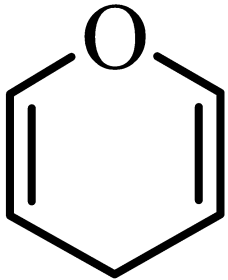
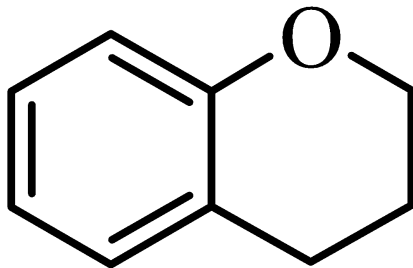


ФЕНИЛХРОМАНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

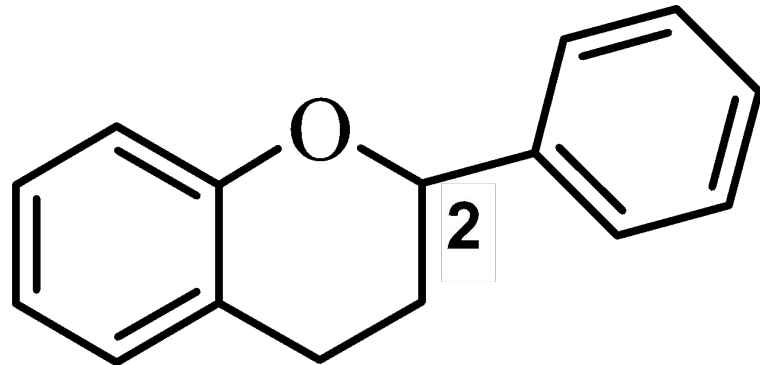
ФЛАВОНОИДЫ



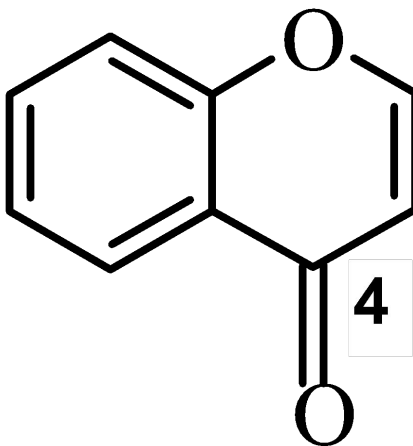
**γ-
пиран**



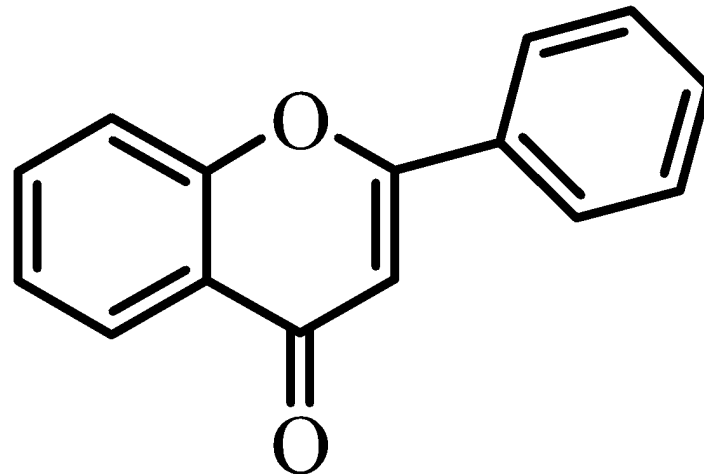
Хроман



Флаван

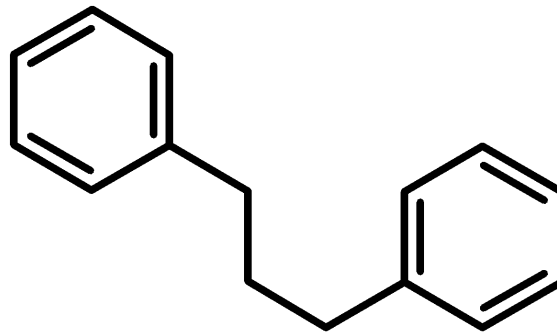
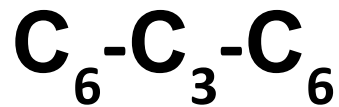


**γ-
хромон**



Флавлон

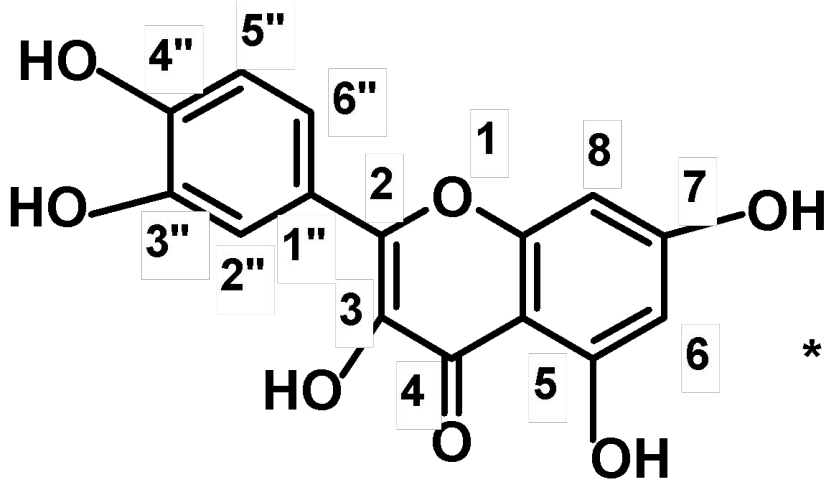
- Флавоноиды – полифенольные соединения растительного происхождения, содержащие дифенилпропановый фрагмент



