

К таким гормонам относятся и **кортикостероиды** (от латинского *cortex*, кора + *стероиды*), которые вырабатываются корковым веществом надпочечников и содержат общий структурный элемент, характерный для стероидных соединений. По выраженности и направленности эффекта кортикостероиды подразделяют на **глюкокортикоиды** и **минералокортикоиды**. Основные глюкокортикоиды, синтезируемые в организме человека - **гидрокортизон** и **кортизон**, а минералокортикоид - **альдостерон**

Гормоны коркового слоя надпочечных желез (кортикостероиды) являются производными кортикостерона, структура которого включает стероидный цикл – **прегнан**

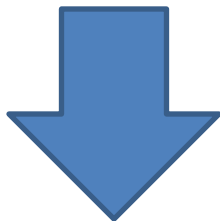


прегнан



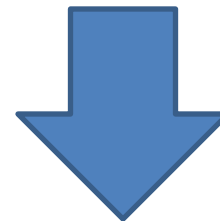
кортикостерон
(прегнен-4-диол-11,21-дион-3,20)

минералкортикостероиды



активно регулируют минеральный обмен и слабо влияют на углеводный и белковый обмен.

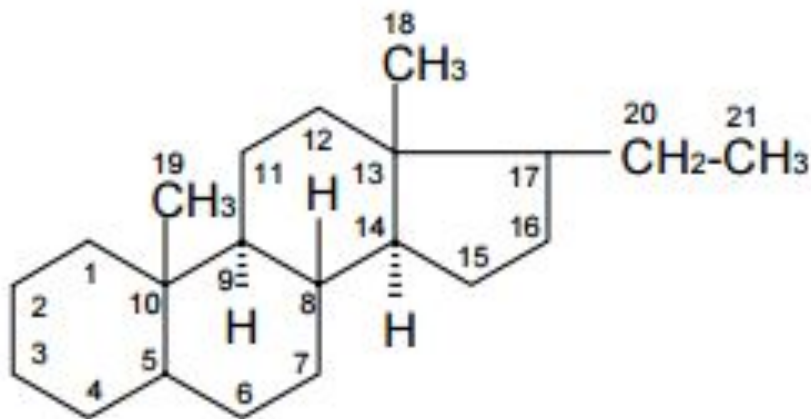
глюкокортикостероиды



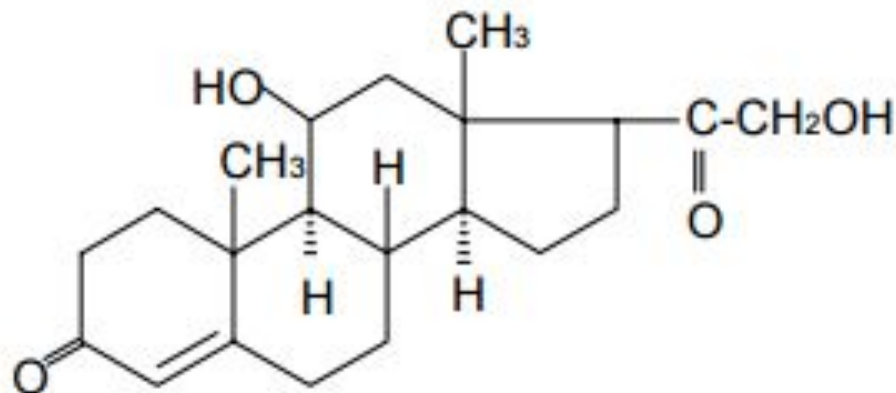
активно регулируют углеводный и белковый обмен и слабо влияют на минеральный.

Лекарственные средства – производные глюкокортикостероидов – по своей активности превосходят природные соединения, могут применяться внутрь и имеют меньше побочных реакций.

Фторирование в положении $C_{9\alpha}$ повышает минералокортикоидную активность и **C_{11} -гидрокси** (гидрокартизон) и **C_{11} -дезоксиде** (дезоксикортикостерон) соединений. Препараты фторпроизводные кортикостероидов особенно активны при местном применении, обладают выраженным противовоспалительным и антиаллергическим действием. Дексаметазон в 7 раз активнее преднизона и в 35 раз активнее кортизона.



прегнан



кортикостерон
(прегнен-4-диол 11,21-дион-3,20)

Получени

е:

Кортизон был выделен в 1936 г. из коры надпочечников одновременно Кендаллом и Винтерштейнером в США и Рейхштейном в Швейцарии. Трудность его синтеза состоит в том, что в природе отсутствуют доступные стероидные соединения, содержащие кетогруппу в положении 11. Ввести такую группу можно биохимическим окислением (с помощью грибков, дрожжей, актиномицетов и различных бактерий). Этот процесс позволяет вводить гидроксил в положения 9, 11, 14, 15, 16, 17, 21, причем в α - или β -конфигурации. Полный синтез кортизона был осуществлен в 1951 г. Вудвордом (США). Он включает около 30 стадий и ввиду сложности представляет только теоретический интерес.

В 1956 г. Н. Н. Суворовым с сотр. (ВНИХФИ) была показана возможность использования *соласодина* — аглюкона глюкоалкалоида из паслена птичьего (*Solanum aviculare*), сем. Пасленовых (Solanaceae) в качестве исходного продукта промышленного получения кортизона.

