

**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»**

Производные бис-(β -хлорэтил)- амина, препараты для лечения онкозаболеваний

Кучеренко Л.И., 2016

Анализ качества лекарственных средств органической природы из группы галогенпроизводных углеводов жирного ряда; спиртов; фенолов; альдегидов; ароматических и алифатических аминов; алифатических, ароматических карбоновых кислот и бензосульфокислот; производных пяти - и шестичленных гетероциклов

Конкретные цели:

- Предложить и объяснить физические и физико-химические методы анализа органических лекарственных веществ.
- Усвоить свойства лекарственных средств алифатической структуры (галогенпроизводные алифатических углеводов, производные спиртов и альдегидов, карбоновых кислот и их солей, аминокислот, простых и сложных эфиров, ароматических соединений).
- Предложить методы получения лекарственных средств алифатической структуры.
- Предложить методы получения лекарственных средств ароматической структуры.
- Предложить методы получения лекарственных средств гетероциклической структуры.

Анализ качества лекарственных средств органической природы из группы галогенпроизводных углеводородов жирного ряда; спиртов; фенолов; альдегидов; ароматических и алифатических аминов; алифатических, ароматических карбоновых кислот и бензосульфокислот; производных пяти - и шестичленных гетероциклов

Конкретные цели:

- Объяснять особенности методов анализа лекарственных средств алифатической, ароматической и гетероциклической структуры.
- Использовать химические методы анализа органических лекарственных средств алифатической, ароматической и гетероциклической структуры, оценить качество исследуемых субстанций.
- Объяснять особенности хранения лекарственных средств алифатической структуры (галогенпроизводные алифатических углеводородов, производные спиртов и альдегидов, карбоновых кислот и их солей, аминокислот, простых и сложных эфиров, ароматических и гетероциклических соединений) и их применение в медицине.

Производные бис-(β-хлорэтил)-амина

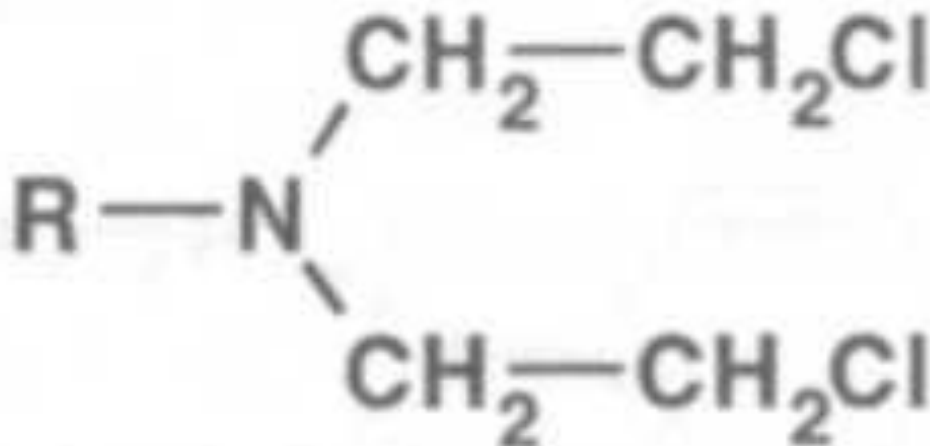
В механизме противоопухолевого действия производных бис-(β-хлорэтил)-амина существенную роль играют их алкилирующие свойства. Они способны реагировать с нуклеофильными центрами белковых молекул, нарушая синтез ДНК (в меньшей степени РНК), в результате чего нарушается жизнедеятельность клеток и блокируется их деление. Высокой чувствительностью к этим веществам обладают ядра клеток гиперплазированных (опухолевых) тканей и лимфоидной ткани. В то же время бис-(β-хлорэтил)-амины легко взаимодействуют с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворных тканей, вследствие чего подавляется процесс кроветворения.

Хлорэтиламины обладают высокой токсичностью и в дозах, близких к лечебным, могут вызывать побочные явления, выражающиеся в сильном угнетении костномозгового кроветворения и нарушениях функции ЖКТ. При попадании на кожу и слизистые оболочки они действуют раздражающе, что приводит к абсцессам; при введении растворов под кожу происходит некроз тканей. При работе с препаратами этого ряда необходимо соблюдать большую осторожность.

