

Лекция 6, 2015

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЗИЛИДИНА

(продолжение)

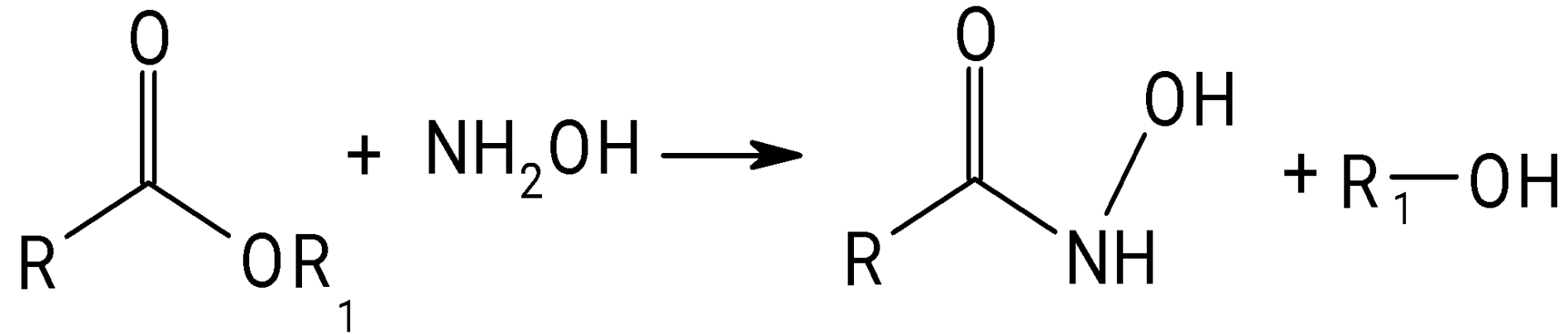
Платифиллина гидротартрат легко р-рим в воде, очень мало растворим в этаноле. Практически нерастворим в хлороформе и эфире.

Подлинность устанавливают:

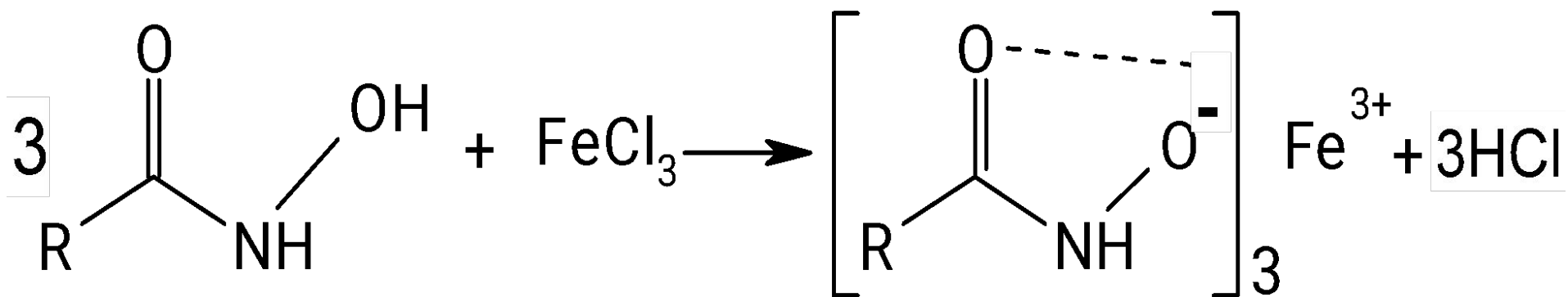
1) по ИК-, и УФ-спектрам ($A_{1cm}^{1\%}$ равен 520).

2) Как сложный эфир, платифиллин дает гидроксамовую реакцию.

С раствором гидроксилamina образуется гидроксамовая кислота, которая с солями железа (III) даёт окрашенную в красно-фиолетовый цвет внутрикомплексную соль — гидроксамат железа (III):



гидроксамоновая кислота



гидроксамат железа

Платифиллин является левовращающим

оптическим изомером.

Удельное вращение $\pm [\alpha]_D^{20}$ от -38° до -40°
(5%-ный водный раствор).

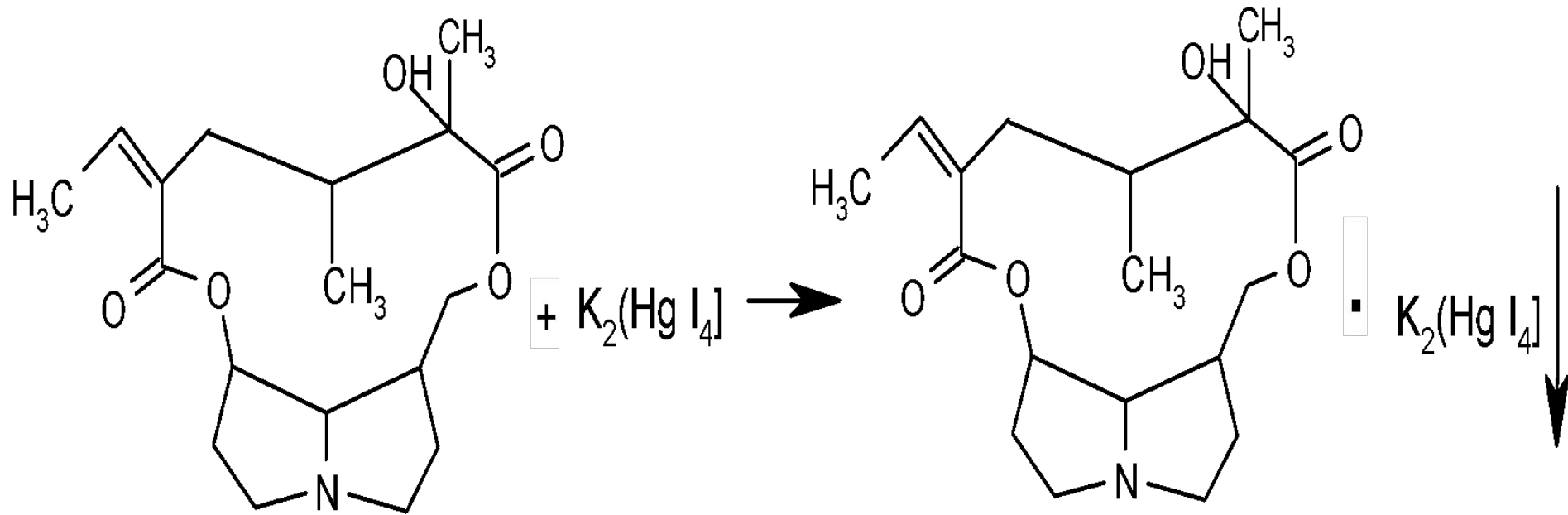
Реакции окисления:

1) к кристаллам платифиллина гидротартрата прибавляют р-р дихромата калия, раствор пергидроля в ацетоне (1:10) и хлороформ, слой последнего окрашивается в синий цвет.

2) С раствором сульфата железа (II), пероксида водорода и щелочи появляется фиолетовое окрашивание.

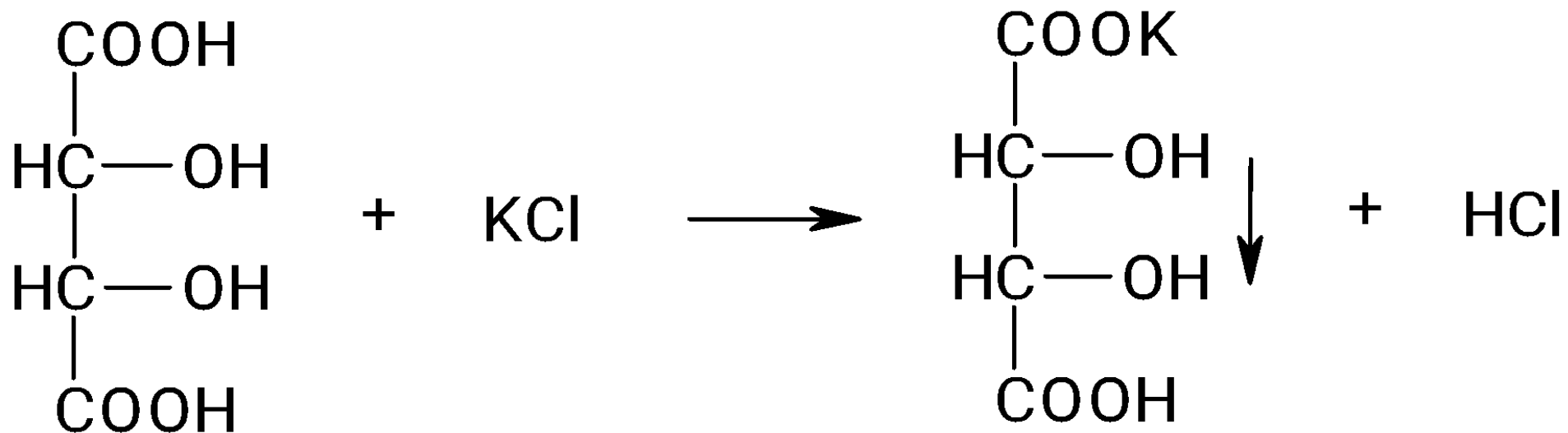
Как азотсодержащее ЛВ платифиллин с осадительными (общеалкалоидными) реактивами образует осадки:

с раствором йодида ртути в растворе йодида калия (реактив Майера) – белый осадок



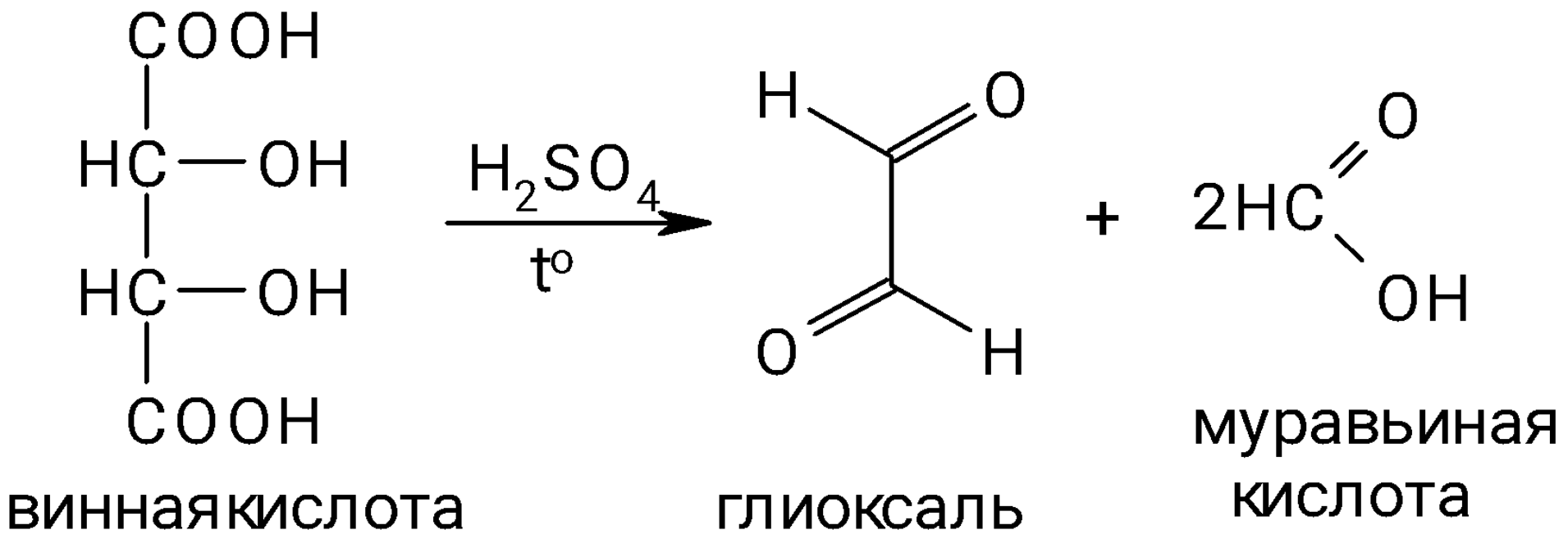
Наличие винной кислоты устанавливают:

1) с ионом калия (белый осад. гидротартрата калия):

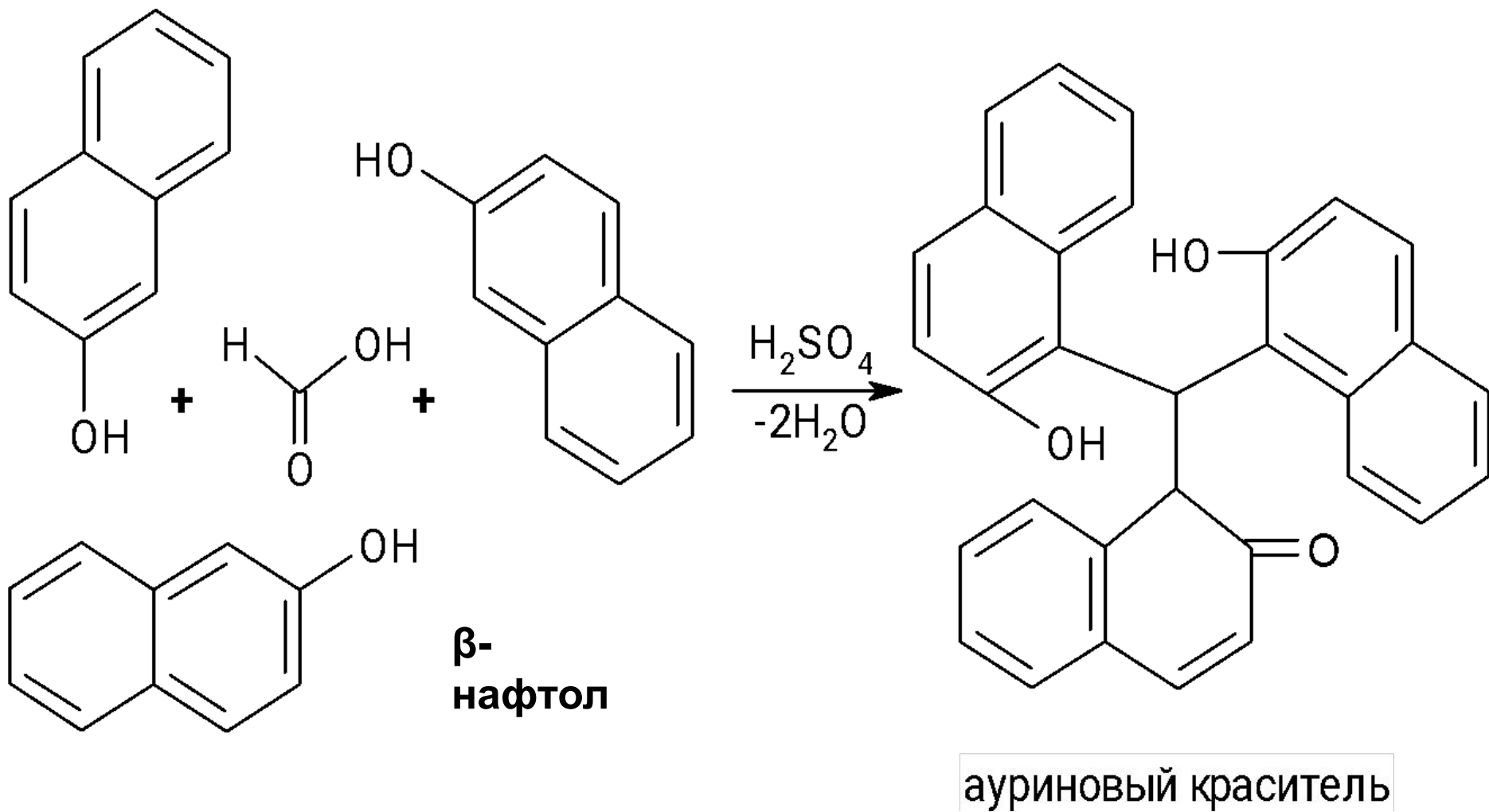


2) при нагревании на водяной бане смеси платифиллина гидротартрата с концентрированной серной кислотой в присутствии β -нафтола возникает зеленое окрашивание (ауриновый краситель).

Сначала образуется глиоксаль и муравьиная кислота, которая реагирует с β -нафтолом :



Муравьиная кислота конденсируется с β -нафтолом и окисляется концентрированной серной кислотой до ауринового красителя, зелёного цвета:



Количественно платифиллина гидротартрат
определяют:

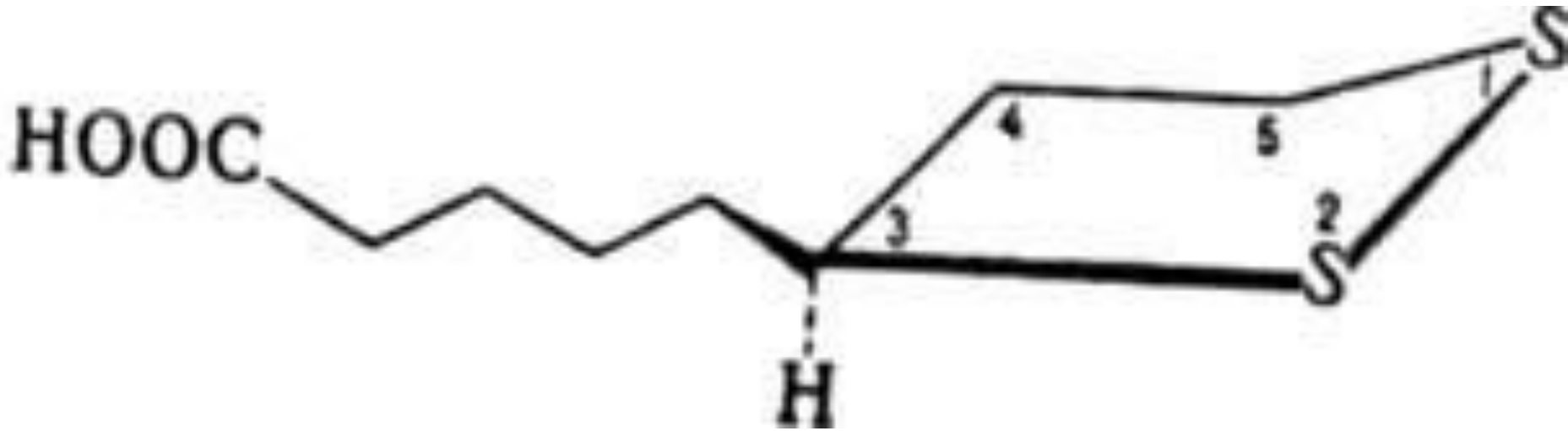
- 1) методом титрования 0,1М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый)
- 2) методом нейтрализации водного раствора в присутствии хлороформа (индикатор фенолфталеин).
- 3) Обратным йодометрическим методом (образование полийодида платифиллина в насыщенном растворе натрия хлорида)

Платифиллина гидротартрат относится к ЛС предметно-количественного учёта, хранят в хорошо укупоренной таре, в сухом месте.

Применяют в качестве м-холинолитического и спазмолитического средства. Назначают внутрь по 0,003-0,005 г, подкожно по 1-2 мл 0,2%-ного раствора при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости, спазмах кровеносных сосудов, бронхиальной астме и др.

Альфа-ЛИПОЕВАЯ КИСЛОТА (АЛК)

(Acidum lipoicum, Acidum thiocticum и др.)



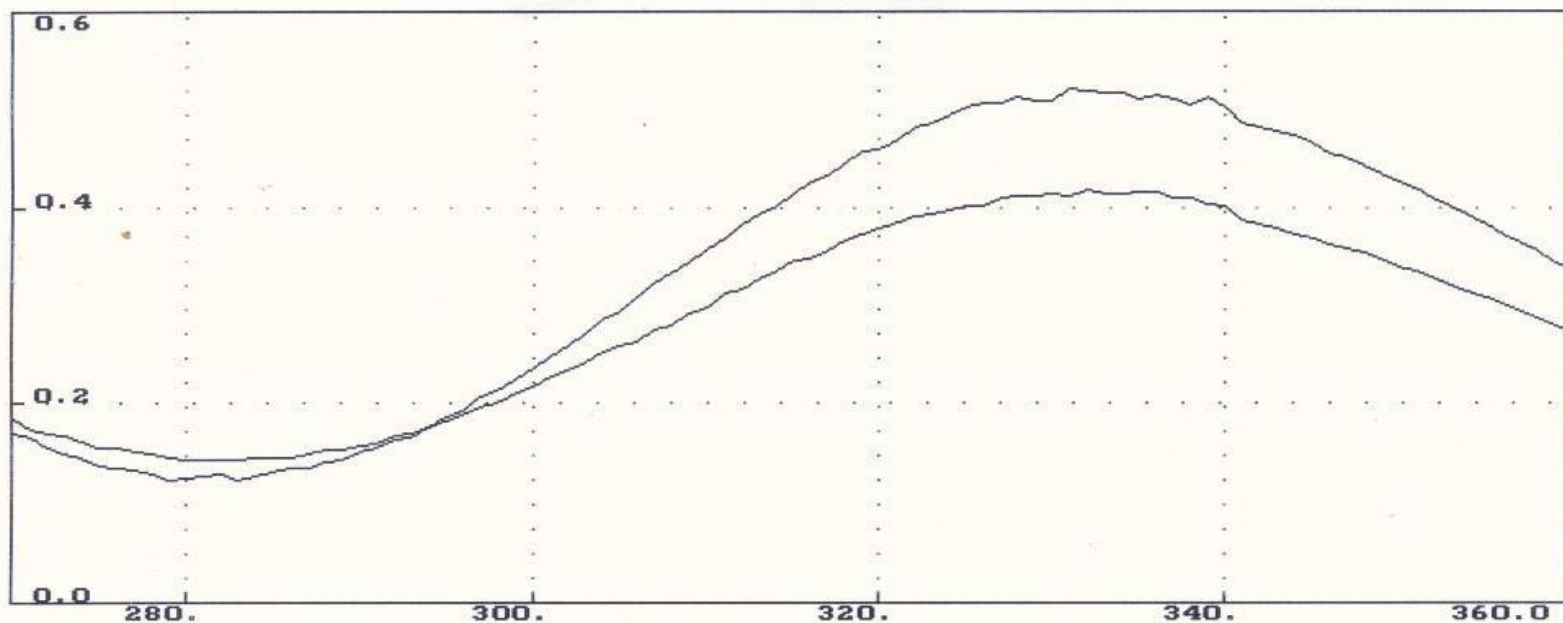
[3-(4-карбоксибутил)-1,2-дитиолан, тиоктовая кислота]

Это сернистая жирная кислота, которая может синтезироваться в растениях, организме человека и животных. Является кофактором выработки энергии

Свойства: Кристаллич. пор. светло- жёлтого цвета
нерастворим в воде, растворим в спирте, в жире.