витамин Р

от permeabilitus (лат.) – проникать

Кверцетин - Quercetin*

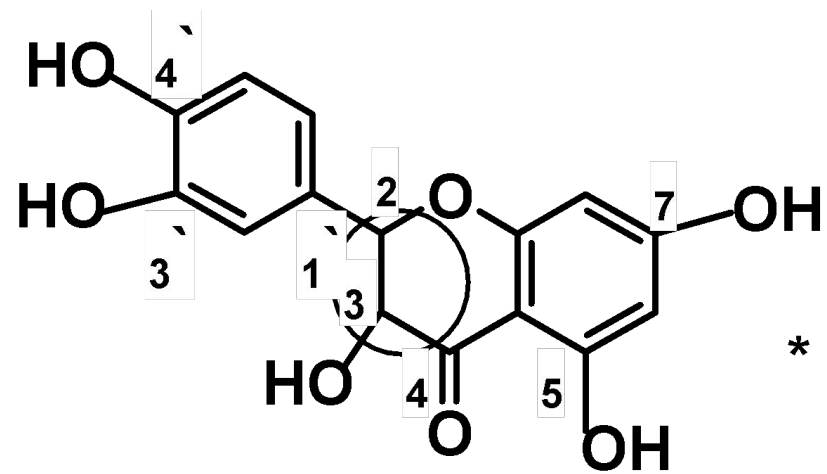


3,5,7,3',4' - пентаокси-
флаво

* H₂O

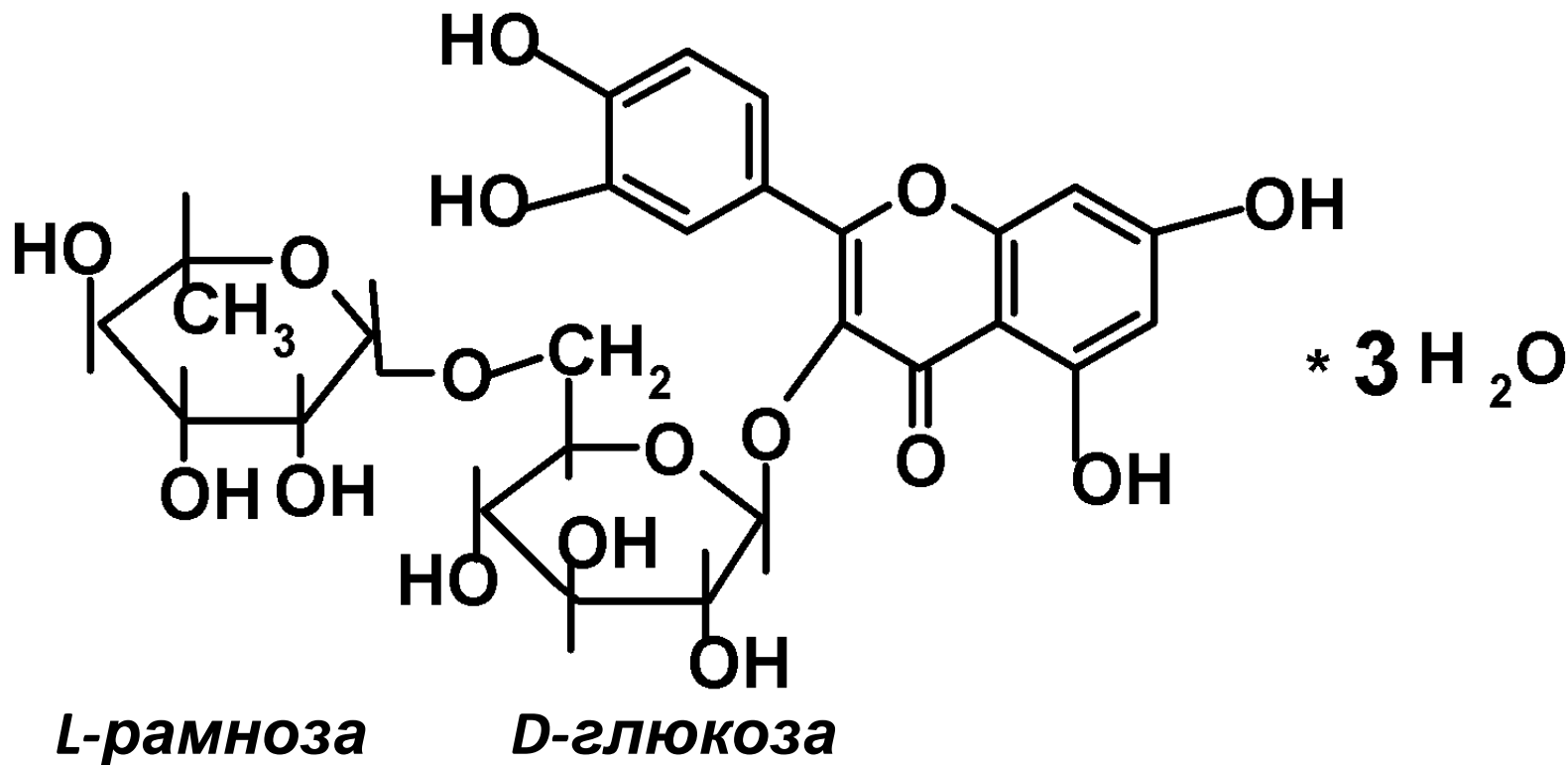
Дигидрокверцетин - Dihydroquercetin*

2,3-
дигидро-3,5,7,3',4'-
пентаоксифлаво



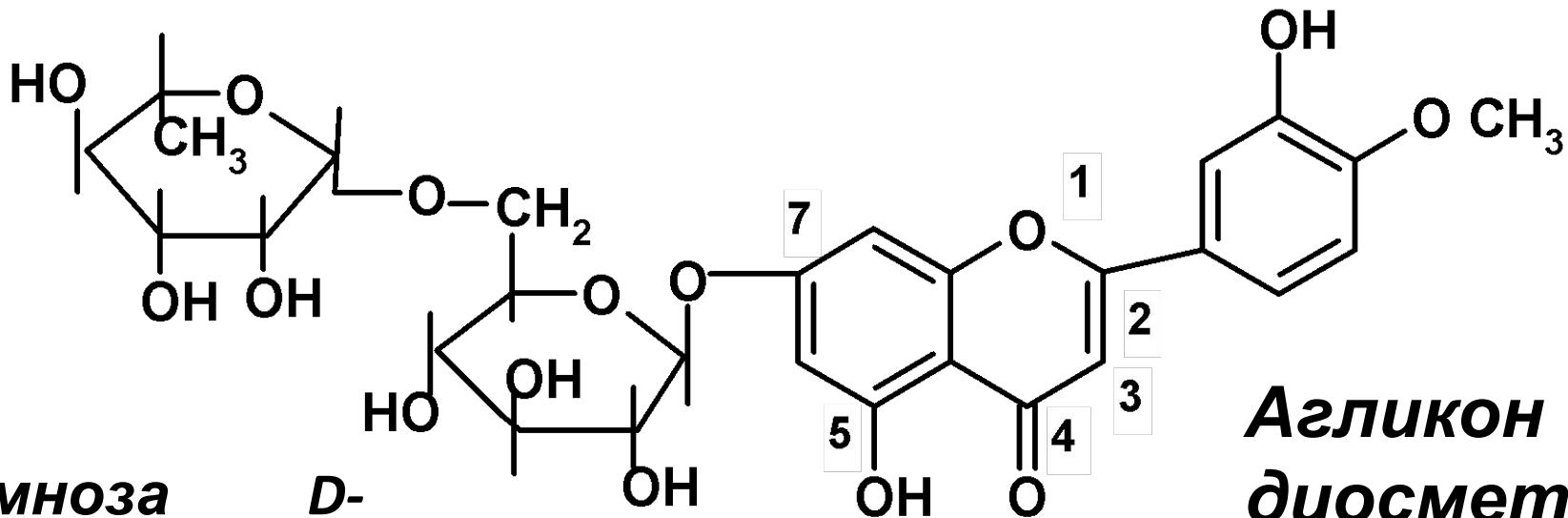
* H₂O

Рутинозид (Rutoside) / Рутин (Rutinum)

