

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАНА**



**Южно-Казахстанская
государственная
фармацевтическая академия
Кафедра фармацевтической и
токсикологической химии**

СРС

***Производные фторхинолонов (ломефлоксацин,
офлоксацин, ципрофлоксацин) и хиназолина (празозин).
Требования к качеству, методы анализа.***

Выполнила:
Группа:
Приняла:

Шымкент 2015

ПЛАН

Введение

Методы получения

**Требования к качеству и методы
анализа**

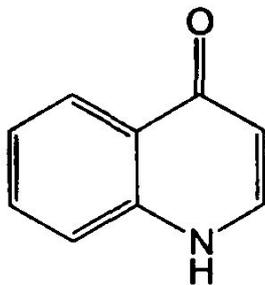
Заключение

Литература

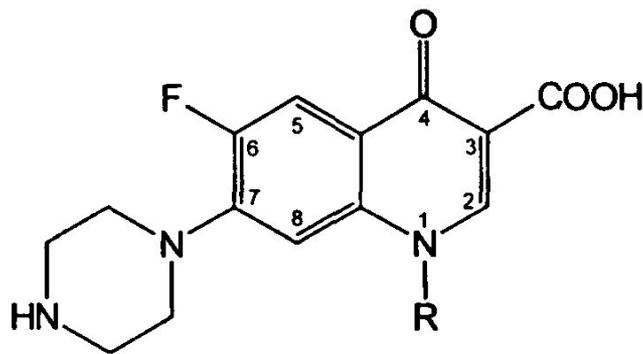


ВВЕДЕНИЕ

Высокая антибактериальная активность производных 8-оксихинолина побудила ученых к проведению исследований в ряду хинолона-4. Среди них были найдены соединения с широким спектром антибактериального действия. Особенно активными оказались фторхинолоны – кислоты, содержащие в положении 7 хинолонового ядра свободный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 – атом фтора:



хинолон-4



фторхинолоны



Создание в 80-х годах 20 века фторхинолонов – высокоэффективных синтетических антибактериальных средств, равных по своей активности современным антибиотикам – явилось крупным достижением. Равным ему можно считать создание сульфаниламидов. Фторхинолоны обладают особым механизмом действия, они ингибируют содержащийся в бактериальных клетках фермент (ДНК-гидразу) и эффективны в тех случаях, когда возбудители устойчивы к другим антибактериальным лекарственным веществам.

Производные хинолона-4 делят на четыре поколения:

•I поколения

- Нефторированные хинолоны: налидиксовую, оксолиновую и пипемидиновую кислоты. Они потеряли свое значение после создания, имеющих значительные преимущества перед ними.

•II поколения

- Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, у которых спектр активности значительно шире.

•III поколения

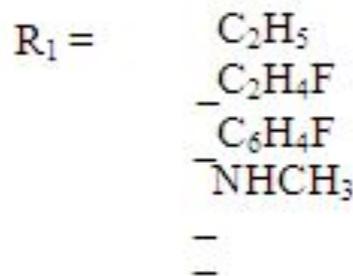
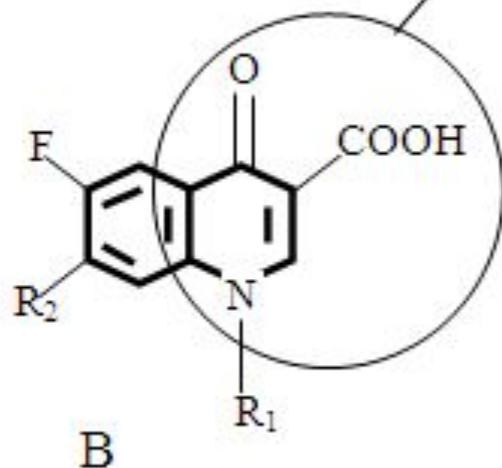
- Левифлоксацин

•IV поколения

- Моксифлоксацин

В настоящее время широкое применение в медицине получили препараты 3-го поколения – такие, как **офлоксацин, норфлоксацин, цифрофлоксацин** (ципробай) и др., называемые фторхинолонами с общей структурной формулой:

Фармакофорная группа хинолонов 1-3-го поколения, обеспечивающая ингибирование ВИРУСНОЙ ДНК-гиразы