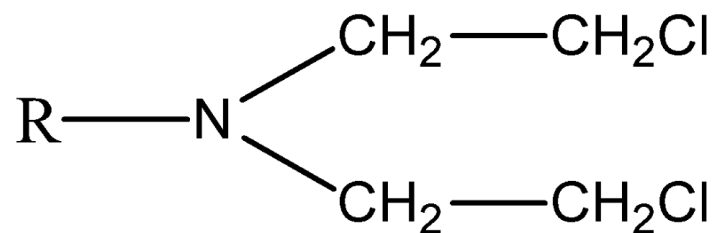
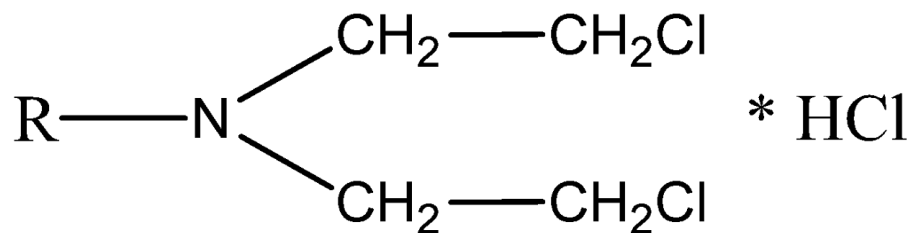
Первым из соединений данной группы, предложенным для использования в медицинской практике, был гидрохлорид метил-бис-(β-хлорэтил)-амина, получивший название «Эмбихин». В дальнейшем создан ряд других соединений этого ряда, нашедших применение в качестве противоопухолевых препаратов, которые в связи с особенностями их физико-химических свойств, распределения в тканях, метаболизма и другими частично различаются как по характеру действия, так и по переносимости.

ПРОИЗВОДНЫЕ БИС-(β-ХЛОРЕТИЛ)-АМИНА

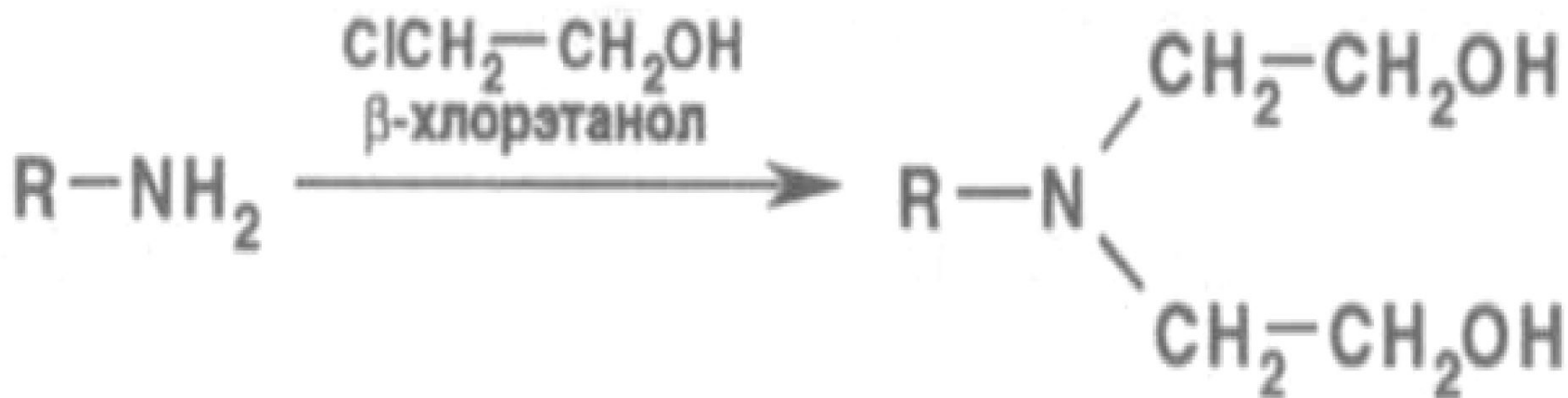
Общая формула противоопухолевых лекарственных веществ этой группы:



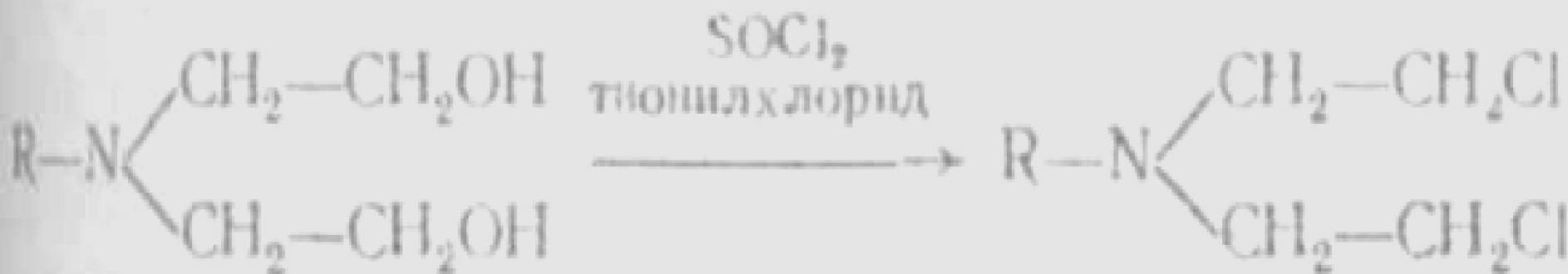
Лекарственные вещества этой группы представляют собой либо основания, либо гидрохлориды.

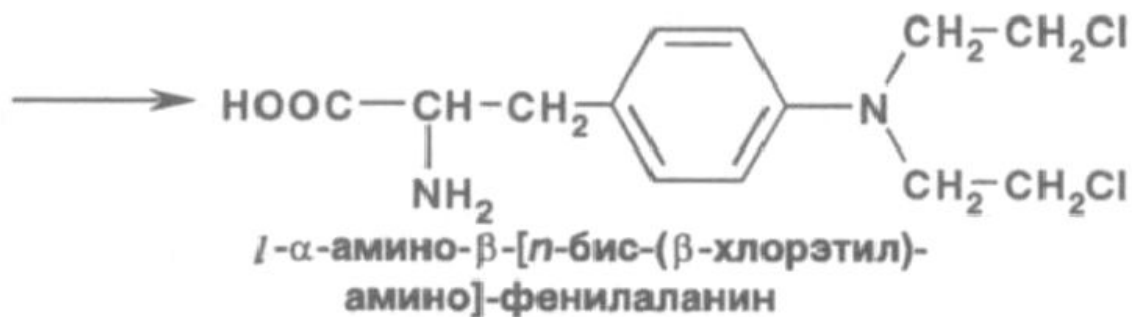
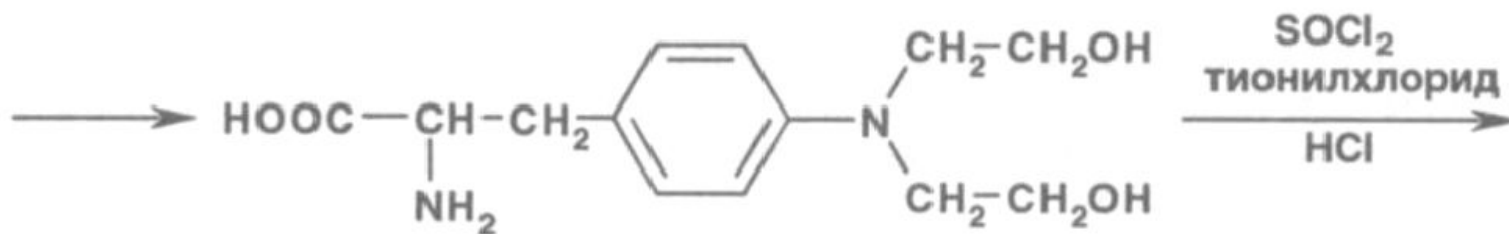
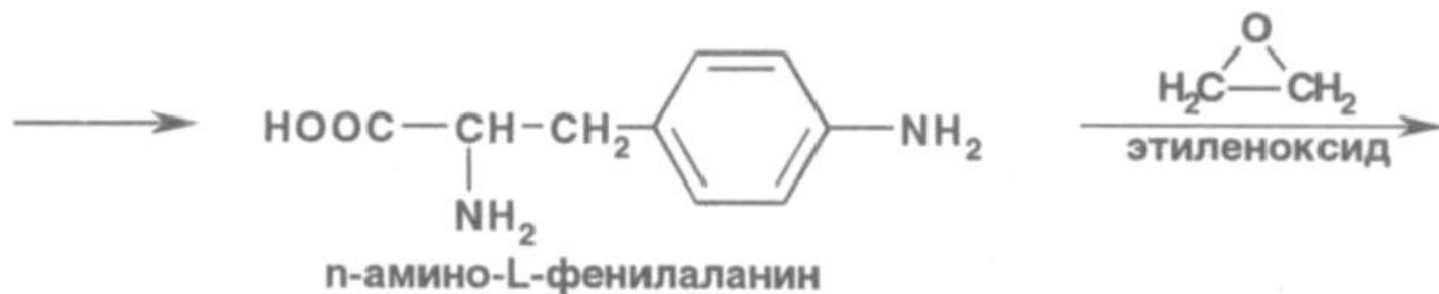
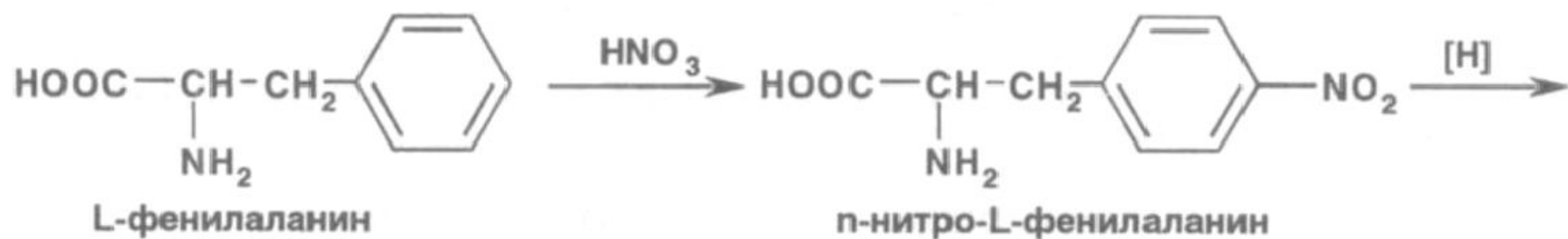