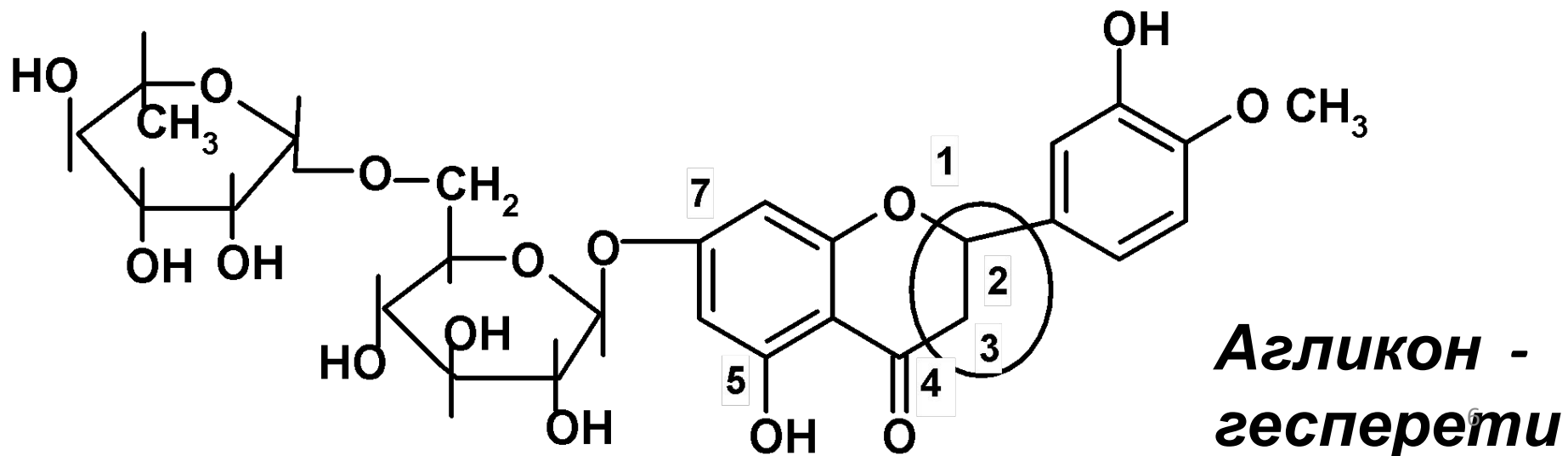


3-рутинозид кверцетина

Диосмин* - Diosmin*



Гесперидин* - Hesperidin^H

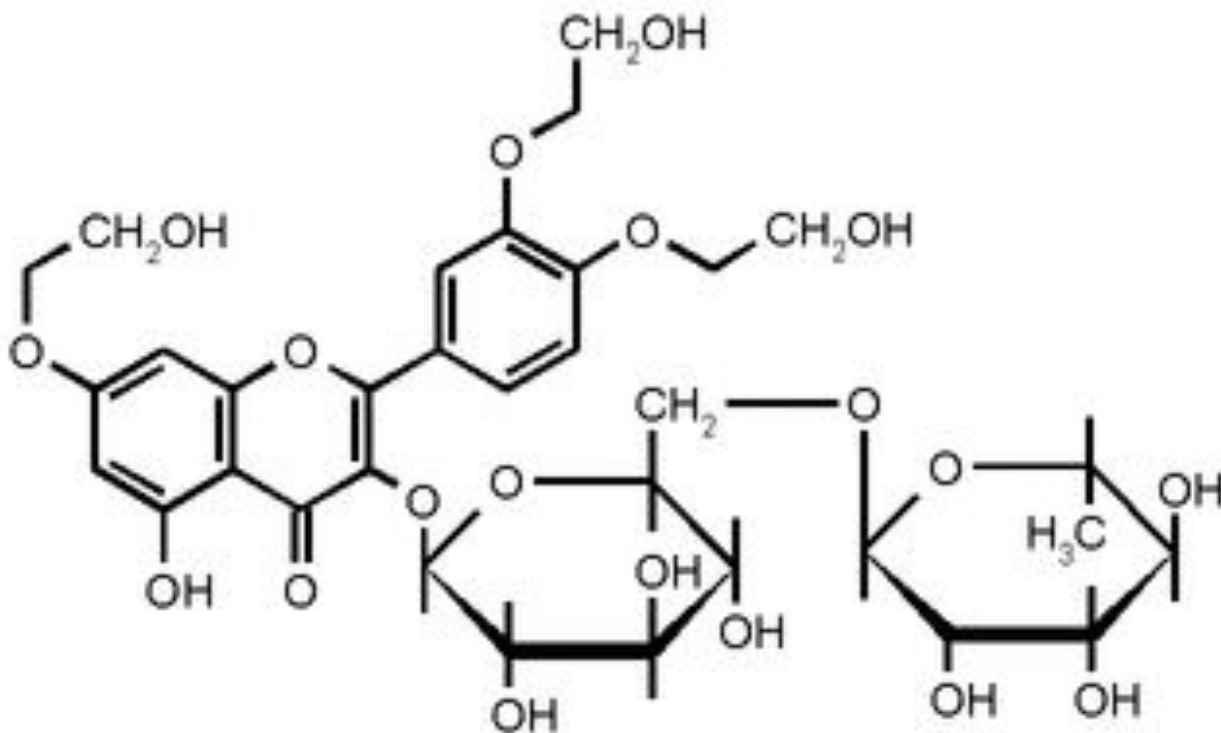


Троксерутин (Troxerutin)

Фармакологическая группа

[Ангиопротекторы и корректоры](#)

[микроциркуляции](#)



- около 80-85% тригидроксиэтильного производного (7,3',4'-тригидроксиэтилрутозид),
- около 8-10% тетрагидроксиэтильного производного (5,7,3',4'-тетрагидроксиэтилрутозида) и
- 4-5% дигидроксиэтильного производного (7,4'-дигидроксиэтилрутозида)

ПОЛУЧЕНИЕ

Кверцетин получают из коры *Quercus tinctoria*
] экстрагируют водой (гликозид кверцитрон)
] гидролизуют кипячением с минеральными кислотами (кверцетин и рамноза)
] перекристаллизовывают

Рутин впервые выделен из руты пахучей (*Ruta graveolens* L.) Вейссом в 1842 г.

Получают рутин из зеленой массы гречихи (1,5-6%):

] извлекают водой
] осаждают белки
] перекристаллизовывают рутин

Троксерутин получают при нагревании рутина с избытком этиленоксида в воде в присутствии основания, затем проводят кристаллизацию из спирта.

Дигидрокверцетин получают из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) и л. Гмелина (*Larix gmelini*) или л. даурской (*L. daurica*) сем. Сосновые (*Pinaceae*)

Диосмин и гесперидин - из незрелых плодов сем. *Rutaceae aurantieae* вида *Citrus Sinesis*

Физические свойства

Мелкокристаллические порошки желтого цвета, без запаха.

Растворимость:

- в воде и хлороформе:

кверцетин, рутин, диосмин – пр. нерастворимы
дигидрокверцетин - мало растворим

- в этаноле:

дигидрокверцетин – растворим
кверцетин, рутин – мало растворимы
Диосмин, троксерутин – пр. нерастворимы

- в растворах щелочей:

все ЛС растворимы (**полифенолы!!!**)

▮ диосмин растворим в ДМСО

▮ троксерутин растворим в воде, глицерине, пропиленгликоле

Подлинность

1. $T_{\text{пл.}}$ Рутин 183-194°C (с разл.)
Кверцетин 313-316°C (с разл.)
Дигидрокверцетин 220-222°C

2. ИК-спектр

- 3300-3100 cm^{-1} - фенольные гидроксилы
1720-1680 cm^{-1} - карбонильная группа
1600-1500 cm^{-1} - ароматическая система

3. УФ-спектр (в этаноле)

Рутин λ_{\max} 259±2 нм и 362,5±1 нм
($A_{1\text{см}}^{1\%} = 300-330$)

Кверцетин λ_{\max} 255±2 нм и 375±3 нм

Дигидрокверцетин λ_{\max} 290 нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 630\pm60$);
 λ_{\min} 247 нм; плечо при 325 нм

Диосмин (в водном растворе натрия карбоната) -
 λ_{\max} 267±2 нм и 371±2 нм

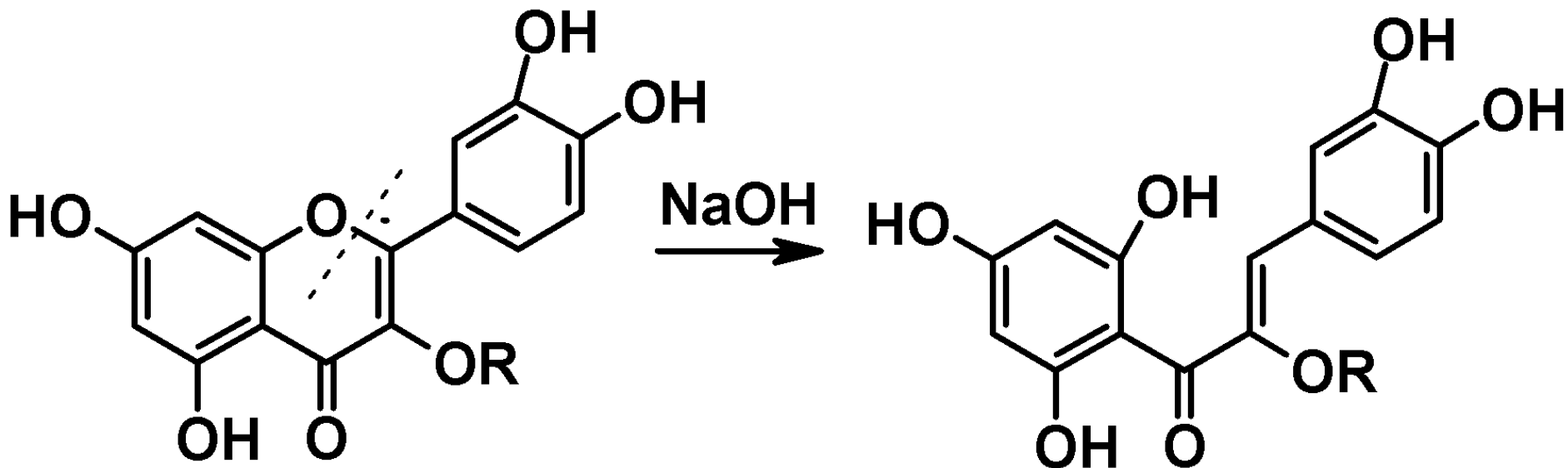
Троксерутин λ_{\max} 349 нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 250$);