(АЛК) - мощнейший натуральный антиоксидант

Идентификация



УФ-спектр раствора липоевой кислоты:

- 1 - в 95% спирте
- 2 - в 0,1 М растворе натрия гидроксида

Химическая идентификация липоевой кислоты

дисульфидная группа

1 После минерализации в р-ре натрия гидроксида и цинковой пылью при добавлен. р-ров калия феррицианида и хлорида железа (III) - синее окрашивание

2 После минерализации в растворе натрия гидроксида и цинковой пылью – с р-ром серебра нитрата - выпадение серого осадка металлического серебра

карбоксильная группа

3 - с раствором кобальта нитрата - выпадение осадка серовато-розового цвета

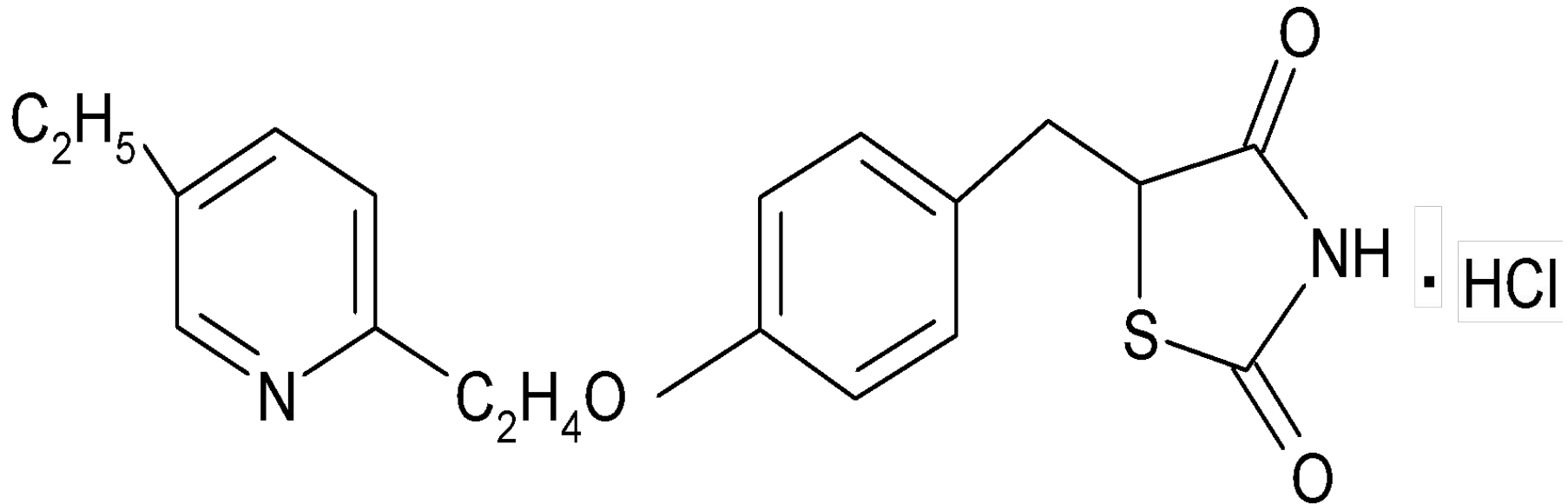
Количественное определение - *алкалиметрия для субстанции, для ЛФ – спектрофотометрия.*

Применение в медицинской практике

- ЛП АЛК эффективны при заболеваниях в эндокринологии, урологии, гастроэнтерологии, хирургии.
- Применяют для лечения диабетических поражений нервной системы. **Берлитион и Эспа-липон , Тиоктацид, Диалипон и Тиогаμμα.**

Производные тиазолидина

Пиоглитазона гидрохлорид, Pioglitazone



СВОЙСТВА. Пиоглитазона гидрохлорид - белый кристал. порошок без запаха. Растворим в диметилформамиде, практически нерастворим в воде.

Подлинность: ИК-спектры

Количествен.опр.– ВЭЖХ по стандартному образцу.

Фармакологическое действие- гипогликемическое.

Не стимулирует выработку инсулина,
активность только при сохраненной инсулин-
синтетической функции поджелудочной железы.

У больных с нарушением липидного обмена
уменьшает уровень триглицеридов и увеличивает —
ЛПВП без изменения ЛПНП и общего холестерина.

Применение

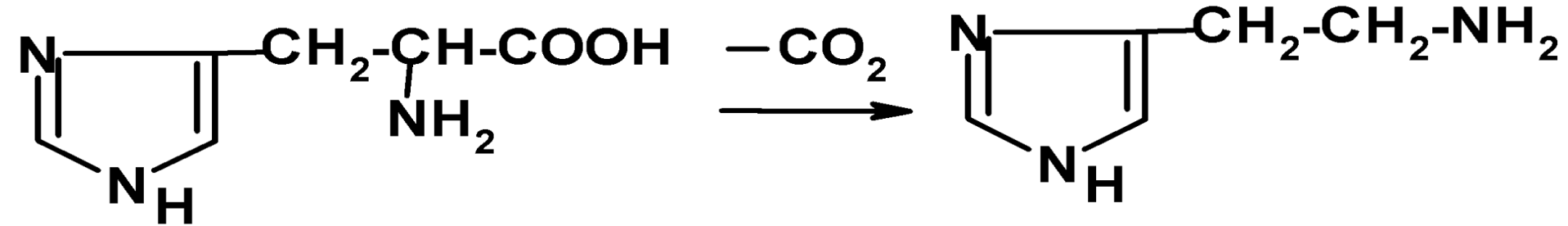
Сахарный диабет типа 2, в качестве монотерапии или в комбинации с производными сульфонамидов, метформинном или инсулином.

Противопоказания

Гиперчувствительность, сахарный диабет типа 1, тяжелая сердечная недостаточность, заболевания печени в стадии обострения, беременность, кормление грудью.

Гистамин и противогистаминные ср-ва

Гистамин – 4-аминоэтил имидазол является биогенным амином, кот. образуется в организме из аминокислоты гистидина



В обыч. условиях в организме гистамин находится в связанном состоянии. При патологических процессах (анафилактический шок, ожоги, обморожения), а также при поступлении в организм некот. химических веществ количество свободного гистамина увеличивается.

В организме существуют три подгруппы специфических гистаминовых рецепторов: H_1 -, H_2 -, H_3 -рецепторы.

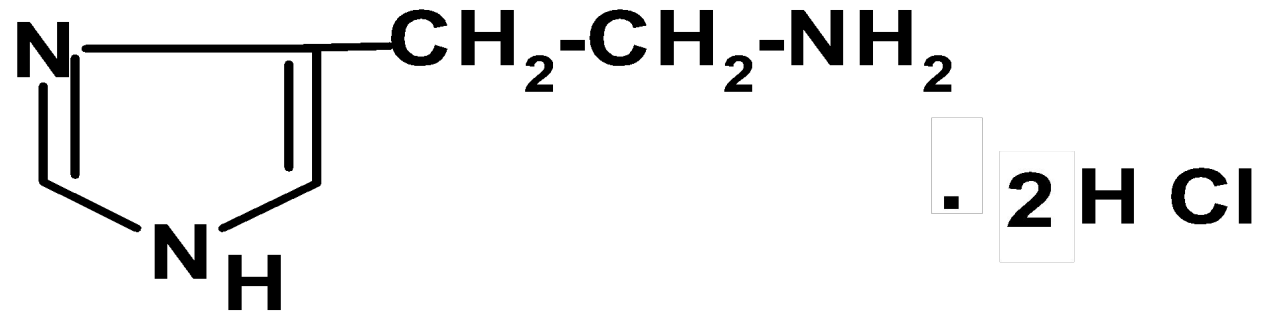
Возбуждение H_1 -рецепторов вызывает спастическое сокращение гладких мышц бронхов и кишечника.

При возбуждении H_2 -рецепторов – усилив. секреция желудочного сока, регулируется тонус гладких мышц матки, кишечника.

H_1 и H_2 -рецепторы играют роль в развитии аллергических и иммунных реакций.

Гистамин вызывает расширение капилляров, увеличение их проницаемости и отёк окружающих тканей, снижение артериального давления.

Гистамина дигидрохлорид, Histamini dihydrochloridum

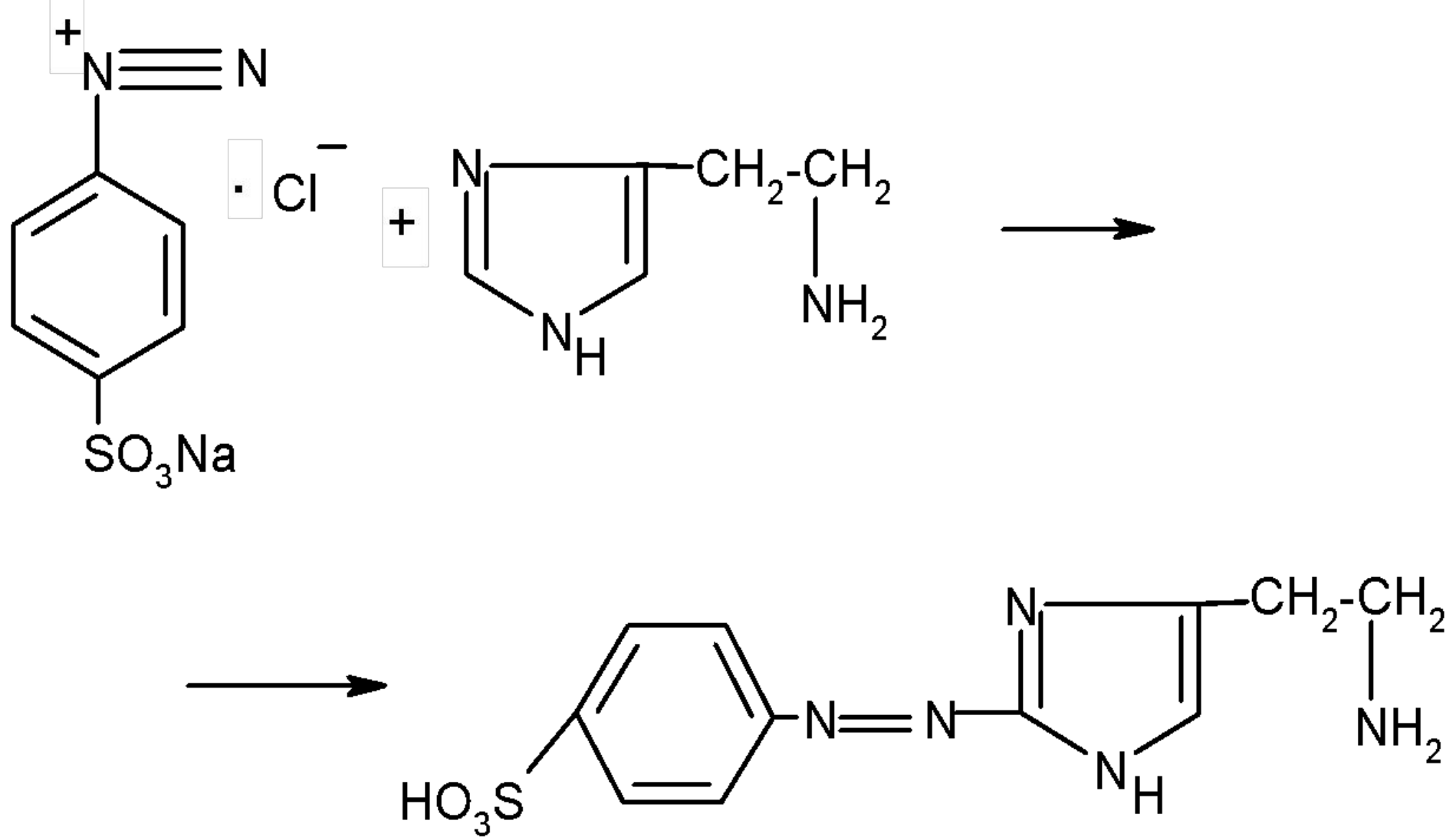


Получают путём бактериального расщепления гистидина или путём синтеза.