Способы получения и испытаний производных бис-(β-хлорэтил)-амина имеют много общего. В качестве исходного продукта для синтеза берут аминопроизводное (алифатического, ароматического или гетероциклического ряда) и с помощью бета-хлорэтанола или этиленоксида вводят оксиэтильную группу:

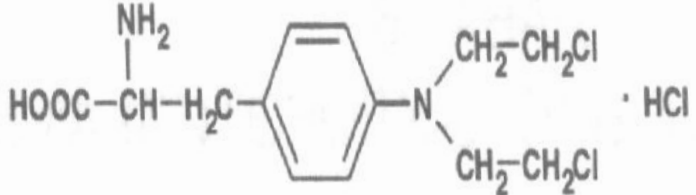
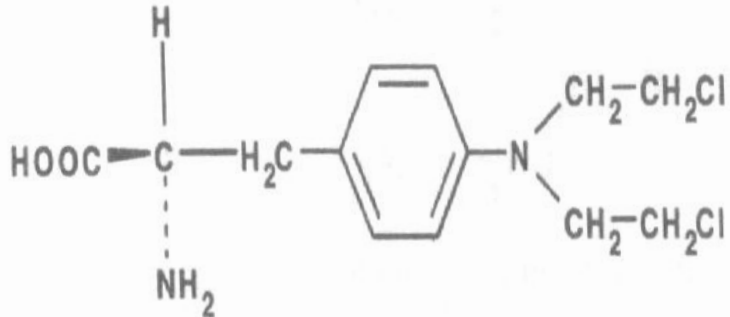


Замещение оксигрупп хлором осуществляют с помощью трихлороксида фосфора или тионилхлорида [дихлороксида серы (IV)]:



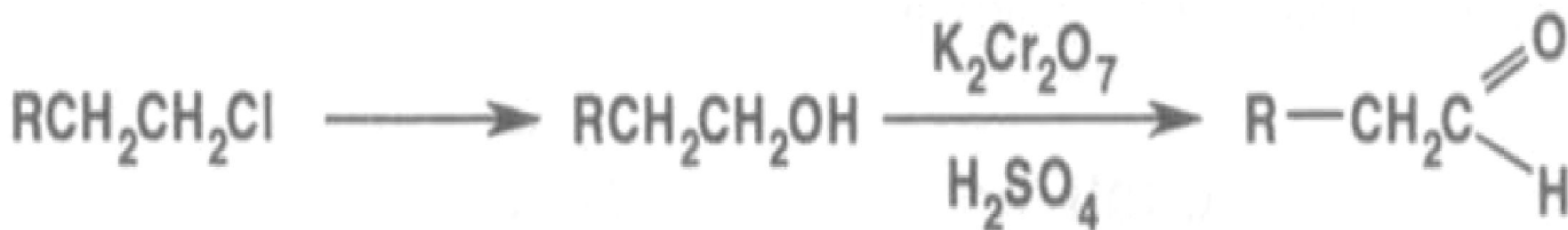


Свойства сарколизина и мелфолана:

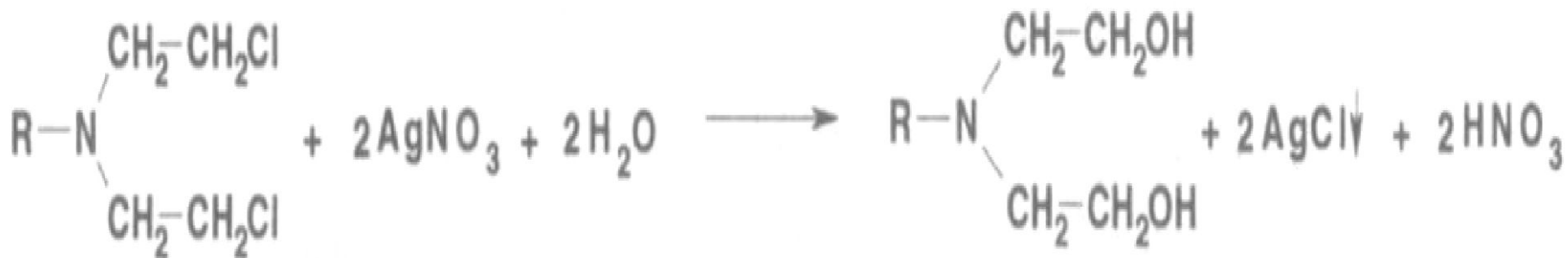
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Sarcolysin — сарколизин	 <p>$\text{HOOC}-\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \cdot \text{HCl}$</p> <p><i>d, l</i>-$\alpha$-амино-$\beta$-[<i>n</i>-бис($\beta$-хлорэтил)-амино]фенилаланина гидрохлорид</p>	Белый или слегка желтоватый порошок
Melphalan — мелфалан	 <p>$\text{HOOC}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}}-\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$</p> <p><i>l</i>-$\alpha$-амино-$\beta$-[<i>n</i>-бис($\beta$-хлорэтил)-амино]фенилаланин</p>	Белый или с желтоватым оттенком порошок со слабым запахом. Удельное вращение от -30 до -36° (раствор в метаноле)

Сарколизин и мелфалан
идентифицируют и
количественно определяют
методом
УФ-спектрофотометрии

- Производные бис-(β-хлорэтил)-амина разрушают с помощью дихромата калия, а затем образующиеся летучие альдегиды открывают в парах с помощью нитропрусида натрия, которым смачивают фильтровальную бумагу. Указанная реакция обнаружения хлорэтилпроизводных происходит в присутствии концентрированной серной кислоты по схеме:



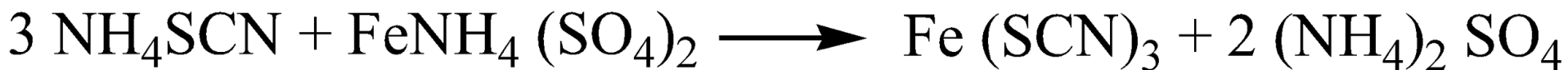
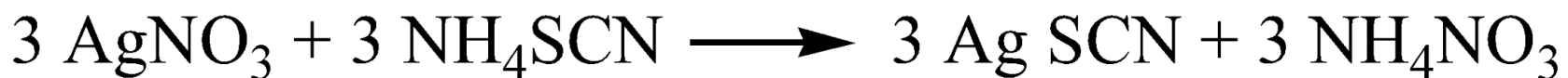
- В молекулах мелфалана и сарколизина атом хлора непрочен связан с углеродом. Поэтому для обнаружения и количественного определения органически связанного хлора производное бис-(β-хлорэтил)-амина достаточно нагреть в водно-спиртовой среде с раствором нитрата серебра:



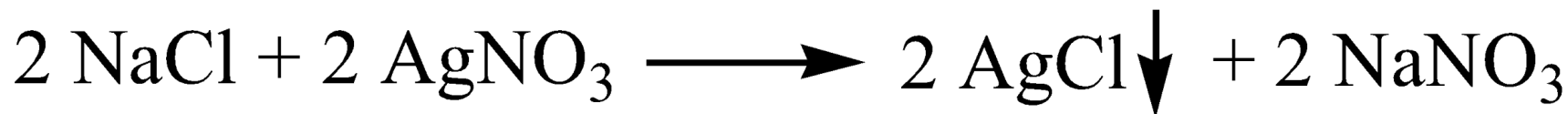
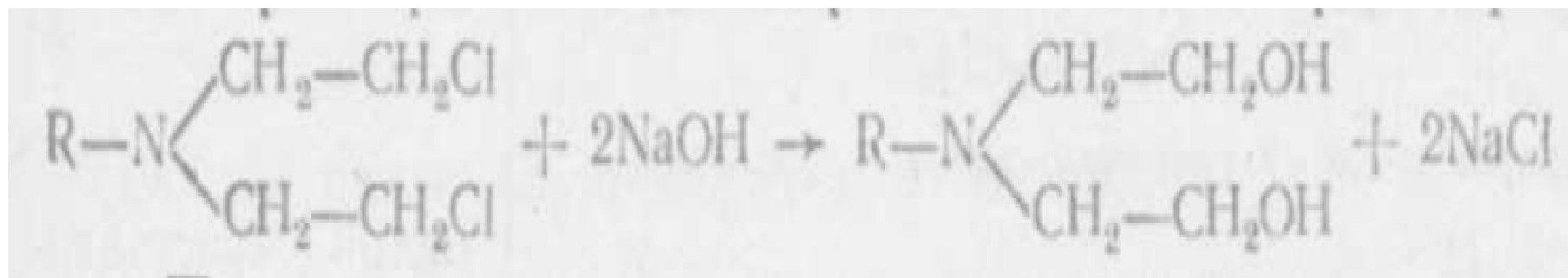
При анализе сарколизина в этих условиях одновременно осаждаются и хлорид-ион.

Количественное аргентометрическое
определение производных бис-(β-хлорэтил)-
амина

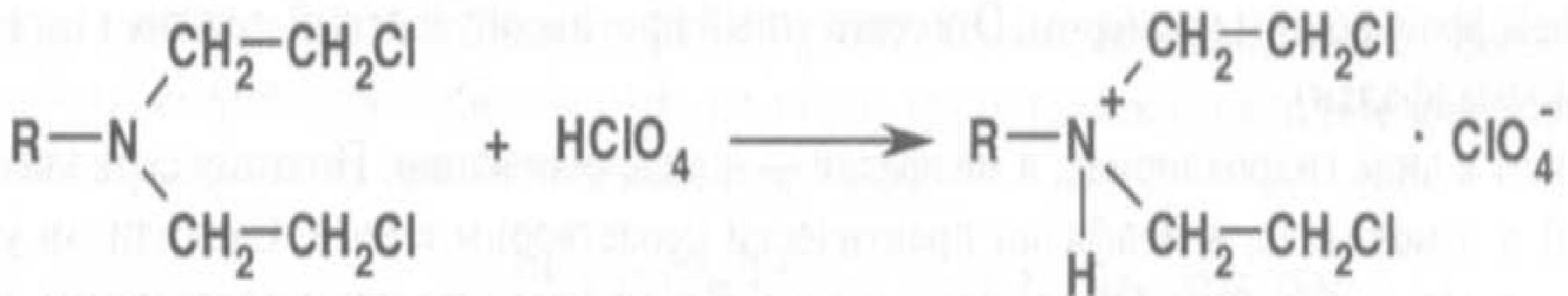
Сарколизин.