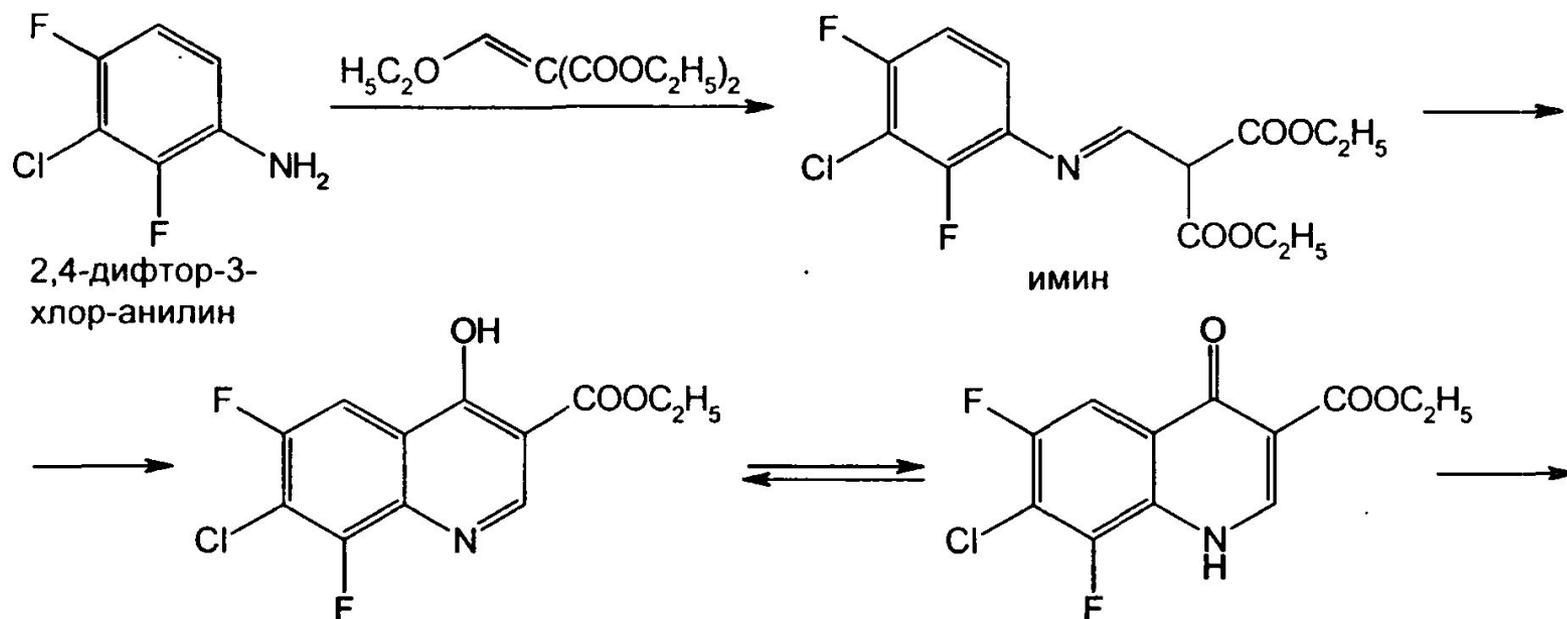
-Δ
Повышение
активности

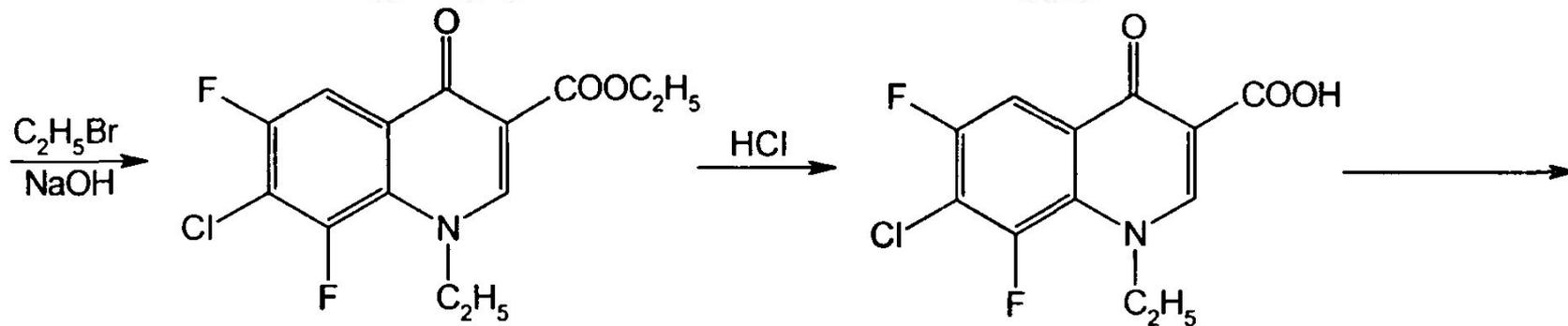
ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ ХИНОЛОНОВ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Фармакологическая активность производных 4-хинолона обусловлена следующими факторами:

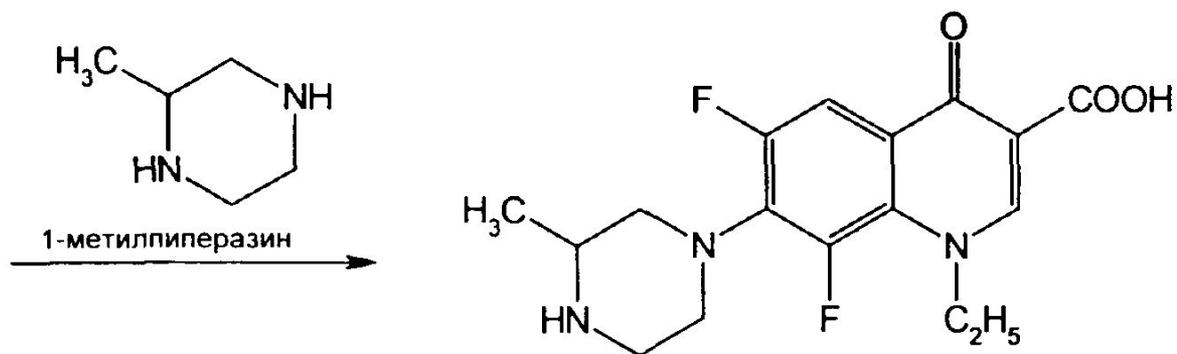
- введение атомов галогенов (фтора) расширяет спектр антимикробного действия;
- пиперазиновый или N-метилпиперазиновый циклы повышают антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов и облигатных анаэробов, придают ЛС липофильные свойства;
- оксазиновое кольцо повышает устойчивость к метаболизму, уменьшает токсичность, придает соединениям гидрофильные свойства;
- сочетание оксазина с N-метилпиперазином обеспечивает амфотерность, улучшает всасывание и распределение в тканях и различных очагах инфекции;
- наличие в молекулах ЛС фармакологически активной группы, обуславливающей ингибирование вирусной ДНК-гиразы;

Исходными продуктами синтеза ломефлоксацина являются тригалогенанилин и этоксиметиленмалонат. При их конденсации образуется имин, который циклизуют в смеси таутомерных хинолинов. Затем последовательно алкилируют (бромэтилом) хинолин, гидролизуют эфирную группу и замещают атом хлора метилпиперазиновым радикалом:



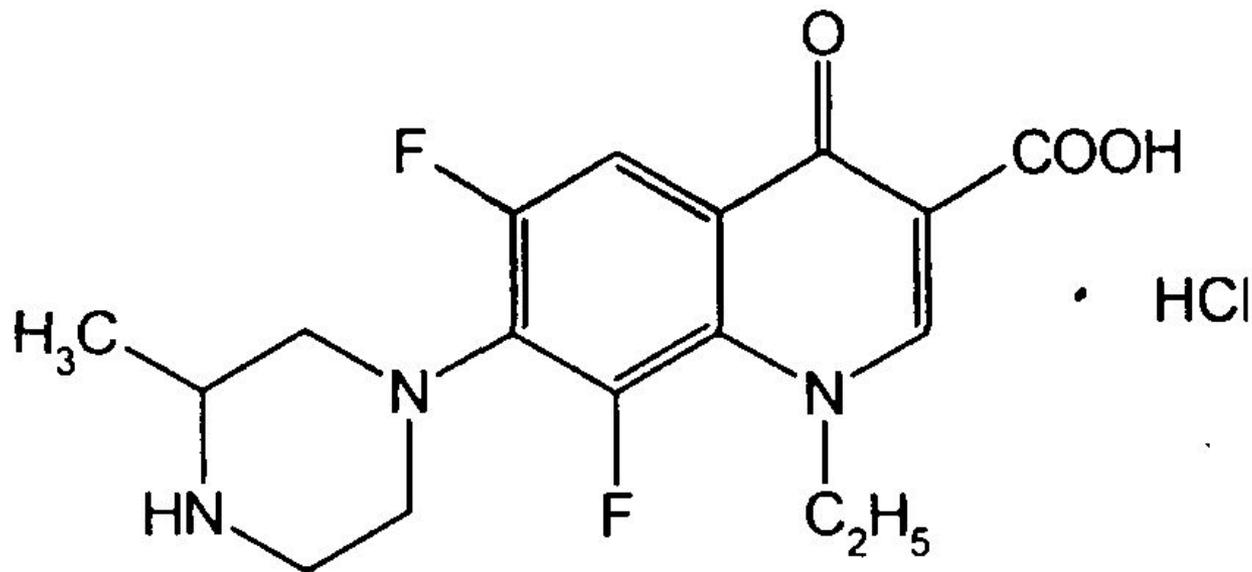


1-этил-6,8-дифтор-7-хлор-
1,4-дигидро-4-оксохинолин-
карбоновая кислота



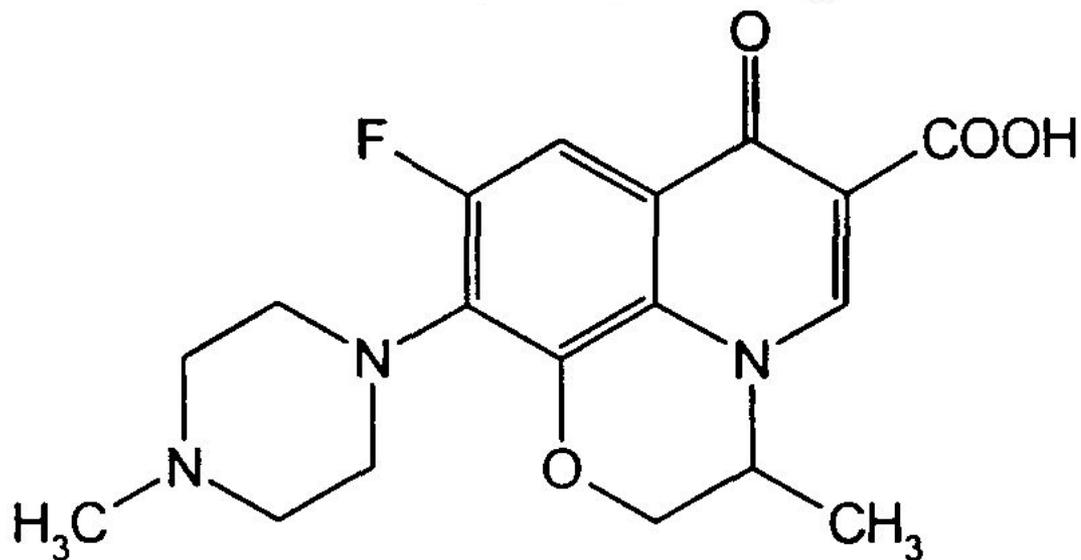
лемефлоксацин

Lomefloxacinum



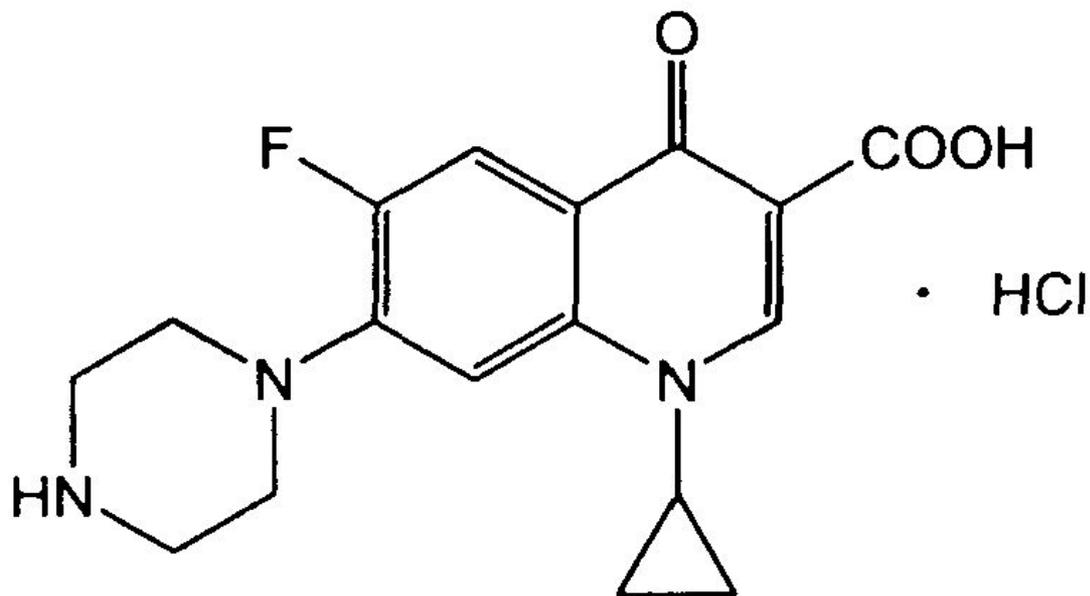
1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-
7-(3-метил-1-пиперазинил)-
4-оксохинолинкарбоновая кислота

Ofloxacinum



9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо(1,2,3-d,e)-1,4-бензоксазинкарбоновая кислота

Ciprofloxacinum



1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты гидрохлорид

Физические свойства

• **Lomefloxacinum**

• **Ofloxacinum**

• **Ciprofloxacinum**