Гистамина дигидрохлорид – бел. крист. пор., хорошо р-м в воде, р-рим в спирте, ацетоне.

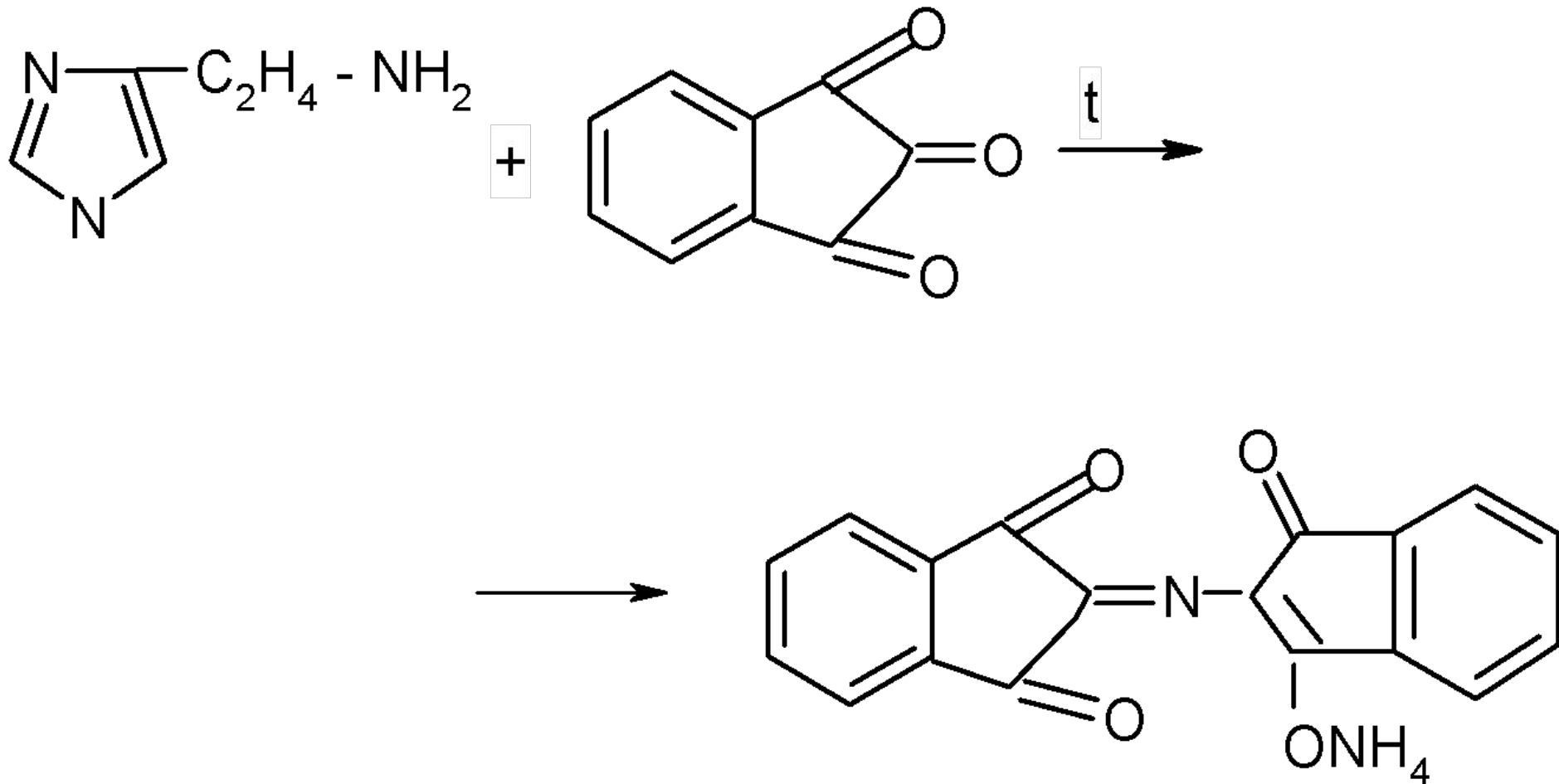
Подлинность:

- 1) Реакция на хлорид-ион с раствором серебра нитрата- осадок белого цвета.
- 2) Образование азокрасителя с диазотированной сульфаниловой к-той - красное окраш



азокраситель

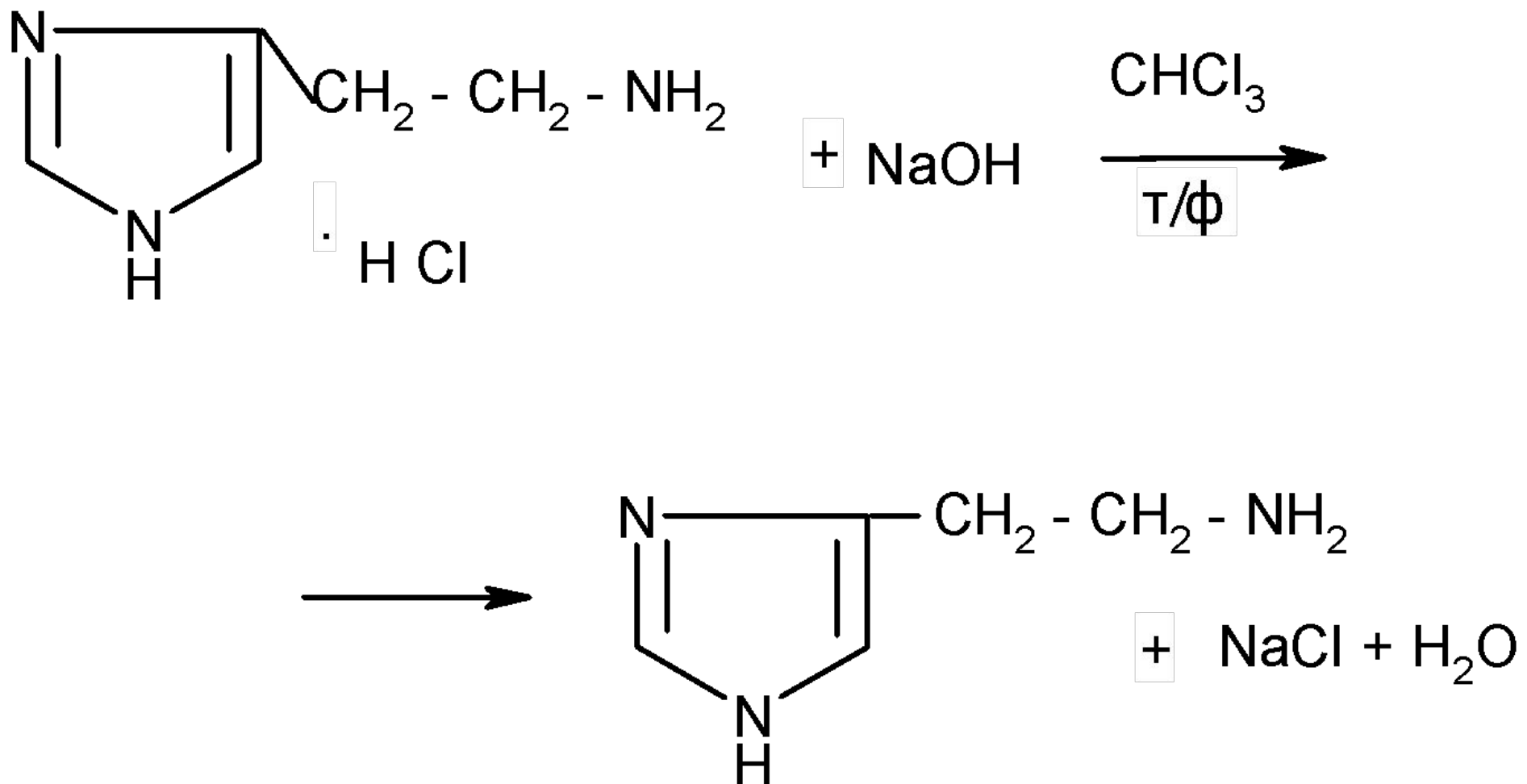
•3) Нингидриновая реакция (алифатич. NH₂ – гр.)