Схема его состоит из нескольких этапов:

- **выделения соласодина из растительного сырья;**
- **получения из него прегненолона, а затем прогестерона;**
- **микробиологического гидроксирования прогестерона до 11 α -оксипрогестерона;**
- **последовательного биохимического окисления 11 α -оксипрогестерона и микробиологического гидроксирования 11-дегидрокортикостерона до образования корти**

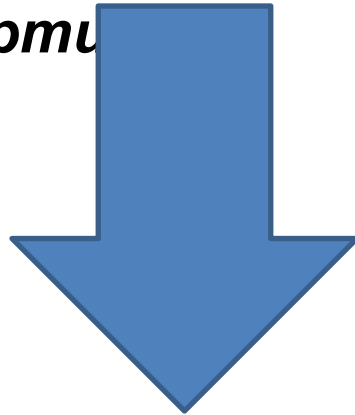
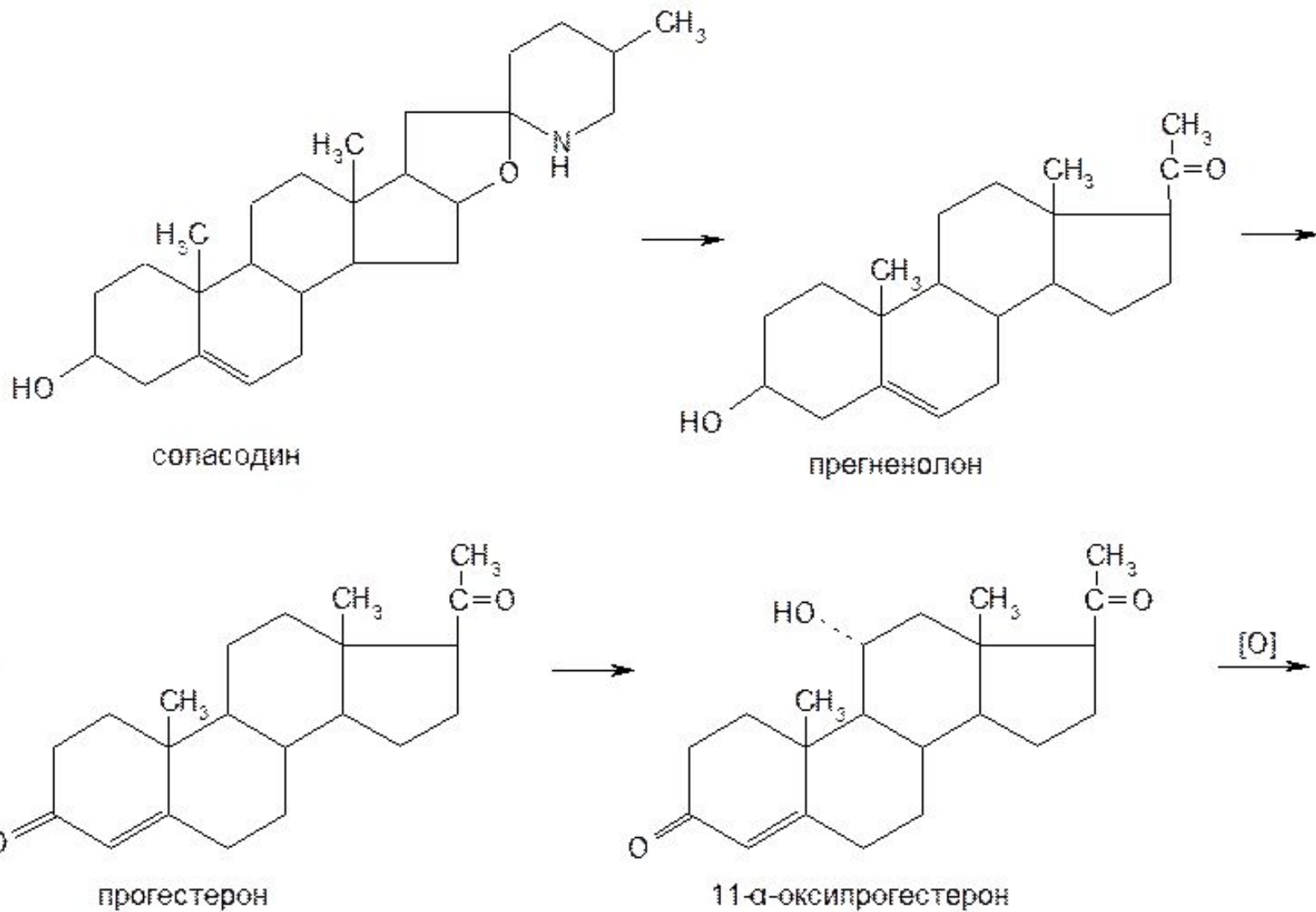
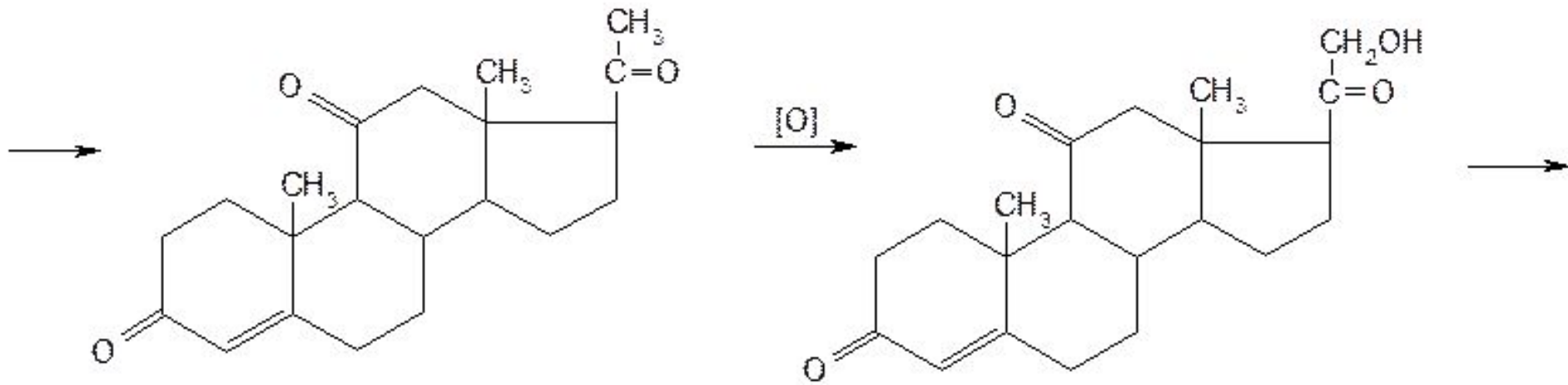
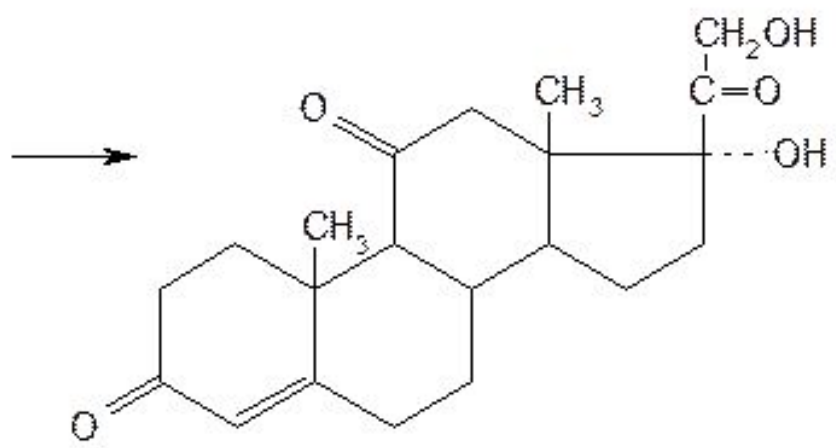