4. ПМР-спектр (дигидрокверцетин)

5. ВЭЖХ - по времени удерживания (дигидрокверцетин, диосмин)

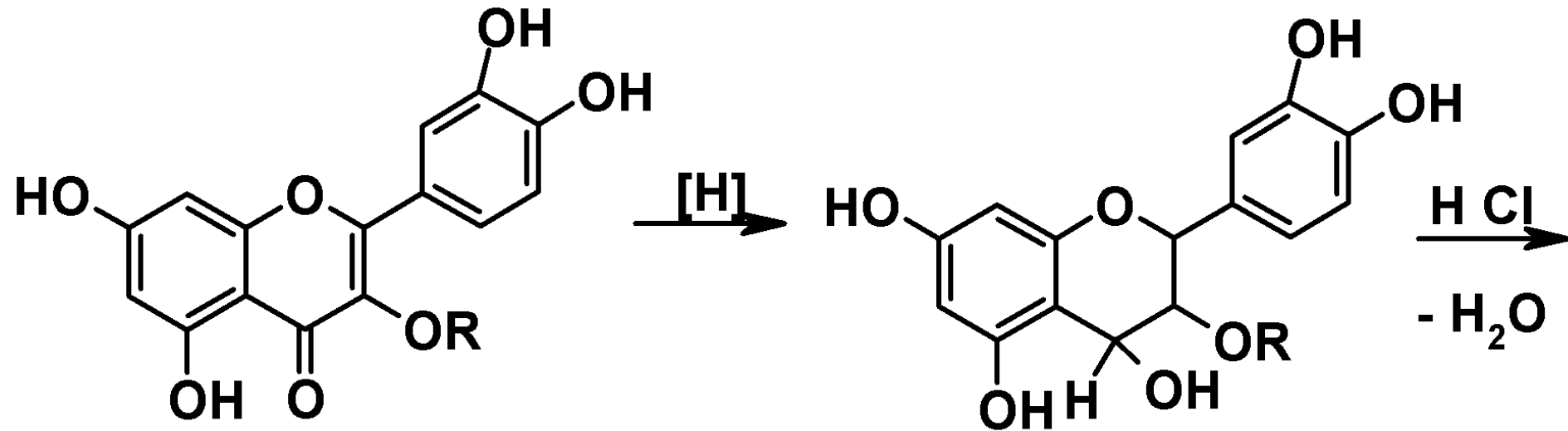
Химические реакции:

6. [Препарат] + NaOH \square Халкон
(желто-оранжевое окрашивание)

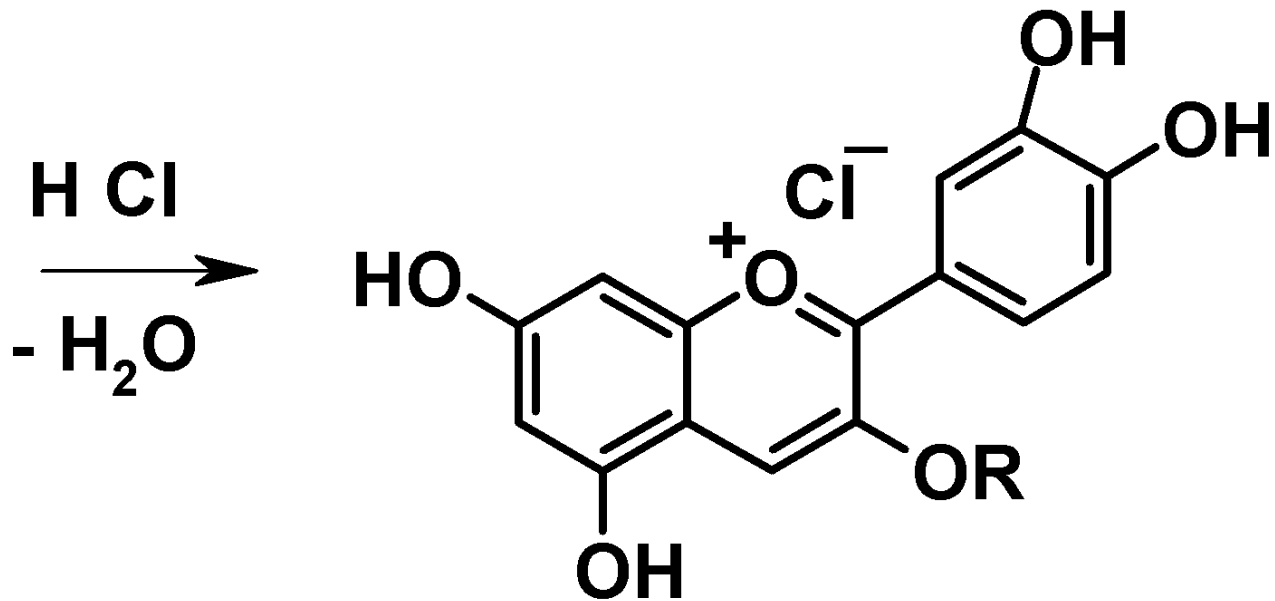


7. ЦИАНИНОВАЯ (ЦИАНИДИНОВАЯ) РЕАКЦИЯ:

[Препарат] + Mg порошок + HCl конц. □ пирилиевая соль
соль (красное окрашивание)



хромено
л



Красное окрашивание
Цианин хлорид (пирилиевая соль)

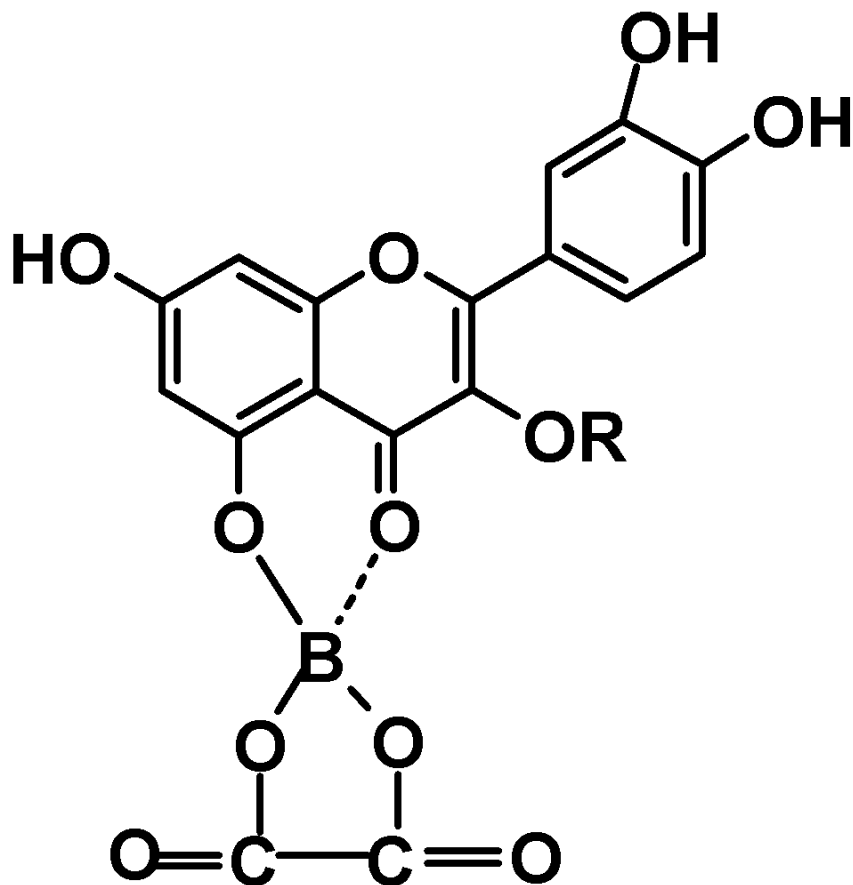
8. На фенольные гидроксилы:

- а). с FeCl_3 темно-зеленое окр. $\xrightarrow{\text{NaOH}}$ красно-коричневое окрашивание
- б). с солями свинца оранжевый осадок
- в). с солями diazonия азокраситель
рутин – красно-бурого цвета;
кверцетин – красно-оранжевого цвета
- г). с реактивом Марки красно-оранжевое окрашивание