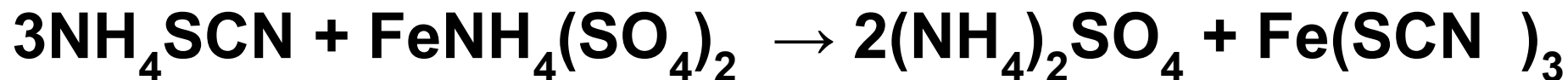
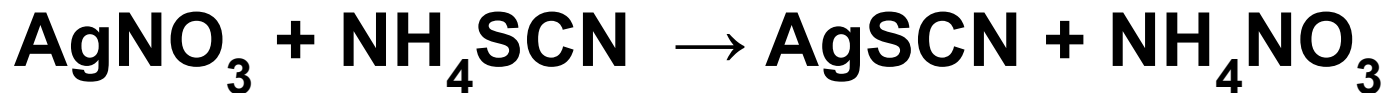
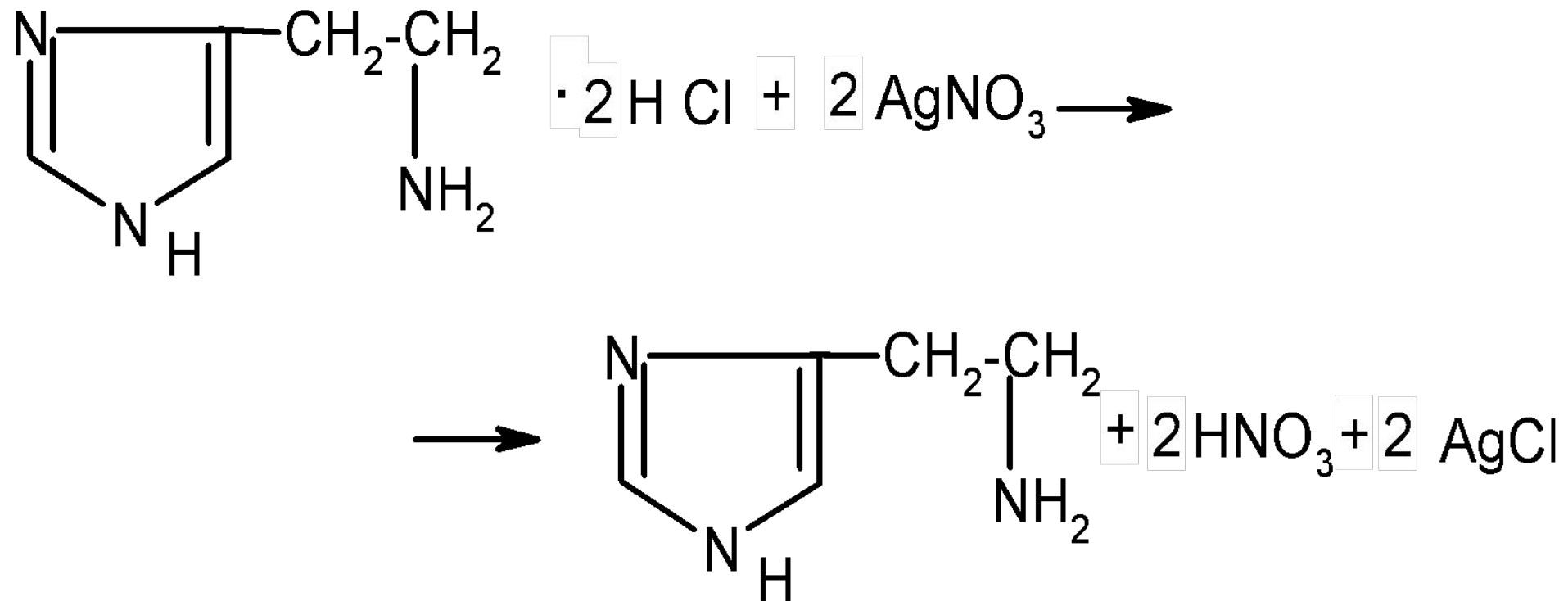
ô èî ëàò. î êđàø .

Колич.

1. Алкалиметрия (в хлороформе),
индикатор тимолфталейн



2. обратный аргентометрический метод



Примен. при полиартритах, ревматизме
обычно

внутрикожно по 0,1-0,5 мг 1% р-ра.

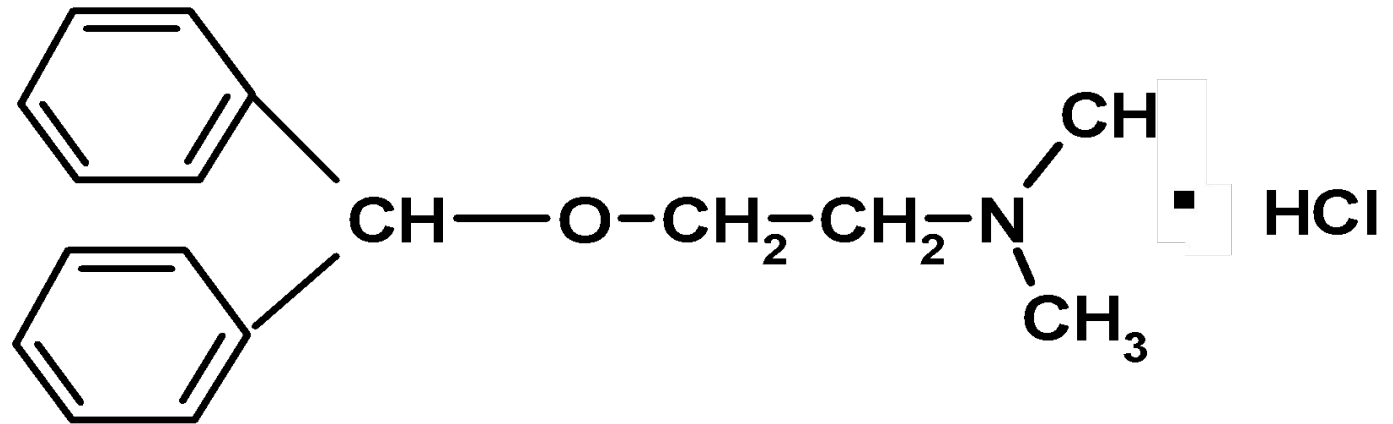
###

Антигистаминные препараты.

Для лечения и предупреждения
аллергических заболеваний. Основными ЛС
являются вещества - блокаторы H_1 -
рецепторов и H_2 -рецепторов гистамина.

Дифенгидрамина гидрохлорид

Dimedrolum



Бел. крист. пор., оч. легко р-ся в воде (1:1),
легко в спирте (1:2), хлороформе.

Подлинность:

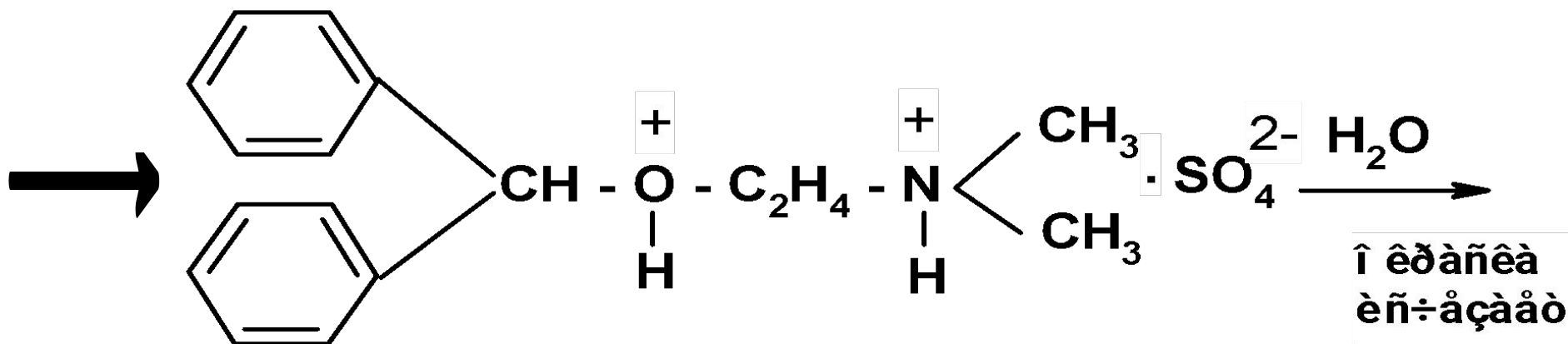
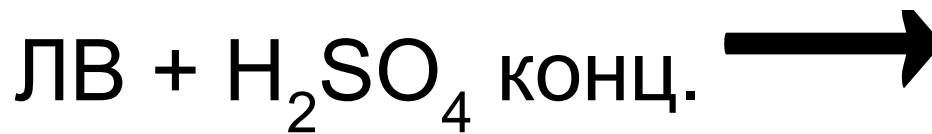
ТСХ (1

ИК-, УФ-спектр, t плавл.,

пятно с опред. Rf)

Химические р-ции

1) Простая эфирная группировка



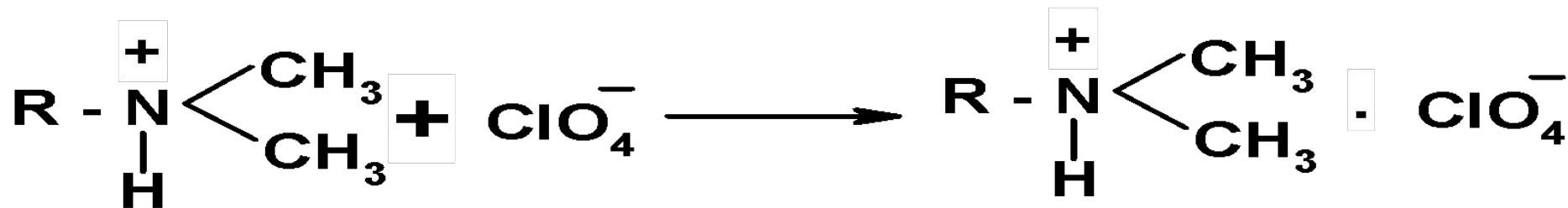
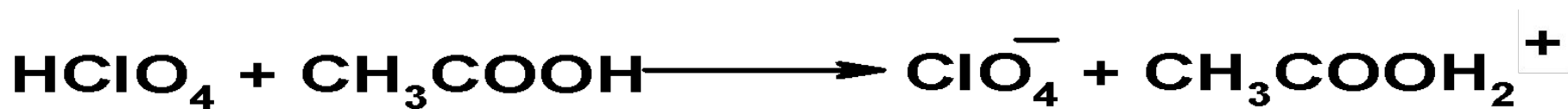
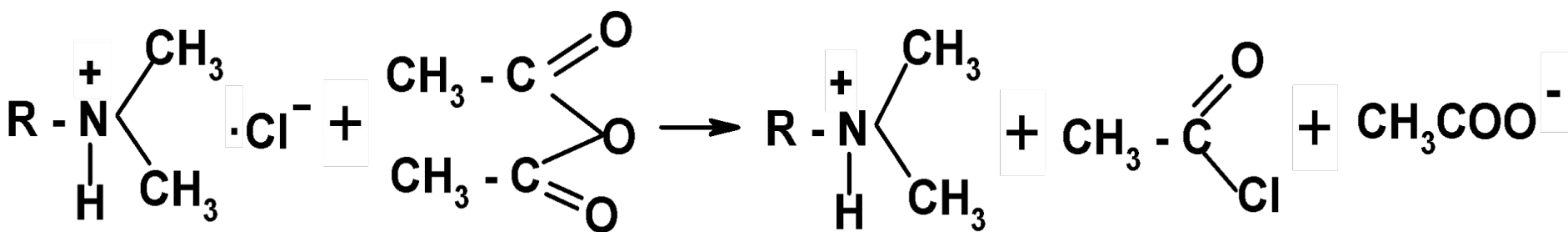
î êñî í èââàÿ ñî ëü
ÿðêî -æ, èòàÿ \longrightarrow èèðî è÷í î -êðàñí àÿ

2) С осадительными реактивами – окрашенные осадки.