Схема синтеза кортизона из соласодина:






11-дегидрокортикостерон



кортизон

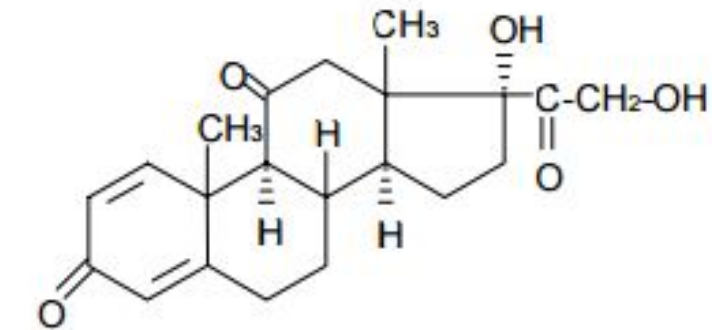
Физические свойства

Препараты гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов представляют собой белые кристаллические вещества, имеющие **желтоватый или кремовый** оттенок без запаха. Они **практически нерастворимы** в воде, **трудно или мало растворимы** в большинстве органических растворителей. Препараты кортикостероидов и их аналоги являются **правовращающими оптическими изомерами.** (см.табл.) 

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
<p><i>Desoxycorticosterone Acetate— дезоксикортикостерон а ацетат</i></p>	<p>21-ацетоксипрегн-4-ен-3,20-дион</p>	<p>Белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 155–160°C. Удельное вращение от +179 до +185° (1%-ный раствор в хлороформе)</p>
<p><i>Cortisone Acetate— кортизона ацетат</i></p>	<p>17а,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,11,20-триона 21-ацетат</p>	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 238–243°C (с разложением). Удельное вращение от +178 до +194° (0,5%-ный раствор в ацетоне)</p>

**Prednisolone—
преднизолон**

11b,17a,21-
тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-
дион



Прегнадиен-1,4-диол-17 α ,21-
трион- 3,11,20.

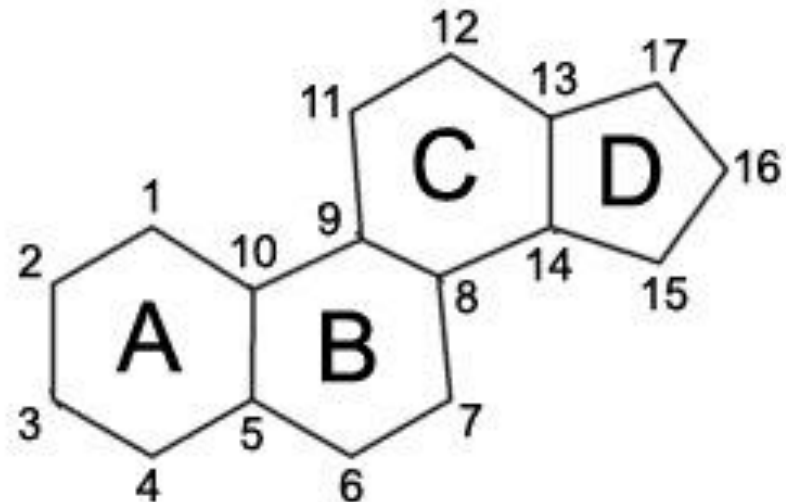
Белый или белый со
слабым желтоватым
оттенком
кристаллический
порошок. Т. пл. 227–232°C
(с разложением).
Удельное вращение от
+96 до +104° (1%-ный
раствор в диоксане) или
от +112 до +120° (1%-ный
раствор в этаноле)

***Prednisonum.*
*Преднизон.***

Белый или почти белый
кристаллический порошок
без запаха. Т. пл. 223-228 о
С (с разложением).
Удельное вращение от +
168 до + 176о (0.5 %
раствор в диоксане).

Химические свойства

Химические свойства кортикостероидов определяются наличием α,β -ненасыщенной кетонной группировки в кольце **A** и α -кетольной группировки в боковой цепи кольца **D**. Кетогруппа и гидроксил в положении 11 из-за стерических препятствий довольно инертны (не образуют гидразонов, семикарбазонов, не ацилируются).



1) *Стероидный цикл*

Вещества идентифицируются общегрупповой цветной реакцией с **концентрированной кислотой серной**. Реакция проводится с кристаллическими веществами, образуются окрашенные, а иногда и флуоресцирующие в УФ-свете, продукты.