Белые с желтоватым, кремоватым оттенком кристаллические порошки, без запаха

Мало (лomeфлoксaцинa гидpoхлopид), умеренно (ципрoфлoксaцинa гидpoхлopид) рaствopимы или пpaктически нeрaствopимы (oфлoксaцин) в вoдe, мaлo или oчень мaлo – в мeтaнoлe, пpaктически нeрaствopимы в этaнoлe, уксуснoй кислoтe, aцeтoнитрилe, хлoрoфoрмe.

Подлинность



ИК- и УФ-спектроскопия
ВЭЖХ
ТСХ

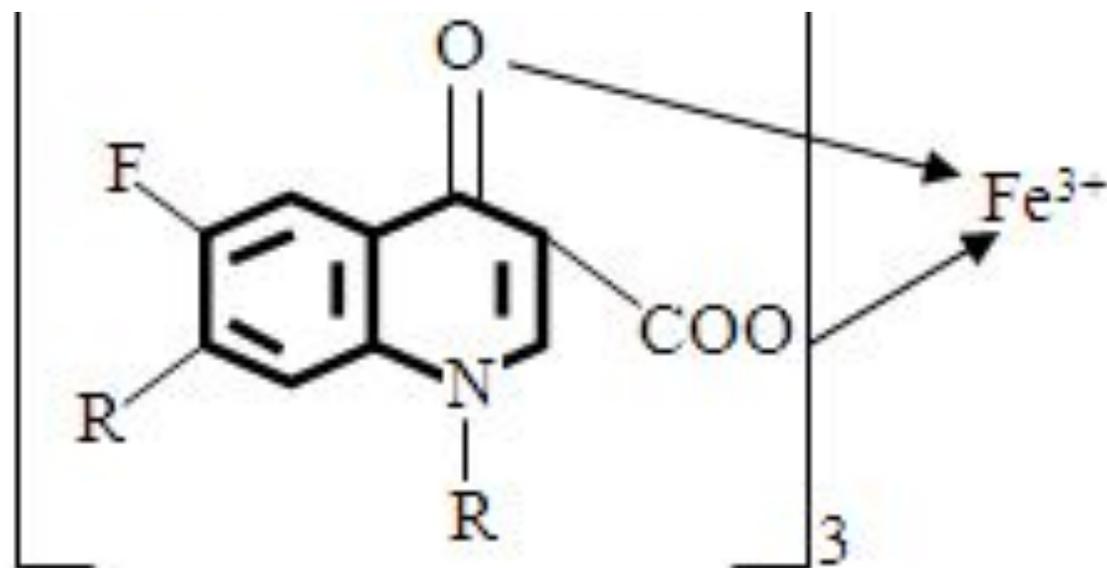
ИК-спектры снимают после прессования в таблетках с бромидом калия. УФ-спектры растворов фторхинолонов в воде, метаноле и этаноле имеют четко выраженные максимумы поглощения в диапазоне от 270 до 300 нм.