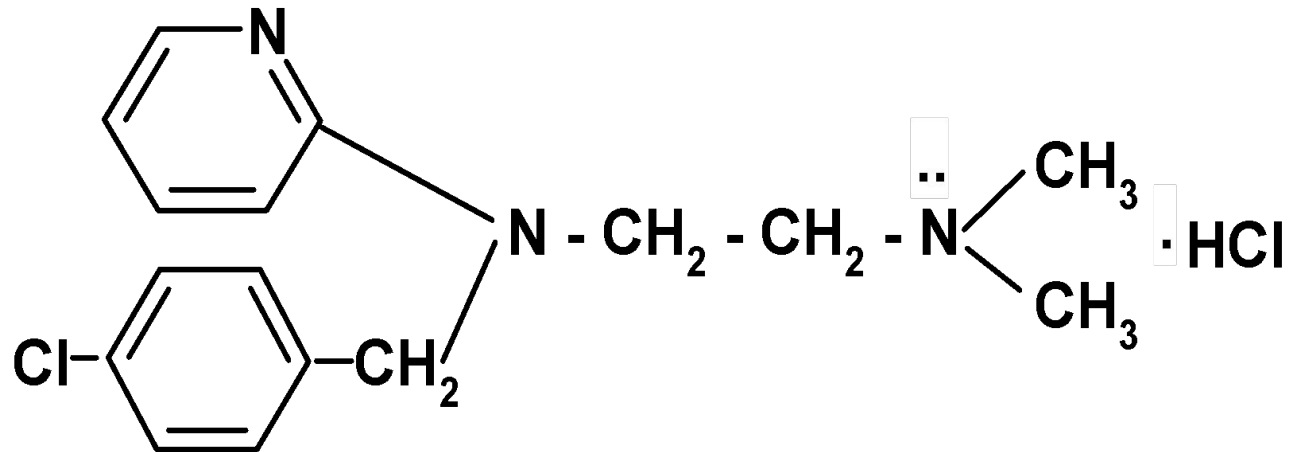
3) Хлорид-ион с раствором серебра нитрата

Колич. опр-е: 1. Кислотно-основное титрование

(среда – $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; титрант HClO_4 ; инд. – крист.фиол
параллельно – К.О.



**Супрастин, Suprastinum;
Хлоропирамина гидрохлорид,
Chloropyramine Hydrochloridum**



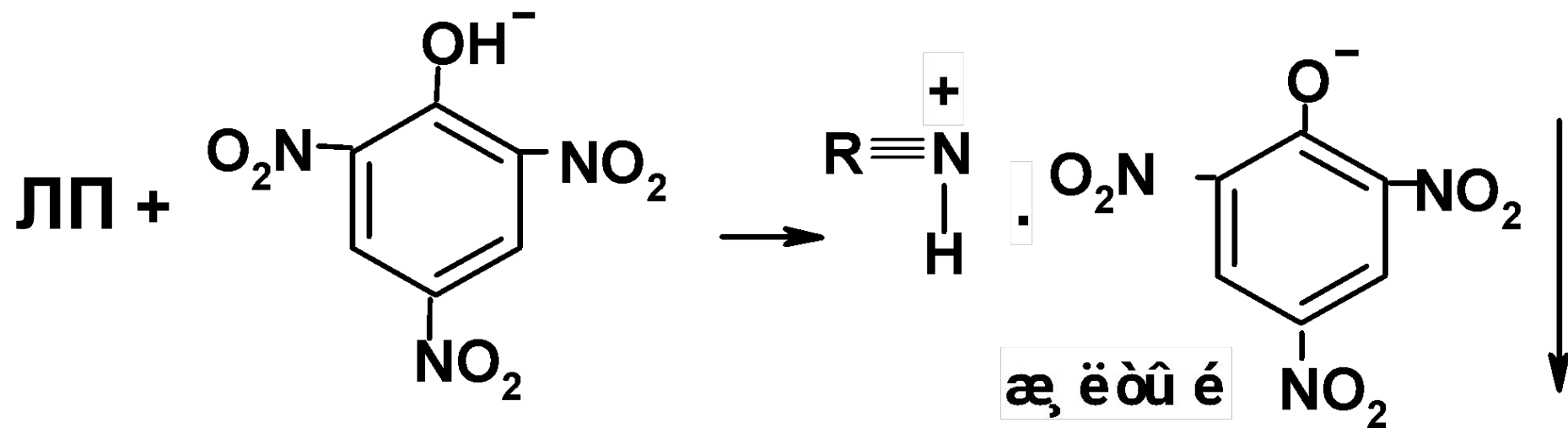
Бел. кристал. пор., р-рим в воде.

**Идентификация – 1) ИК-, УФ- и спектроскопия
2) хлорид-ионы:**



• 3) Осадки с осадительными реактивами

• Образование пикрата ($t^\circ_{\text{пл}}$)



Кол. - 0,1 М HClO_4 в смеси уксусн. ангидрида и безводн. CH_3COOH в присутствии ртути(II) ацетата [$\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$]; (индик – кристал. фиолет.)

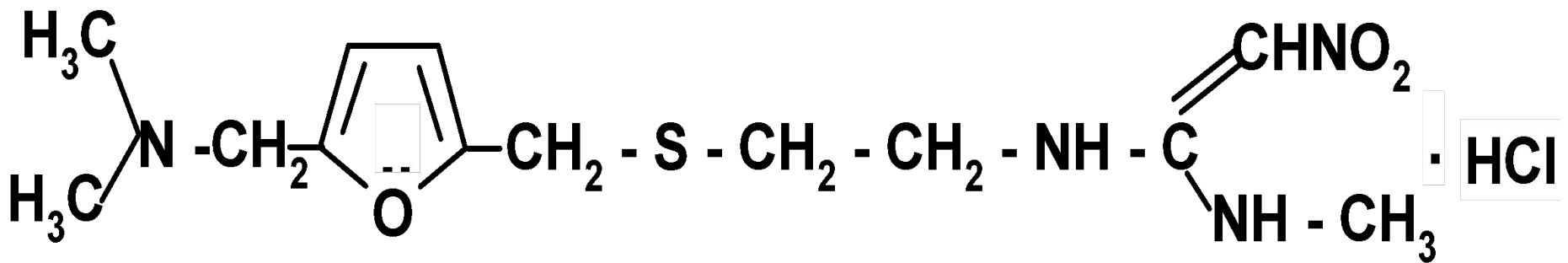
Хлоропирамин - блокатор H_1 -гистаминовых
рецепторов.

*Противогистаминное,
противоаллергическое*

Табл. по 0,025 г ; 2% р-р д/инъек., амп. по 1 мл.

Вторая группа антигистамин. преп. - блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов - **противоязвен. ср-ва**

Ранитидина гидрохлорид
Ranitidine hydrochloridum, Зантак



Бел. кристал. пор., р-рим в воде.

Идентификация – 1) ИК-, УФ- и спектроскопия

2) хлорид-ионы,

3) Осадки с осадительными реактивами

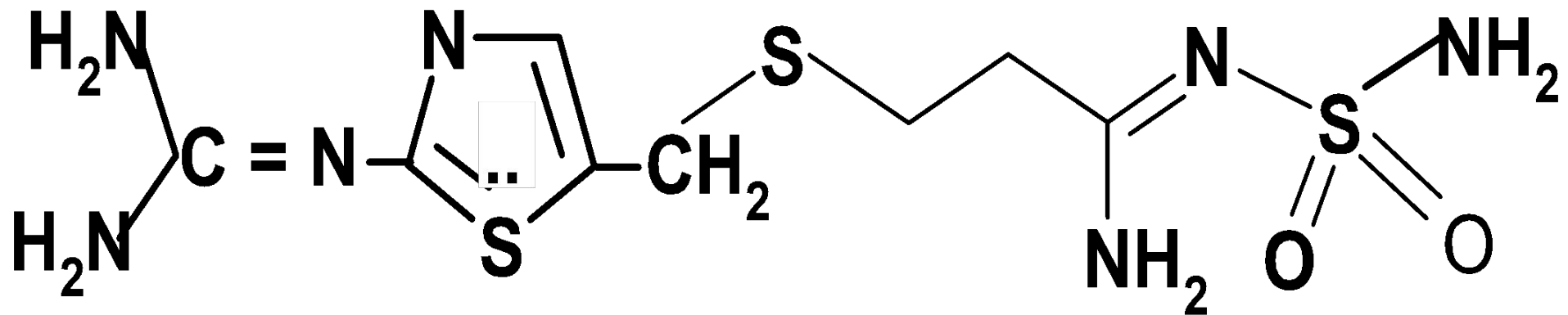
Колич. Алкалиметрически (конечную точку титров. опред. потенциометрически).

По фармакол. д-ю ранитидина г/хл антагонист
гистаминовых H_1 -рецепторов.

При язве желудка, двенадцатиперст. кишки и др.

Выпуск. табл. 0,075; 0,15; 0,2; 0,3г; 1% и 10% р-р в ампулах по 5 мл

Фамотидин, Famotidine, (гастроседин)



Бел. кристал. пор., мало р-рим в воде.

Идентификация – 1) ИК-, УФ- и спектроскопия.

2) Осадки с осадительными реактивами

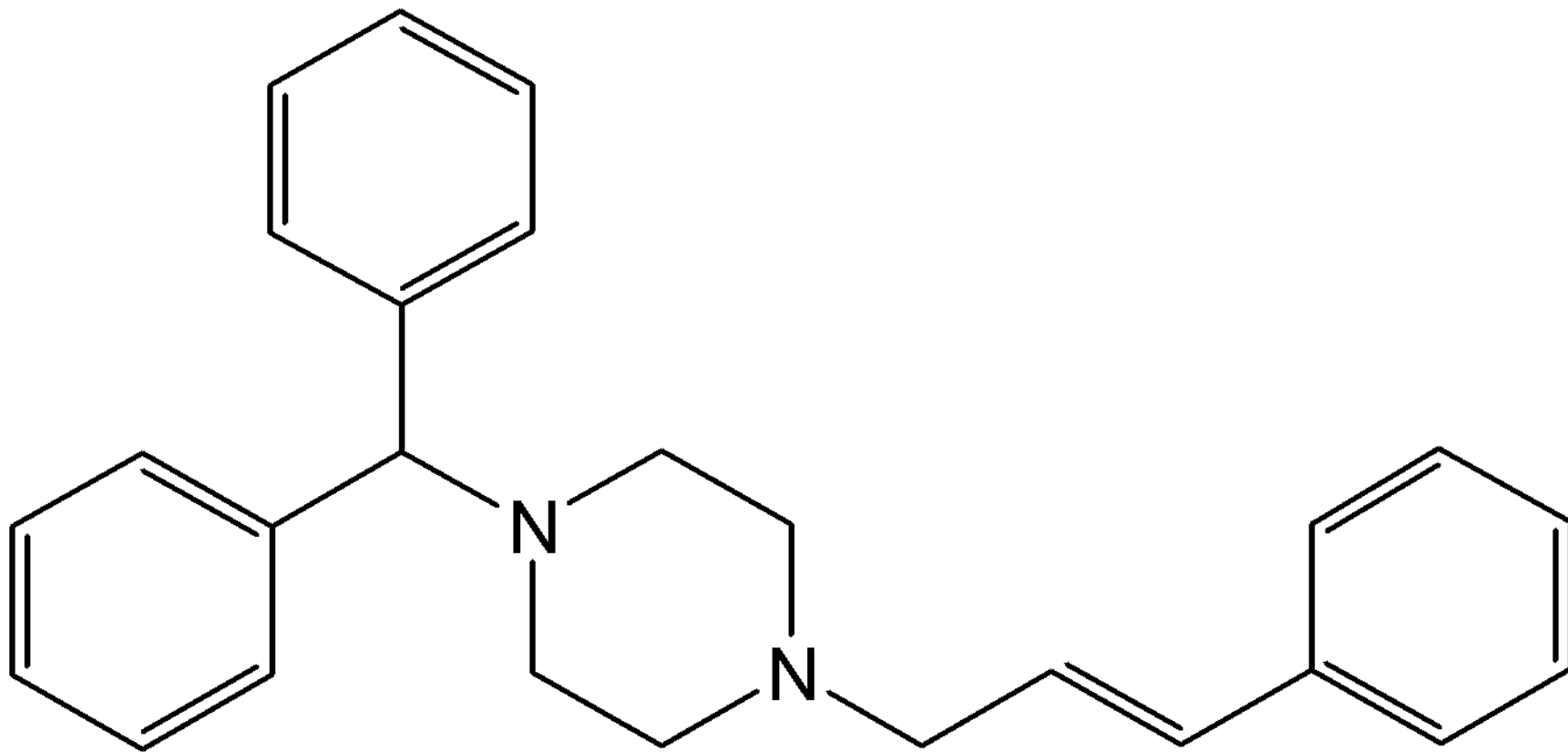
Кол. - 0,1 М HClO_4 в безводн. CH_3COOH ,
индик – кристал. фиолет.