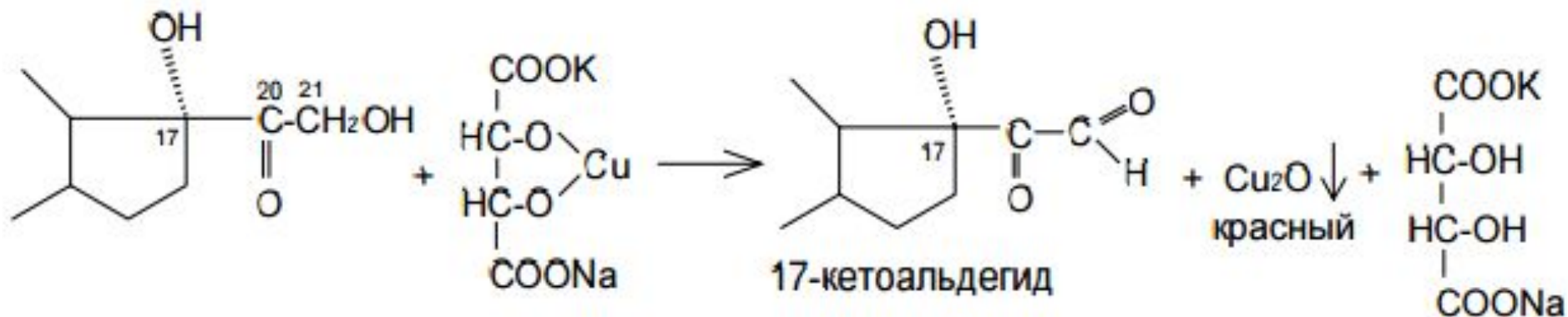
Лекарственное вещество	Окраска раствора	Флуоресценция
Дезоксикортона ацетат	Жёлтая (после добавления воды — фиолетовая) Красная (после нагревания до 80–90°C)	Зеленовато-желтая окраска с красной флуоресценцией (после добавления этанола)
Кортизона ацетат	Оранжевая (через 2 мин)	Желтая (через 5 мин в УФ-свете)
Гидрокортизон	Желтая, переходящая в красноватую (через 5 мин)	Желто-зеленая, переходящая в зеленую (после добавления воды)
Преднизолон	Зеленая, переходящая в красную	Отсутствует

2) α -Кетольная группа

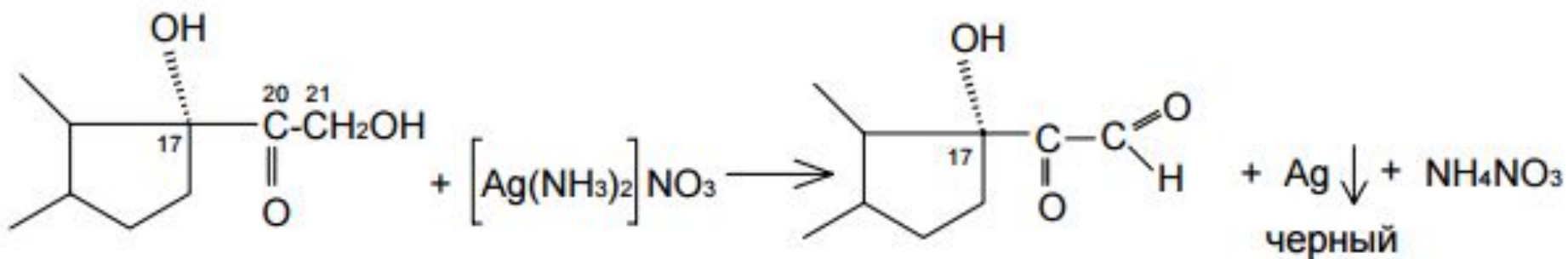
Все кортикостероиды, благодаря наличию α -кетольной (20-кето-21-гидрокси-)группы, обладают **восстановительными свойствами**

Кортикостероиды очень легко окисляются, причем под действием разной силы окислителей образуются различные продукты. В качестве таких окислителей могут быть использованы:

а) реактив Феллинга:

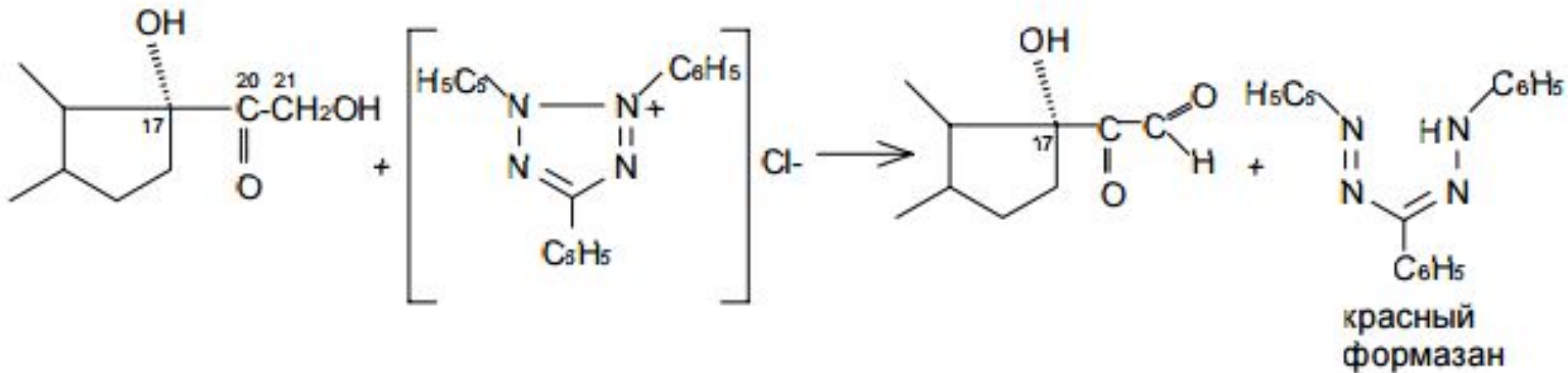


б) аммиачный раствор серебра нитрата:

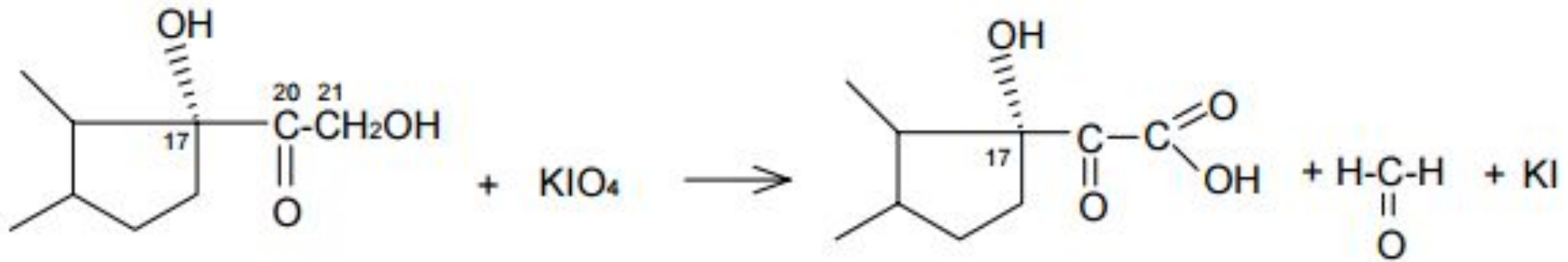


***в) раствор хлорида 2,3,5-трифенилтетразолия
(специфичная реакция Гёрёга).***

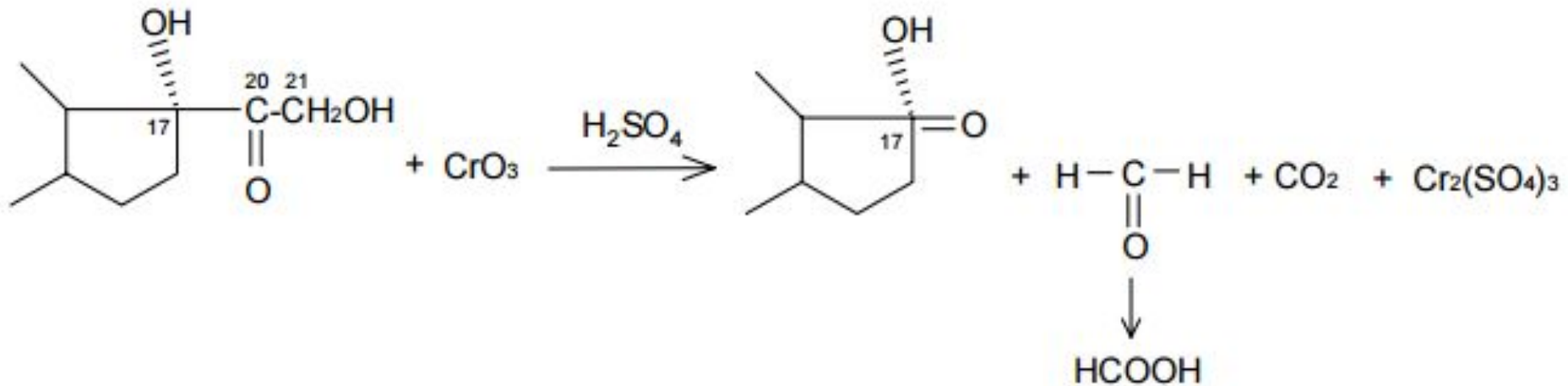
Соль тетразолия восстанавливается до красного формазана и происходит раскрытие цикла. Данную реакцию используют все зарубежные фармакопеи для количественного определения кортикостероидов (ФЭК при $\lambda_{\text{max}} = 590 \text{ нм}$):



Под действием перйодата калия, хлорной кислоты или фосфорномолибденовой кислоты образуется 17-карбоновая кислота, выделяется формальдегид, который можно связывать хромотроповой кислотой (получение **ауринового красителя фиолетового цвета**):

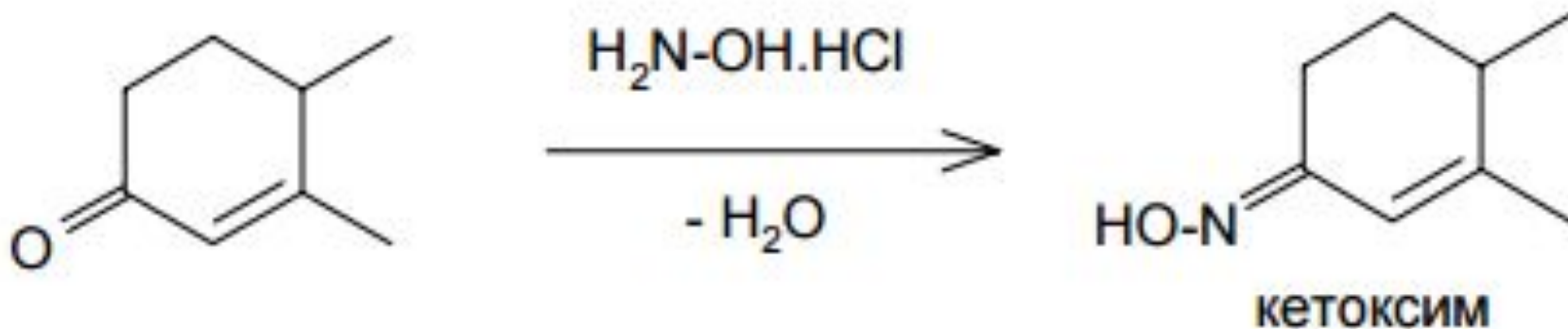


В жестких условиях, с сильными окислителями (хромовым ангидридом), происходит окисление кортикостероида до 17-кетостероида, декарбоксилирование и выделение **формальдегида**, который легко окисляется до **муравьиной КИСЛОТЫ**:



3) Карбонильная группа в 3-м положении

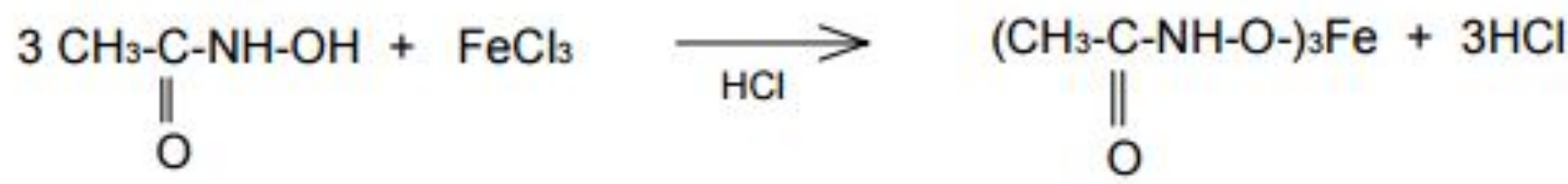
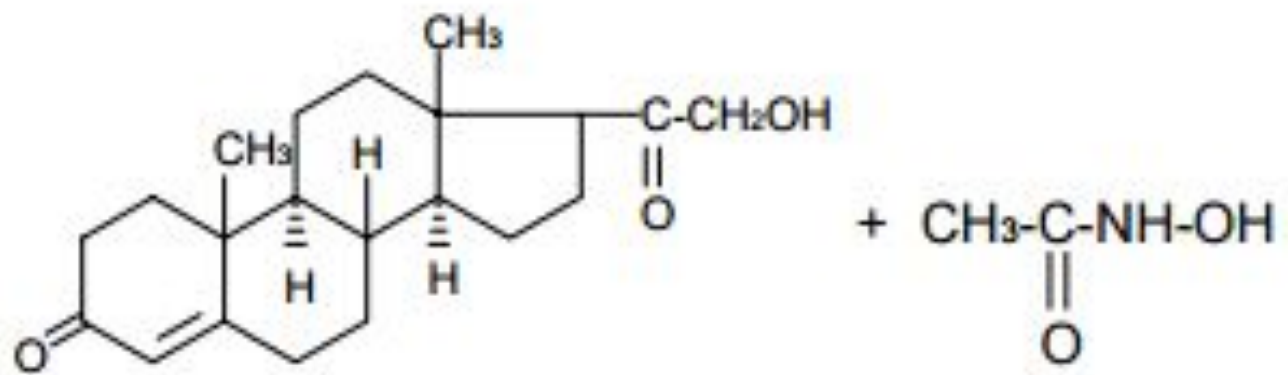
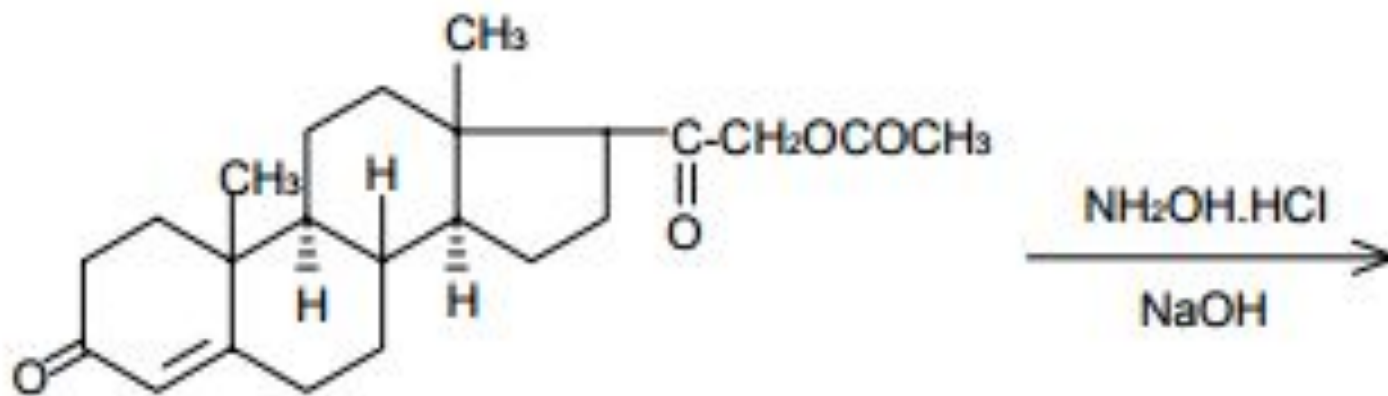
Реакции присоединения с элиминированием воды, которые приводят к образованию окрашенных продуктов или веществ, имеющих определенную температуру плавления. Эти реакции применяются для **подтверждения подлинности лекарственных веществ и их количественной оценки**:



4) Сложно-эфирная группа

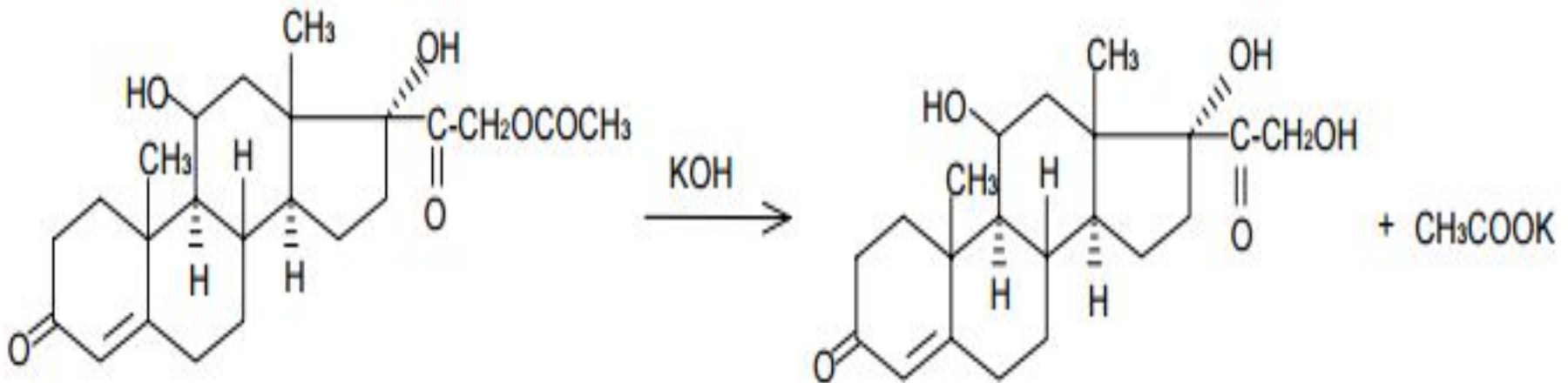
Для идентификации лекарственных средств, представляющих собой сложные эфиры, используется реакция получения ацетгидроксамовой кислоты (гидролиз сложно-эфирной связи в щелочной среде и взаимодействие с NH_2OH), которая затем с солями железа (III) образует соединения, окрашенные в красно-коричневый (дезоксикортикостерона ацетат) или темно-вишневый (кортизона ацетат) цвет:

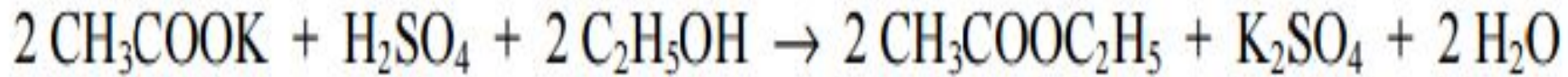




5) Гидролитическое расщепление

Ацетильную группу можно обнаружить после гидролиза ацетатов в спиртовом растворе гидроксида калия. Последующее прибавление конц. H_2SO_4 приводит к образованию этилацетата, имеющего характерный запах. Эта реакция рекомендована для испытания на подлинность гидрокортизона ацетата:



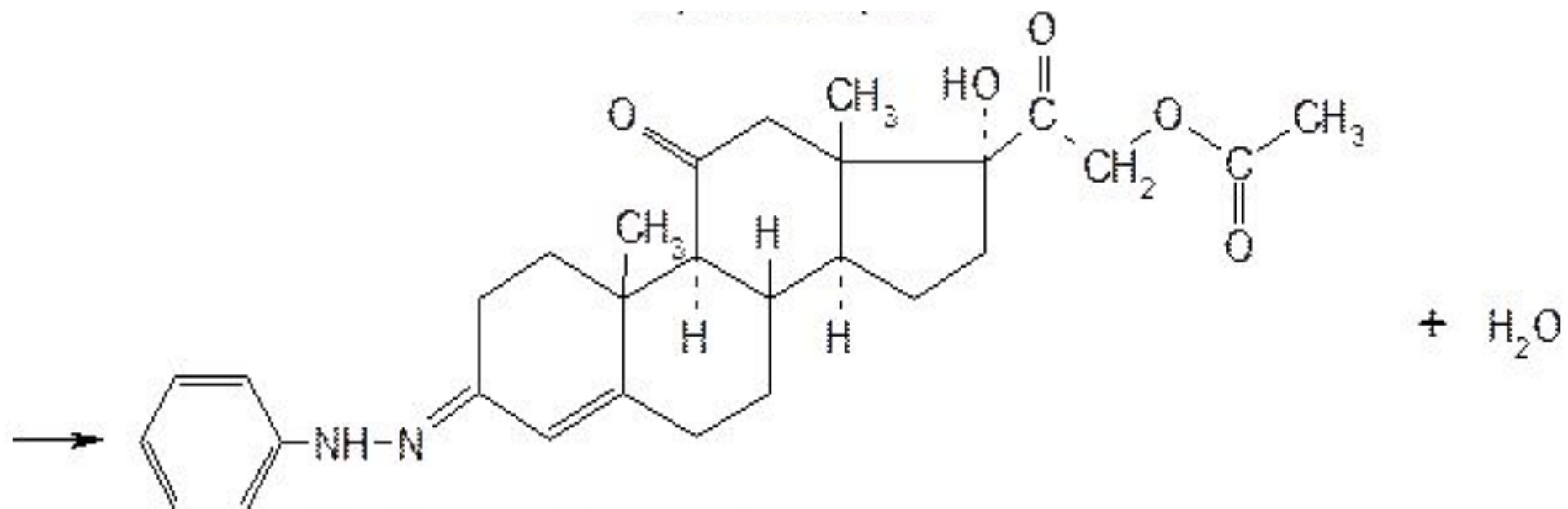


б) Доказательство ковалентно-связанного фтора

Во фторсодержащих лекарственных средствах (дексаметазоне и др.) фтор доказывается после минерализации (сжигание в колбе с кислородом) по реакции с цирконий ализариновым комплексом.

При нагревании на водяной бане спиртовых растворов лекарственных веществ с раствором *фенилгидразина* появляется *желтое окрашивание*. Реакция обусловлена образованием фенилгидразона (с кетонной группой в положении 3) и на примере кортизона ацетата происходит по схеме:





фенилгидразон кортизона ацетата

Количественный и качественный анализ

Для качественного и количественного анализа кортикостероидов и их аналогов используют спектрофотометрию в УФ-области. Расчёт содержания лекарственного вещества выполняют по удельному показателю поглощения или (преднизолон) по оптической плотности ГСО.

Условия спектрофотометрического определения

Кортикостероидов Лекарственное вещество	Растворитель	Максимум поглощения, нм	Удельный показатель поглощения
<i>Дезокискортон ацетат</i>	Этанол	241	430–450
<i>Кортизона ацетат</i>	Этанол	238	390
<i>Гидрокортизона ацетат</i>	Этанол	241	395
<i>Преднизолон</i>	Метанол	242	400–430

Чистота.

Из примесных соединений во всех препаратах этой группы определяются посторонние стероиды. Используется ВЭЖХ или ТСХ.

Хранение.

Лекарственные препараты кортикостероидов хранят по списку Б, в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света.

Подлинность и Примеси:

Для установления подлинности и проведения испытаний на посторонние примеси ФС рекомендована также ИК-спектроскопия и метод ТСХ. Так, для испытания подлинности преднизолона рекомендовано снимать ИК-спектр в вазелиновом масле в области от 3 700 до 400 см⁻¹ и сравнивать его с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

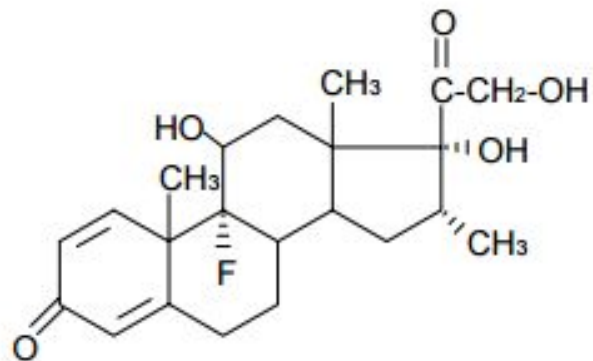
- **Методом ТСХ:**
- на пластинках Силуфол УФ-254 или Сорбфил устанавливают во всех лекарственных веществах наличие примесей посторонних стероидов. На пластинку помимо испытуемого раствора наносят стандартные образцы различных количеств стероидов, примеси которых обнаруживают. В состав подвижной фазы входят метиленхлорид, метанол, хлороформ, вода в различных соотношениях. Обнаружение пятен проводят в УФ-свете с длиной волны 254 и 365 нм. Проявителем может также служить фосфорномолибденовая кислота. Суммарное содержание примесей не должно превышать 2-4%.