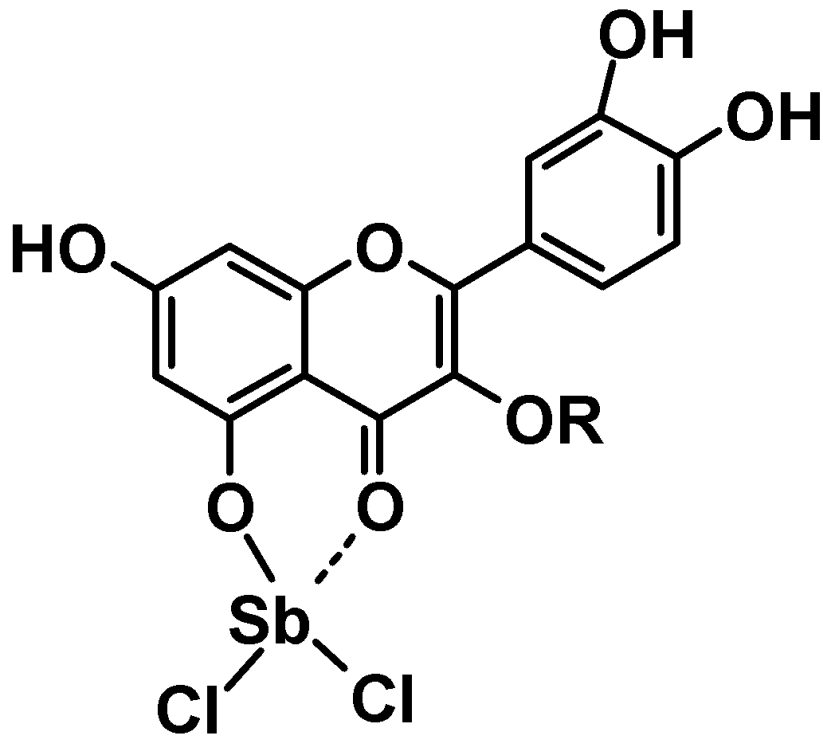
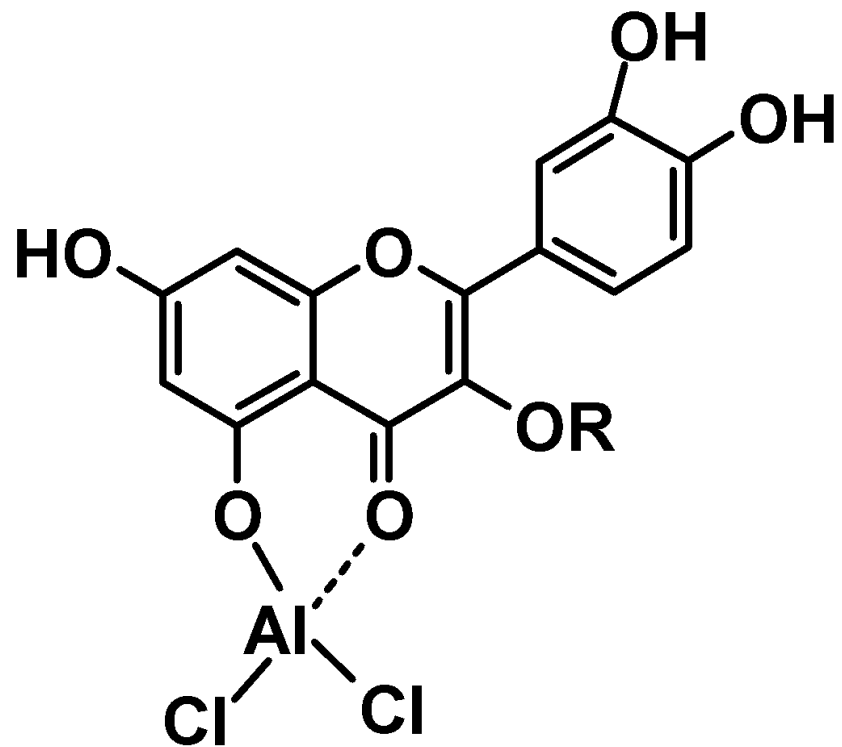
9. Образование комплексных соединений:

а). с H_3BO_3 в присутствии лимонной или щавелевой кислот

(в сухом ацетоне) □ ярко-желтое окрашивание
с зеленой флуоресценцией

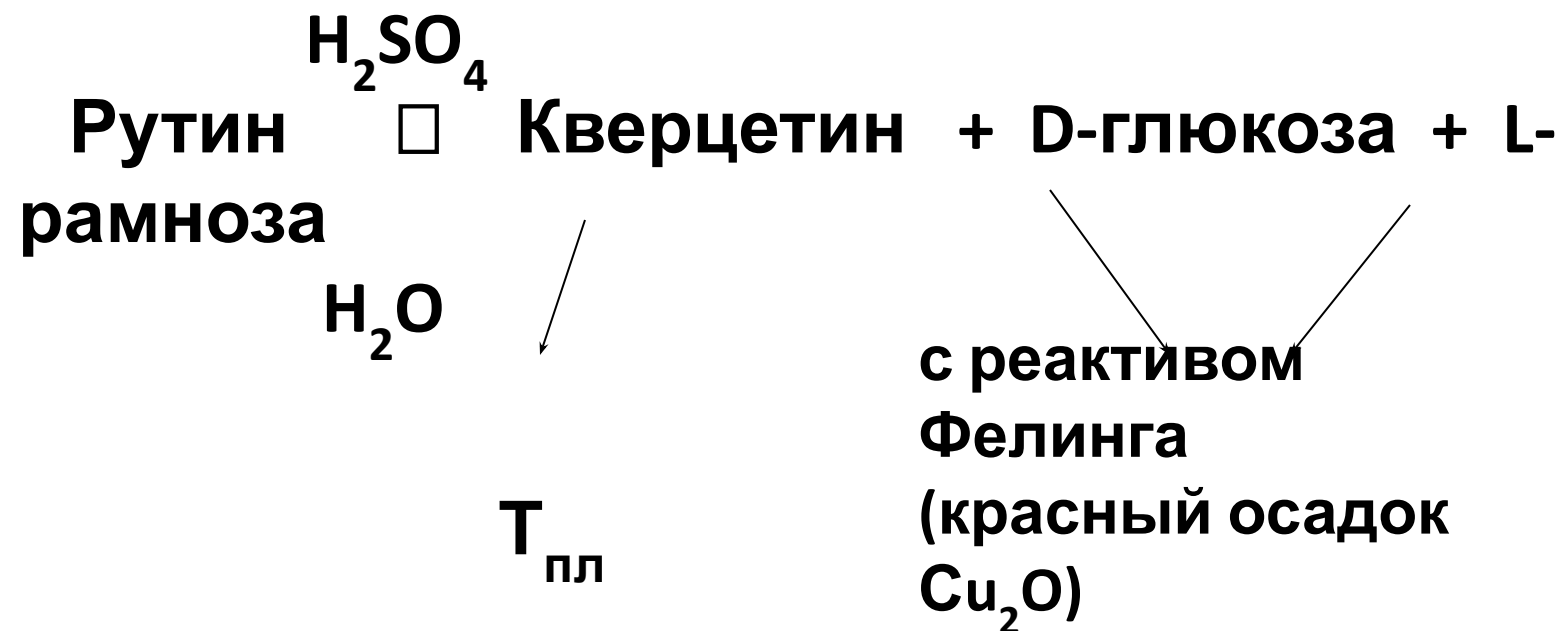


б). с SbCl_3 □ желтое или красное окрашивание
в). с AlCl_3 □ комплекс, окрашенный в желтый цвет



10. Рутин – по продуктам

гидролиза:



Испытания на чистоту:

- В кверцетине – *посторонние флавоноиды* - ТСХ;
- В рутине – *кверцетина* не более 5 % (СФ-метрия или БХ)

Отсутствие примесей *алкалоидов; хлорофилла и пигментов* и др.