УФ-спектр водного раствора ципрофлоксацина гидрохлорида имеет максимум при 313 и 279 нм.

Подлинность ципрофлоксацина гидрохлорида подтверждают методом ТСХ на пластинках Сорбфил по идентичности значений R_f основного пятна у испытуемого и стандартного растворов. Используют подвижную фазу, состоящую из метиленхлорида-метанола-раствора аммиака-ацетонитрила (4:4:2:1). Пластинку просматривают при коротких и длинных волнах УФ-света. Для гидрохлоридов ципрофлоксацина и ломефлоксацина выполняют испытания на наличие хлорид-ионов.

Органически связанный фтор определяют после минерализации в виде фторида по реакции с раствором хлорида кальция (появляется белый осадок фторида кальция – CaF_2).

Препараты группы 4-хинолона образуют хелатные комплексы с ионами Fe^{3+} темно-красного цвета:



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Неводное титрование - офлоксацин

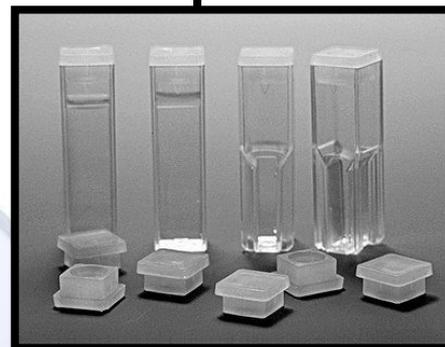
Титрант: 0,1М HCl

Т.экв: потенциометричес

2. СФ

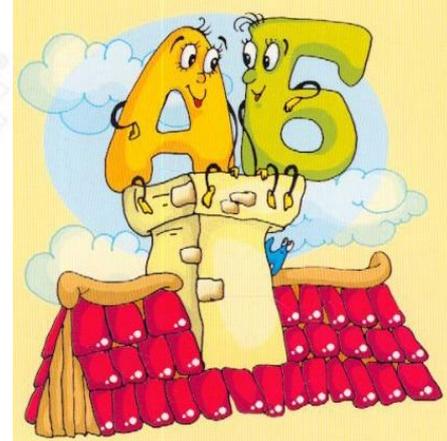
3. ФЭК

4. ВЭЖХ





Хранение



Б

По списку Б:

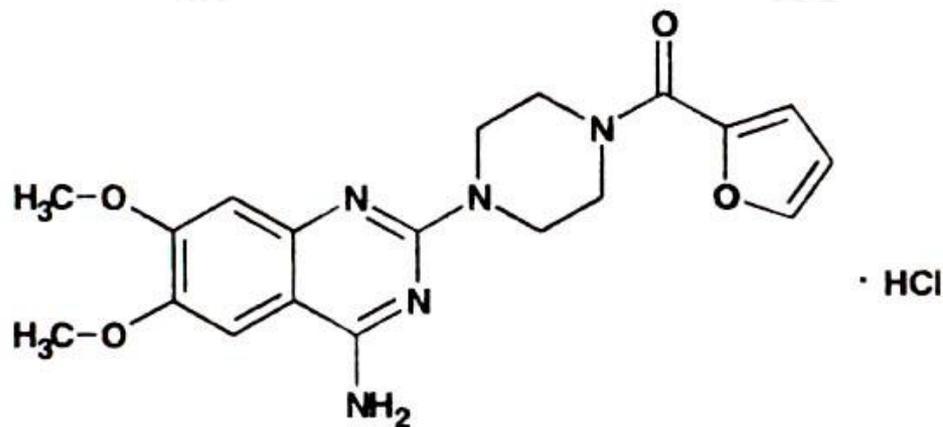
в хорошо укупоренной таре,
предохраняющей от
действия света и влаги.

Защищать от высоких
температур!