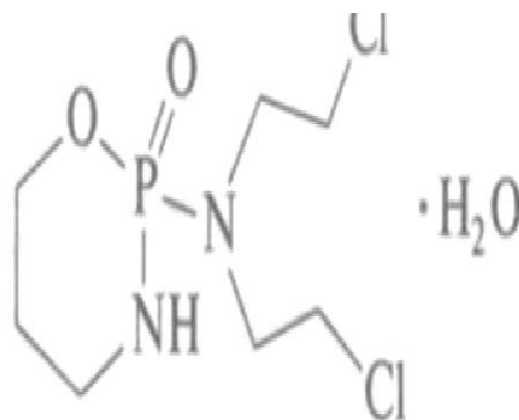
Мелфалан количественно определяют по хлорид-иону, образовавшемуся после деструкции молекулы в результате воздействия на навеску 0,5 М раствором гидроксида натрия. Затем нейтрализуют (по фенолфталеину) уксусной кислотой и титруют 0,1 М раствором нитрата серебра с потенциометрическим окончанием.



- Производные бис-(β-хлорэтил)-амина можно определить методом неводного титрования в среде диоксана с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора хлорной кислоты:



ЦИКЛОФОСФАМИД CYCLOPHOSPHAMIDUM



(R,S)-2-[Бис(2-хлорэтил)амино]тетрагидро-2Н-1,3,2-оксазафосфорин-2-оксид

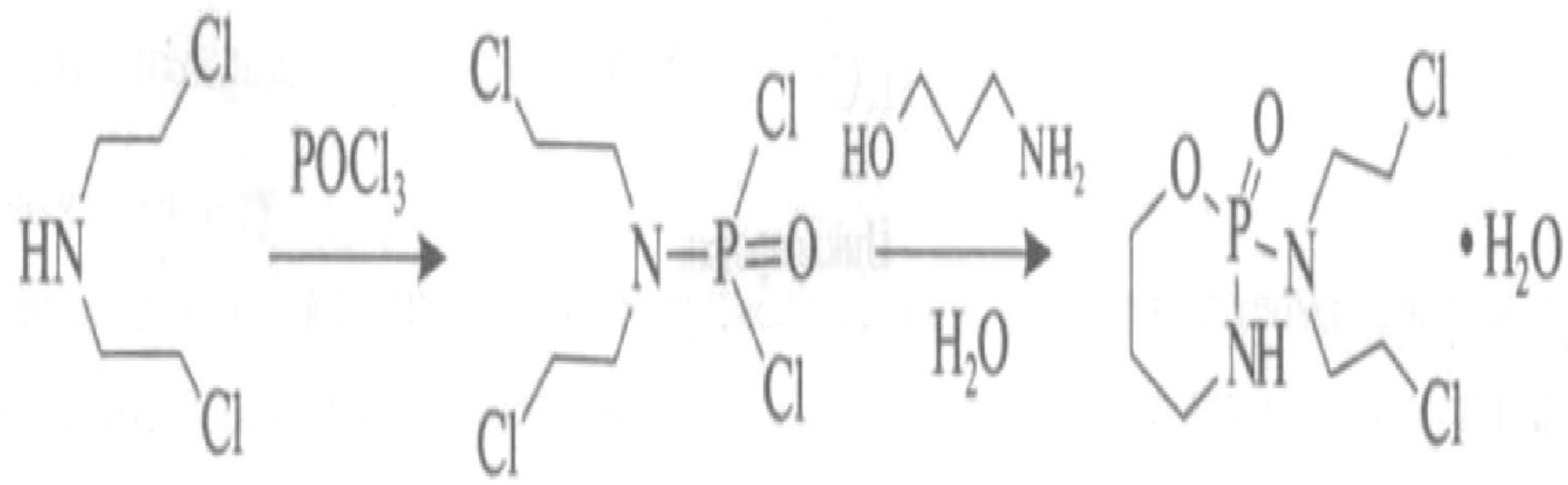
$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P, H_2O$