Противоязвен. ЛС (эффективнее ранитидина)-

табл. 0,020г; 0,040г; 10% р-р для инъекц

производное пиперазина

ЦИННАРИЗИН, СТУГЕРОН, CINNARIZINE



Транс-1-циннамил-4-дифенилметилпиперазин

Свойства. Белый или с кремоватым оттенком порошок.
практич. нерастворимый в воде

Подлин. - ИК-, УФ-спектроскопия

Колич. опр. – НЕВОДНОЕ, титрант HClO_4

Применение: избирательно влияет на мозговое, периферическое, коронарное кровообращение.

Оказывает противогистаминное и спазмолитическое действие.

Назначают при гипертонической и ишемической болезнях, после инсульта, травм мозга, при расстройствах памяти и др.

Табл. по 0,025 г ; капсулы стугерон-форте по 0,075 г ;
капли (0,075 г в 1 мл)

Ketotifen Fumarate — кетотифена фумарат (Задитен)

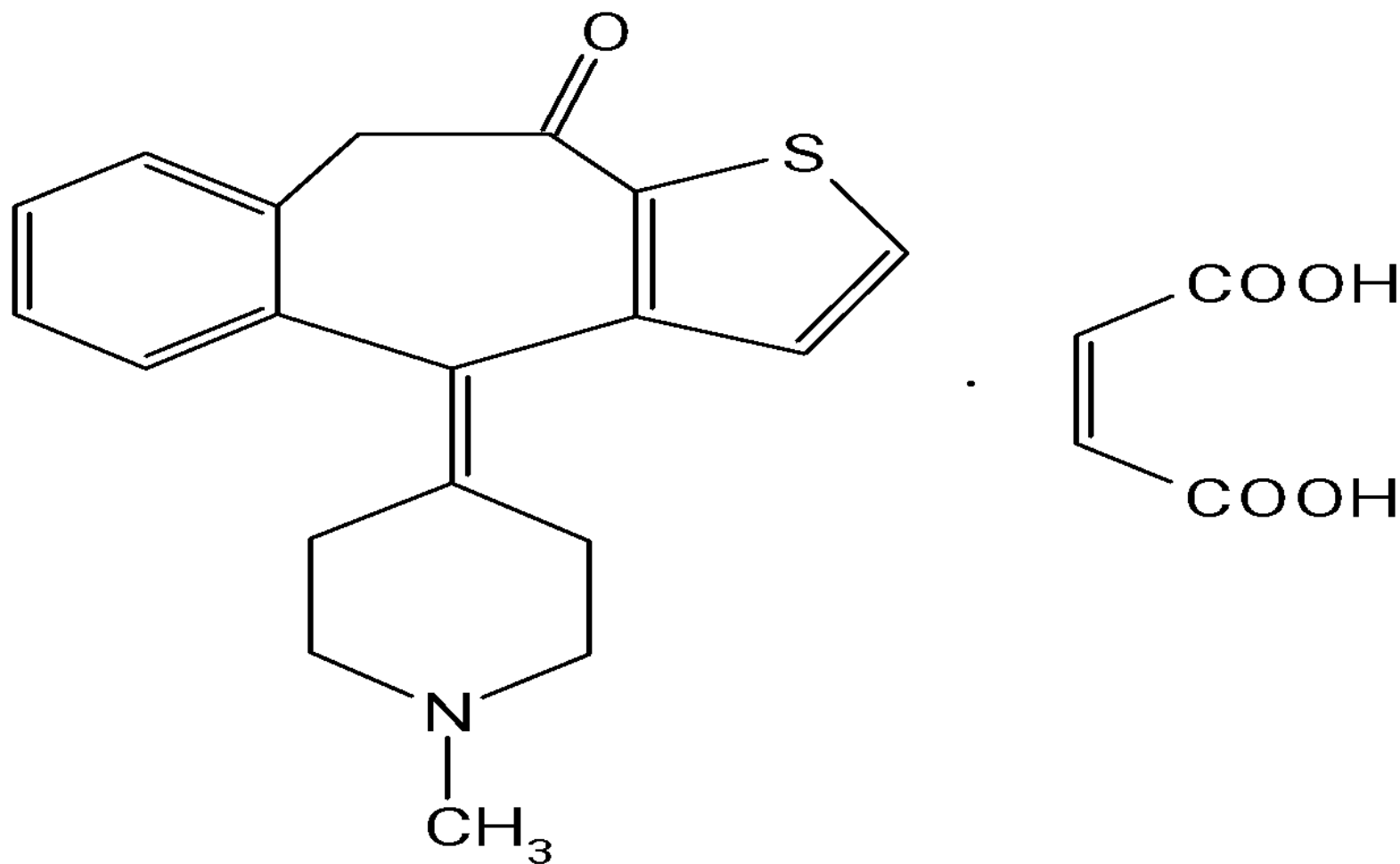
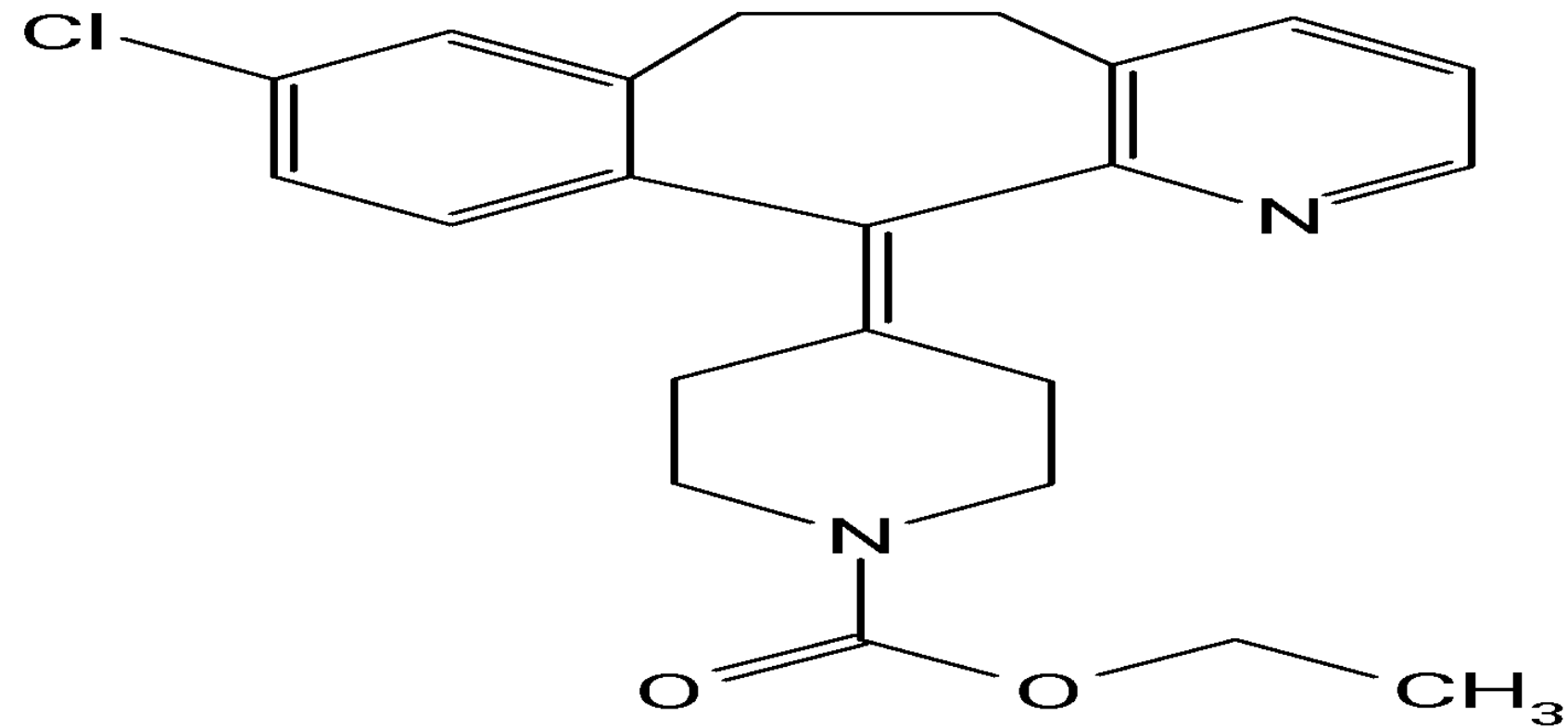


табл. , капсулы 0,010; сироп 0,2% ; глазные капли

Loratadine — лоратадин (Кларитин)



Свойства: Белые или почти белые кристаллич.
порошки

Подлинность: ИК-, УФ-спектроскопия, ТСХ.

Колич. опр. – Неводное титрование в безводной уксусной к-те, титрант хлорная к-та (HClO_4)

Применение: Кетотифена фумарат и лоратадин -
противогистаминное действие и седативное.

Лоратадин — табл, по 0,01 г.