Производные хиназолина

Адреноблокатором, действующим избирательно на постсинаптические α_1 -адренорецепторы, является лекарственное вещество празозин. Его химическая структура включает гетероциклическую систему хиназолин и два гетероцикла: пиперазин и фуран:

Prazosinum



2-(4-фуроилпиперазил)-4-амино-6,7-диметоксихиназолина гидрохлорид

Физические, химические свойства и методы анализа

Празозин – кристаллическое вещество белого или с кремоватым оттенком цвета, практически нерастворимое в воде, ацетоне и хлороформе, очень мало растворимое в этаноле, метаноле и диметилформамиде.

Подлинность празозина подтверждают с помощью ИК- и УФ- спектров, которые измеряют после обработки метанолом, удаления растворителя и высушивания под вакуумом при 130°C. ИК-спектр полученного остатка снимают в области 3700-600см⁻¹ после прессования в таблетках с бромидом калия. Он должен иметь полное совпадение полос поглощения со спектром, прилагаемым к ФС. УФ-спектры метанольных растворов празозина различной концентрации (после добавления 1 М раствора хлороводородной кислоты) снимают в области 300-600 нм и в области 230-300 нм. Они должны иметь максимум светопоглощения при длинах волн 328, 342 и при 247 нм соответственно.

После отделения основания празозина действием раствора гидроксида натрия в фильтрате обнаруживают хлорид-ионы.

Посторонние примеси определяют методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254. Хроматографируют, используя систему растворителей этилацетат-диэтиламин (95:5), затем сравнивают с хроматограммой свидетеля.

Количественное определение проводят методом неводного титрования, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту, в присутствии ацетата ртути. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты с индикатором кристаллическим фиолетовым. По фармакопее США для количественного определения используют метод ВЭЖХ (раствор празозина в метаноле). Подвижной фазой служит система растворителей метанол-вода-ледяная уксусная кислота-диэтиламин (70:30:1:0,02). Детектируют при длине волны 254 нм.

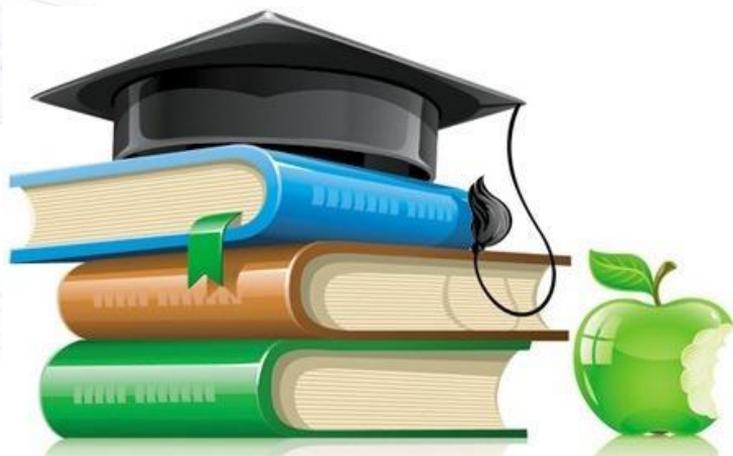
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение

Фторхинолоны оказывают активное антибактериальное действие на аэробные бактерии. Назначают их при инфекциях мочевых и дыхательных путей, брюшной полости, кожи, мягких тканей и др. Поскольку фторхинолоны быстро всасываются из ЖКТ, они эффективны при приеме внутрь.

Празозин оказывает гипотензивный эффект, а также артерио- и венорасширяющее действие. Назначают его при различных формах артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности внутрь в виде таблеток по 0,0005-0,001-0,002 г.

Список использованной литературы



1. Arzamastsev AP Pharmaceutical Chemistry: Manual, 3rd ed., M.-Ispr.i: GEOTAR Media.-2006-640.
2. Analysis of medicinal mixtures / Arzamastsev AP Pechennikov VM Rodionova GM and OE M .: Company Sputnik + .- 2000.-275 with.
3. VG Belikov Pharmaceutical Chemistry. In the 2-h: Manual, 4th ed., Rev. and Sub-M .: MEDpress-inform.-2007.-624s.
- 4.http:
[//www.syntone.ru/library/books/content/3208.](http://www.syntone.ru/library/books/content/3208)



Спасибо за внимание!