- В дигидрокверцетине – *родственные примеси* (кверцетин и др.) не более 10% - ВЭЖХ
- В диосмине
– *посторонние примеси* – не более 10% (ВЭЖХ)
в том числе: *гесперидин* – не более 5%; *диосметин* – не более 3%.
- *содержание йода* (не более 0,1%) - потенциометрически с йодселективным электродом, после сжигания в колбе с кислородом

Остаточные органические растворители (ГЖХ)

- в рутине – метанол
- в диосмине - этанол

Количественное определение:

• **СФ-метрия**

Кверцетин (λ 365 нм; в 0,002М НСl; по ГСО)

Рутин (λ 362,5 нм; в абсолютном спирте; по $A^{1\%}_{1\text{см}}$)

• **ФЭК** (на основе цветных реакций) – в лек.формах

• **ВЭЖХ** (Дигидрокверцетин, диосмин)

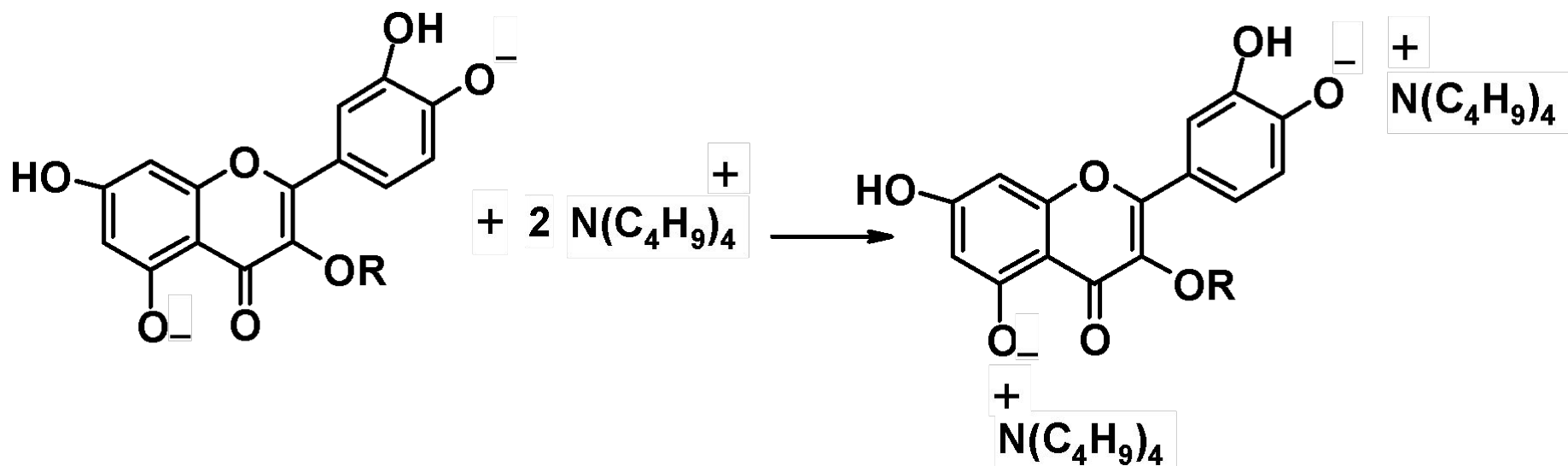
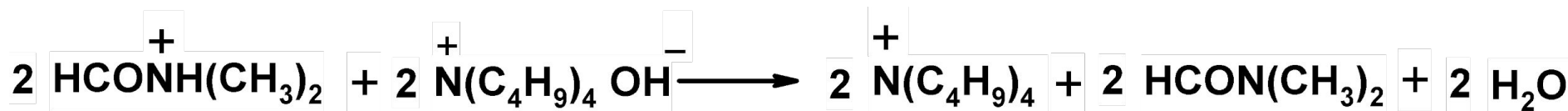
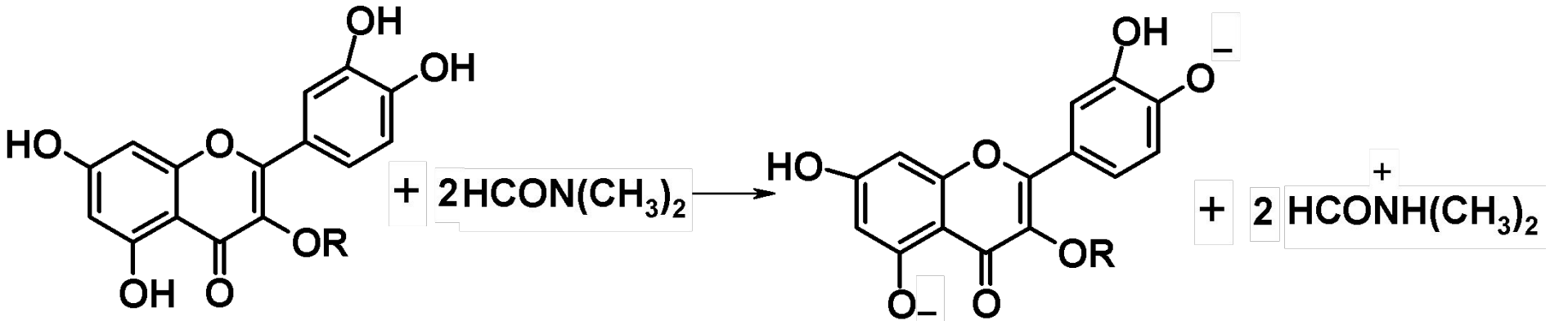
• **Кислотно-основное титрование в неводных растворителях**

(Рутин – полифенол: слабые кислотные свойства)

Растворитель – ДМФА

Индикатор – тимолфталейн

Титрант – 0,1 М р-р тетрабутиламмония гидроксида



РУТИН (Рутозид*).

Формы выпуска: таблетки, 0,02 г; поливитаминные ЛС (Компливит, Аскорутин и др.).

ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН

Капилар (Capilar); Таксифолин

Формы выпуска: таблетки, 0,02 г

ДИОСМИН, ГЕСПЕРИДИН

Детралекс, Флебодия, Вазокет 600

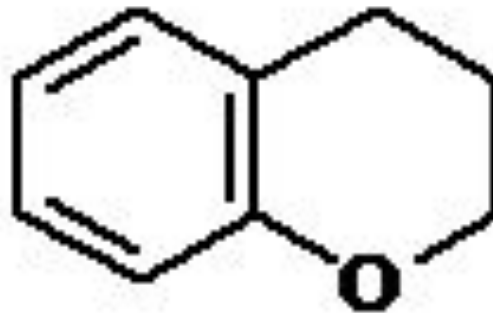
**Диосмин с гесперидином — мировой стандарт для
лечения хронической венозной недостаточности**

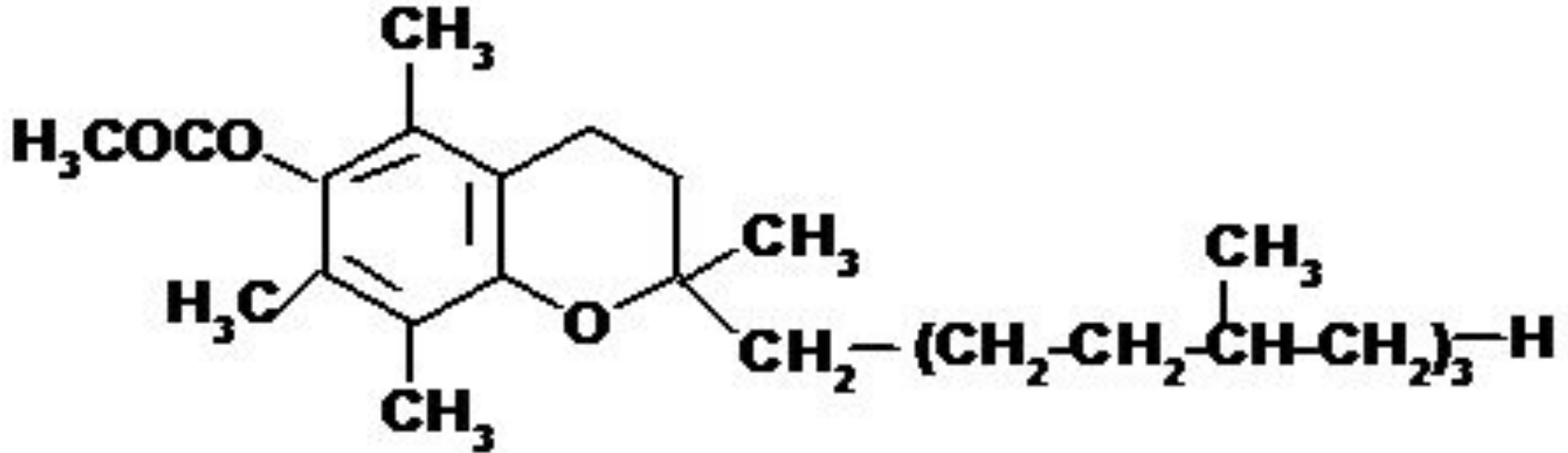
ТРОКСЕРУТИН (Троксевазин)

**Формы выпуска: гель для наружного применения 2%;
капсулы 300 мг**

Название токоферол происходит от греческих слов «токос» - рождение и «феро» - несущий, окончание ОЛ указывает на наличие гидроксильной группы.