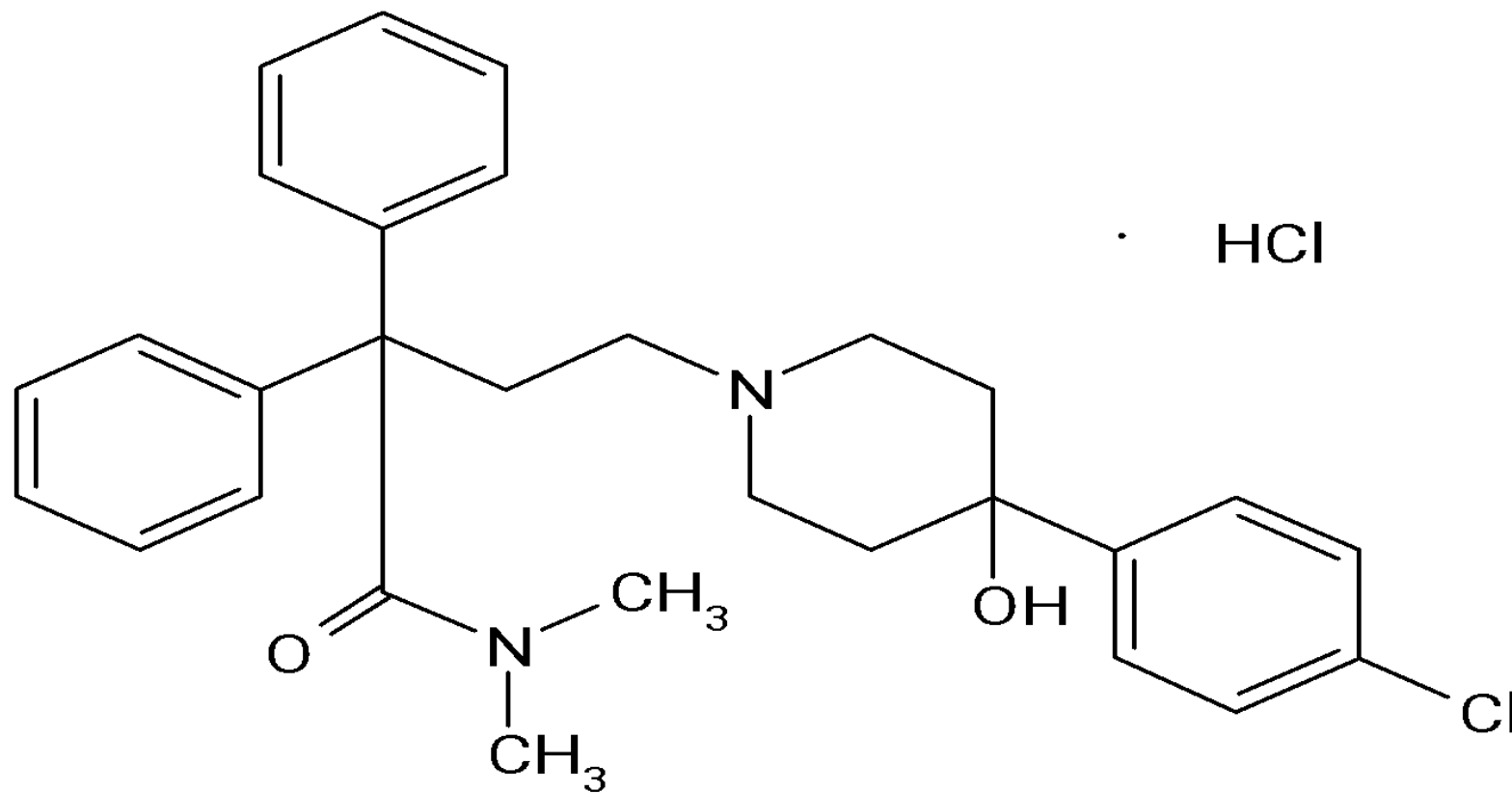
Кетотифена фумарат – табл. Капсулы по 0,01 г;
сироп 0,2%; гл.капли.

Назначают оба ЛП при аллергич. ринитах,
конъюнктивитах, крапивнице, сенной лихорадке.

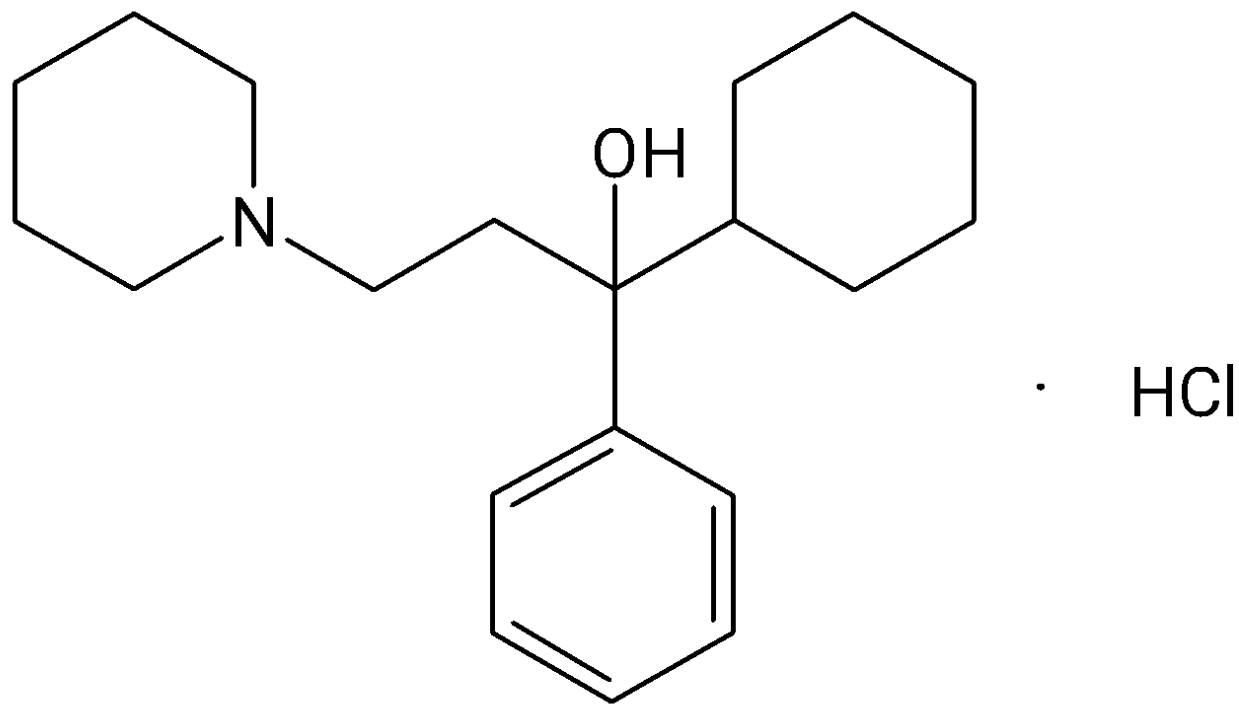
Производные пиперидина:

Loperamide Hydrochloride,
гидрохлорид

лоперамида
(иммодиум)

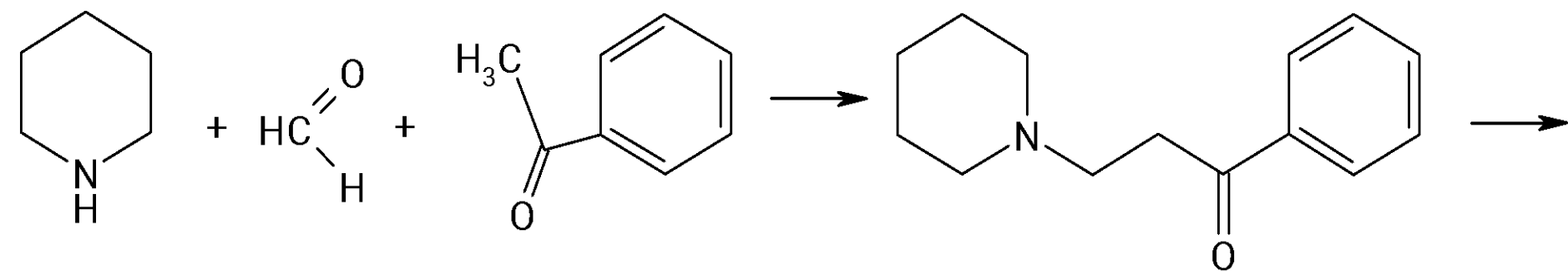


Trihexurphenidil Hydrochloride — тригексифенидила
гидрохлорид (**Циклодол**)

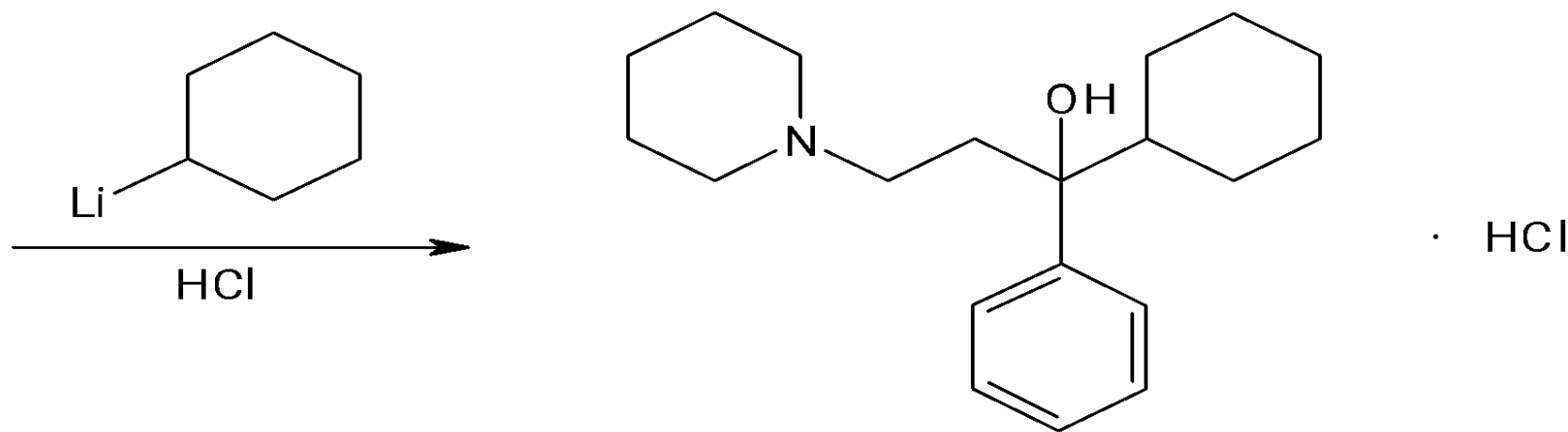


1-фенил-1-циклогексил-3-(*N*-пиперидино)-пропанола-1
гидрохлорид

Получение: пиперидин конденсируют с формальдегидом и ацетофеноном, полученный β -пиперидинопропиофенон сочетают с литийциклогексаном (в присутствии HCl):



β -пиперидинопропиофенон



тригексифенидила гидрохлорид

Лоперамида гидрохлорид и циклодол - белые или с желтоватым оттенком кристаллич. порошки, мало растворимы в воде.

Подлинность: 1) ИК- и УФ-спектроскопия, ГЖХ
2) на хлорид-ионы с AgNO_3
3) осадительные р-ции (третичный атом азота)

Количество. опр.: 1) - неводное титрование.

Лоперамида гидрохлорид титруют в присутствии ацетата ртути (II). Растворитель - безводная (или ледяная уксусная кислота).

Циклодол - в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:2), без ацетата ртути (II).

Индикатор-кристаллический фиолетовый,
титрант — хлорная кислота (0,1 моль/л).

2) лоперамида гидрохлорид можно титровать в водной среде щелочью с потенциометрическим установлением конечной точки титрования.

Хранят тригексифенидила гидрохлорид по правилам, установленным для наркотических анальгетиков.

Указанные ЛП хранят в хорошо укупоренных банках, в сухом защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Применяют

Лоперамида гидрохлорид-антидиарейный эффект таблетки и капсулы по 0,002 г или 0,002%-ного раствора для приема внутрь.

Тригексифенидила гидрохлорид - холинолитическое средство, для лечения паркинсонизма, спастических параличах табл. по 0,001 и 0,002 г.