М.м. 279,1

Свойства

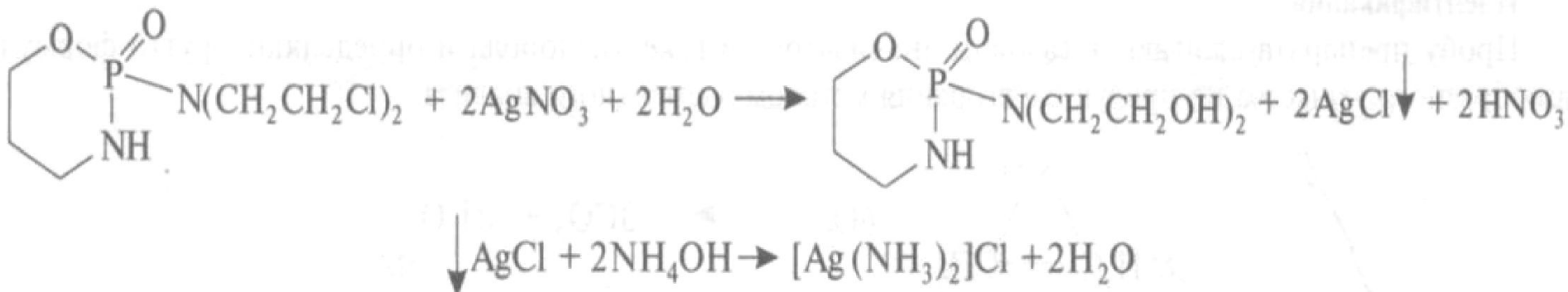
- Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, легко растворим в спирте, хлороформе, бензоле, диоксане, трудно — в эфире, ацетоне и изотоническом растворе натрия хлорида. В воде растворяется в соотношении 1:50.

Получение



Идентификация

- ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру ФСО циклофосфамида.
- Определяют температуру плавления субстанции.
- При нагревании водного раствора препарата с раствором серебра нитрата выпадает белый осадок, растворимый в концентрированном растворе аммиака и вновь выпадающий при добавлении кислоты азотной разведенной:



- После нагревания субстанции с кислотой серной концентрированной добавляют 20% раствор натрия гидроксида. При нагревании полученного раствора выделяется аммиак, который окрашивает красную лакмусовую бумагу в синий цвет.
- Субстанцию нагревают в смеси кислот концентрированных серной и азотной до обесцвечивания раствора и прекращения выделения оксидов азота. Затем прибавляют аммония молибдат — появляется ярко-желтое окрашивание и выпадает желтый осадок.



Испытания на чистоту

Определяют:

- цветность
- прозрачность
- рН раствора
- сопутствующие примеси методом тонкослойной хроматографии.

ПЕРЕЧЕНЬ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
- Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
- Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 2. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
- Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 3. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
- Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П. О. Безуглого. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2008.- 560 с.
- Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, В.О. Грудько, С.Г. Леонова та ін.; За ред. П.О. Безуглого. - Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. - 240 с.
- Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Учебн. пособие / В.Г. Беликов – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 624с.
- От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / П.А. Безуглый, В.В. Болотов, И. С. Гриценко и др.; Под ред. В.П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы. 2005. – 1244 с.

ПЕРЕЧЕНЬ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Туркевич М. Фармацевтична хімія / М. Туркевич, О. Владзімірська, Р. Лесик. – Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003. – 464 с.
- Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.
- Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия.– В 2-х Т.– М.: Медицина, 1976.– Т. I.– 780 с., Т. II.– 827 с.
- Сливкин А.И. Функциональный анализ органических лекарственных веществ / А.И. Сливкин, Н.П. Садчикова / под ред. Академика РАМН, проф. А.П. Арзамасцева. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. – 426 с.
- Закон України "Про лікарські засоби" від 4.04.1996 р. // Провизор
Юридические аспекты фармации. – 1999. – Спец. вып. – С. 34-37.
- Закон України. Про внесення змін до Закону України „Про лікарські засоби” (щодо до запобігання зловживання у сфері обігу лікарських засобів).
Юридичні аспекти фармації. – 2008. – №5. – С. 49-59.
- Наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 "Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки".
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.:РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков. 2009. – 1206 с.

Информационные ресурсы

- <http://www.sphu.org/>
- <http://www.diklz.gov.ua/>
- <http://www.ukrndnc.org.ua/>
- <http://www.stateinsp.kiev.ua/>
- <http://www.dimoz.kiev.ua>