Метод ВЭЖХ:

Микроколоночную ВЭЖХ применяют для идентификации и испытаний на чистоту ряда кортикостероидов: *дезоксикортон ацетата, кортизона ацетата, преднизона ацетата и преднизолона.* Для анализа используют отечественный прибор "Миллихром" с УФ-детектором при 238 нм. Количественное содержание примесей устанавливают методом внутренней нормализации. Метод ВЭЖХ в прямофазном и обращённофазном вариантах использован для количественного определения гидрокортизона ацетата и преднизолона в мазях. Для анализа на прямой фазе используют смесь хлороформ-метанол (93:3), на обратной — метанол.

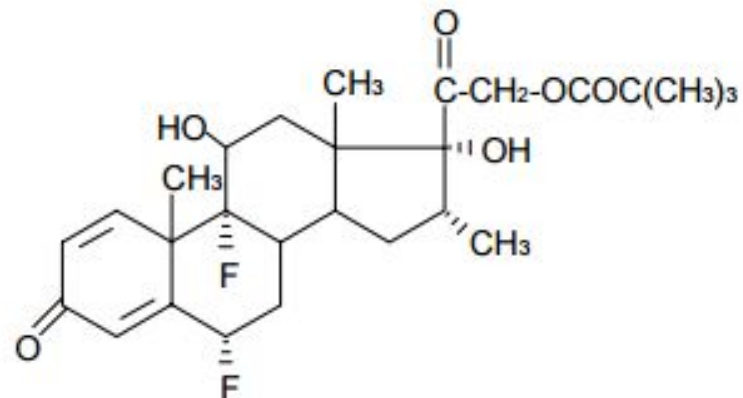
Фторпроизводные преднизалона

В результате исследования влияния галогенов, введенных в молекулу кортикостероидов, на их фармакологическую активность были синтезированы ***моно- и дифторпроизводные преднизалона***. Они содержат в положении 9 один атом фтора — *дексаметазон (Dexamethasone)*, *триамцинолон (Triamcinolone)* или в положениях 6 и 9 два атома фтора — *флюметазона пивалат (Flumethasone Pivalate)* и *флюоцинолона ацетонид (Fluocinolone Acetonide)*:



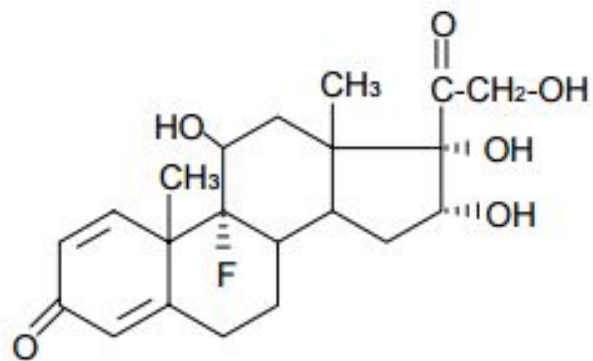
Дексаметазон

16 α -метил-9 α -фторпреднизолон



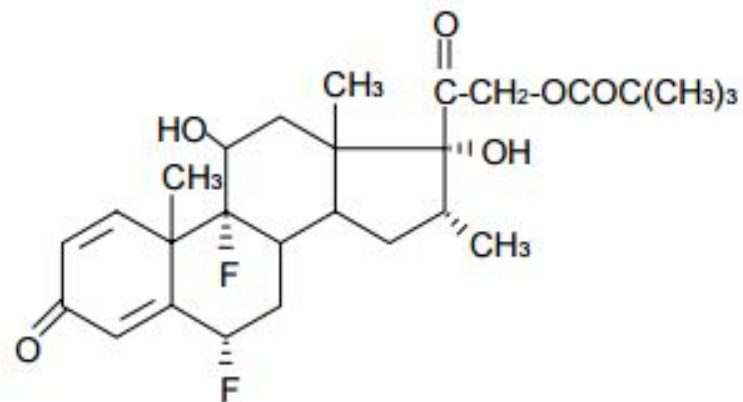
Флюметазона пивалат

6 α ,9 α -дифтор-16 α -метилпреднизолон-21-триметилацетат



Триамцинолон

9 α -фтор-16 α -оксипреднизолон



Флюоцинолона ацетонид

6 α ,9 α -дифтор-16 α -оксипреднизолон-16,17-ацетонид

Фторпроизводные преднизолона

Фторпроизводные преднизолона отличаются более активным противовоспалительным, антиаллергическим действием. Они высокоэффективны при местном применении. *Дексаметазон* в 7 раз активнее преднизона и в 35 раз активнее *кортизона*. Дексаметазон назначают внутрь до 0.002-0.003 г, а триамцинолон до 0.01 – 0.02 г в сутки. Флуметазона пивалат и флюоцинолона ацетонид применяют в виде 0.02-0.025%-ных мазей, кремов, эмульсий.

- Введение атома фтора в положение 9a осуществляют действием фтороводорода, а образование двойной связи в положения 1-2 — микробиологическим путём.
- По *физическим свойствам* указанные лекарственные вещества сходны с рассмотренными кортикостероидами. В основе способов их испытаний на подлинность, чистоту и количественного определения лежат методы ***ИК- и УФ-спектрофотометрии, ТСХ, ВЭЖХ.***

Заключение

Кортикостероиды – это высокоэффективные лекарственные препараты, которые используются для лечения многих воспалительных и аллергических заболеваний. При артритах кортикостероиды назначают для борьбы с воспалением, которое вызывает боль, отечность и чувство жара в суставах.

Список использованной

литературы:

1. Фармацевтическая химия: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 640 с
2. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / Беликов В. Г. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : МЕД пресс-информ , 2007 . - 622 с.
3. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник для вузов / Г.В. Раменская. - М.:Бином, 2015. - 472 с.
4. Беликов В. Г. - 3-е изд., перераб. и доп. - Пятигорск : Пятигор. гос. фарм. акад., 2003 . - 713 с.: ил. . - Библиогр.: с. 708-709.
5. Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия: учебник / Глущенко Н. Н., Плетнева Т. В., Попков В. А.; под ред. Т. В