В настоящее время известно 7 близких по структуре соединений, которые относятся к группе токоферолов. Все они имеют в своей основе структуру дигидрохромана:





6-ацетокси-2,5,7,8-тетраметил-2-(4',8',12'-триметил-тридецил) хроман

Токоферол выделяют из масла зародышей семян злаковых растений.

Фармакологическое действие –

восполняющее дефицит витамина Е.

- ▣ Обладает антиоксидантной активностью,
- ▣ нормализует репродуктивную функцию;
- ▣ препятствует развитию атеросклероза,
- ▣ улучшает питание и сократительную способность миокарда,
- ▣ тормозит свободнорадикальные реакции,
- ▣ предупреждает образование пероксидов, повреждающих клеточные и субклеточные мембраны,
- ▣ стимулирует синтез гема и гемсодержащих ферментов — гемоглобина, миоглобина, цитохромов,
- ▣ стимулирует синтез белков,
- ▣ защищает от окисления витамин А.

Формы выпуска: капсулы, 100 и 200 мг;

Раствор для инъекций масляный 5%, 10% и 30% - 1,0
драже по 0,15 г

Физические свойства

-] Светло-желтая прозрачная маслянистая жидкость со слабым запахом.
-] На свету окисляется и темнеет.
-] пр. нерастворим в воде,
-] растворим в спирте,
-] очень легко – в эфире, хлороформе, растительных маслах.

Подлинность

1. ИК-спектр

УФ-спектр (в этаноле)

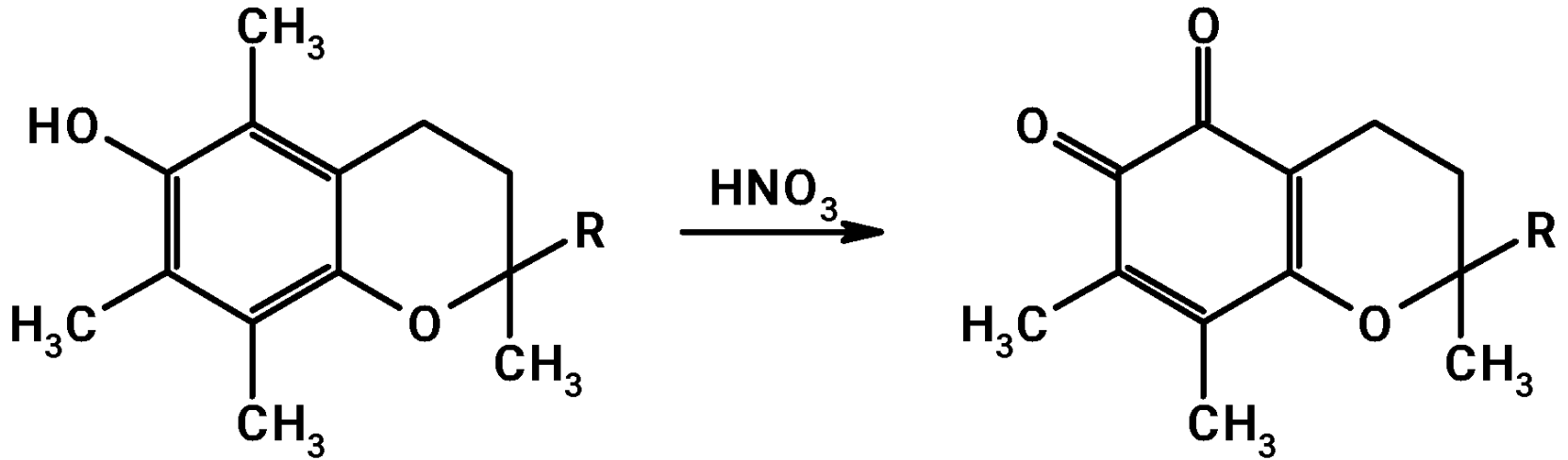
λ_{\max} 285 нм и λ_{\min} 254 нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 42-45$)

3. $n = 1,4950-1,4985$

4. Химические реакции:

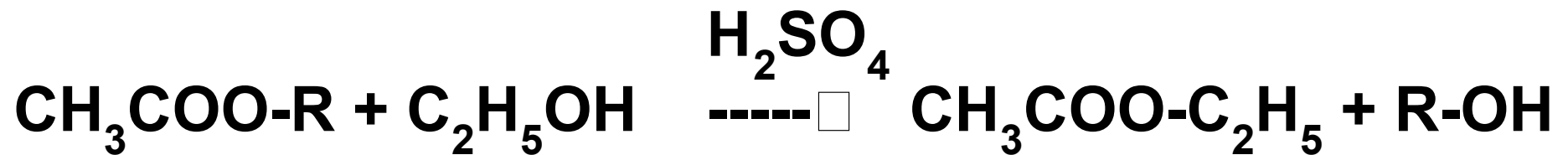
4.1 Реакции окисления (наличие фенольного гидроксила)

□ С HNO_3 конц. при нагревании □
красно-оранжевое окрашивание



о-токоферилхинон

4.2 Остаток уксусной кислоты определяют по образованию этилацетата:

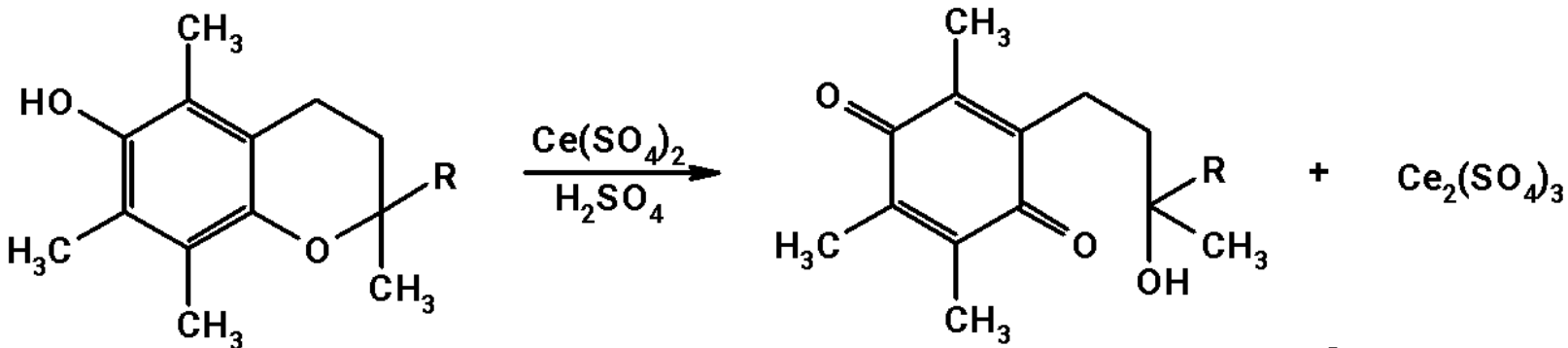


Количественное определение:

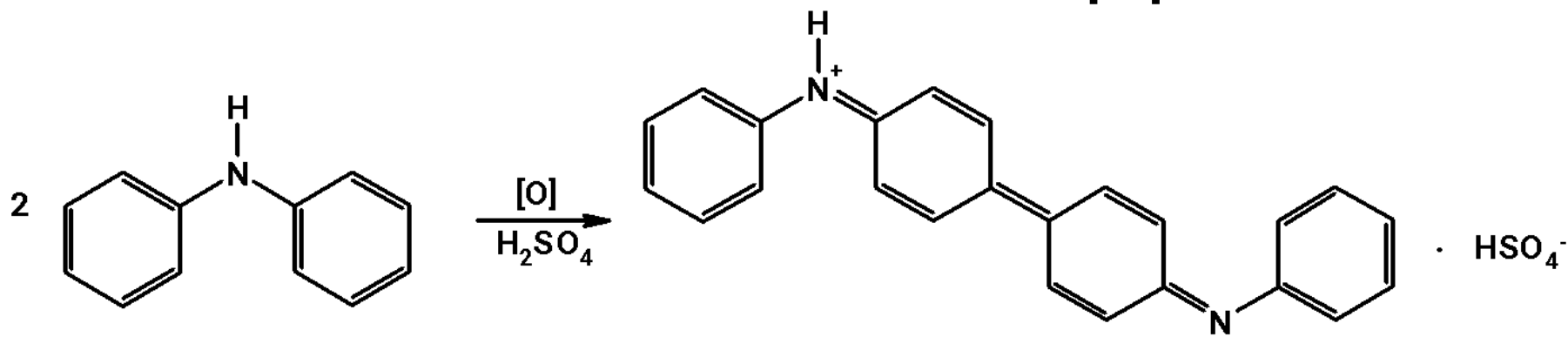
1. Цериметрия после кислотного гидролиза.

Титрант - сульфат церия (IV)

Индикатор - дифениламин (до сине-фиолетового окр.)



п-токоферилхинон

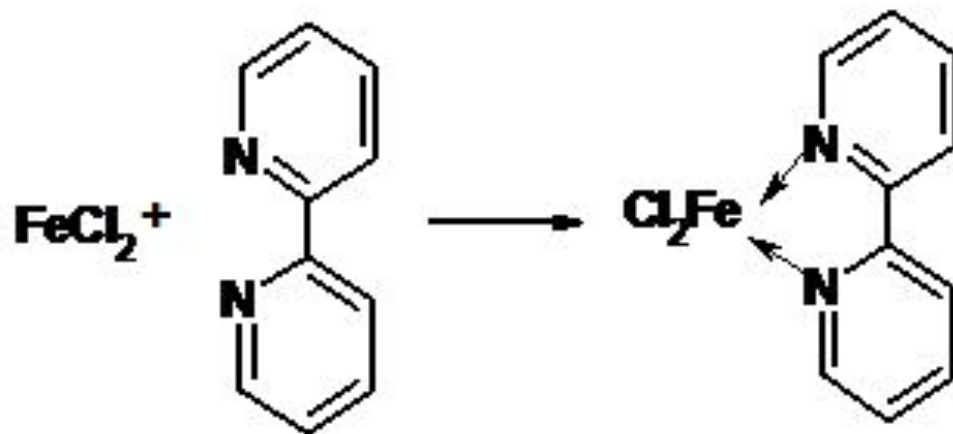
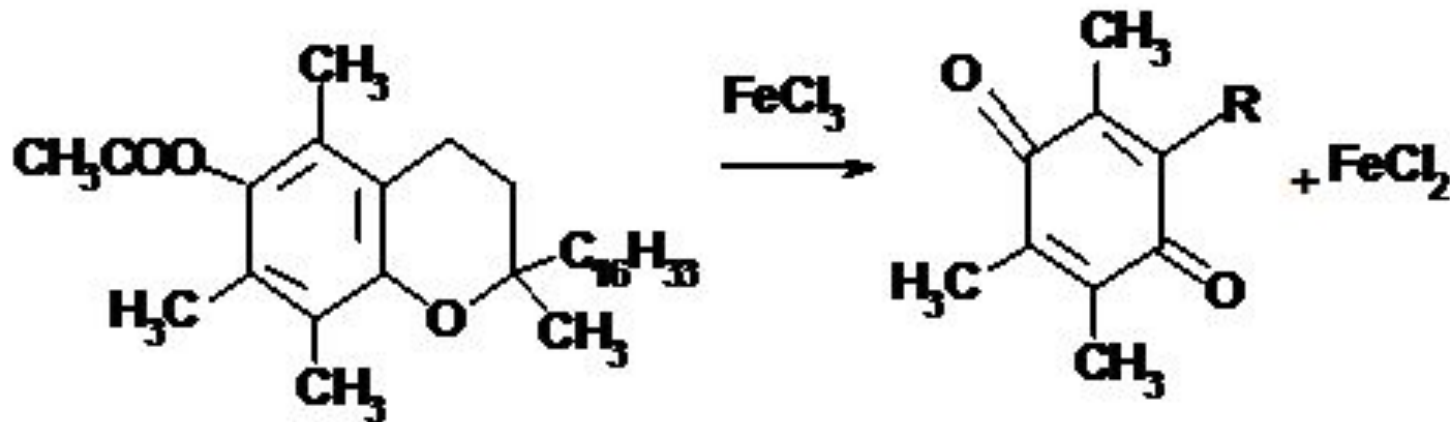


дифениламин

иммониевая соль дифенилбензидина

2. ФЭК (в лек. формах)

Метод основан на восстановлении железа(III) до железа(II), которое взаимодействует с α,α -дипиридом с образованием окрашенного комплекса:



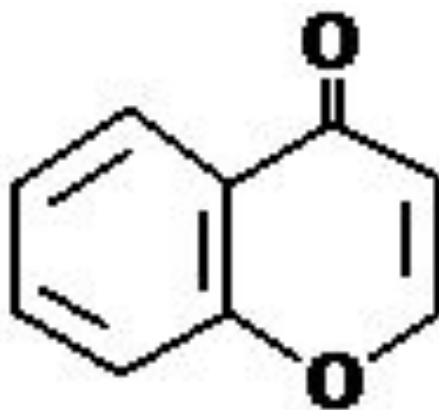
3. ГЖХ

4. ВЭЖХ

ХРАНЕНИЕ -

в герметически закрытых, заполненных доверху банках темного стекла, в прохладном, защищенном от света месте (при температуре не выше +10 °С).

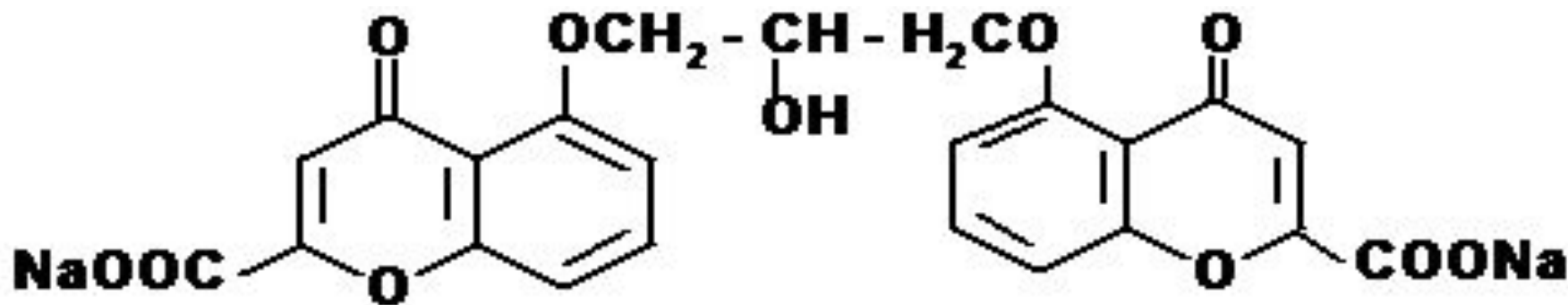
Производные бензо-γ-пирона



Натрия کروмогликат

Disodium Cromoglicate

Кромолин –натрий (Интал)



динатриевая соль 1,3-бис-(2-карбоксихроменил-5-окси)-2-оксипропана

Противоаллергическое средство.

Формы выпуска:

- ✓аэрозоль для ингаляций дозированный 1 и 5 мг/доза;
- ✓капсулы с порошком для ингаляций 20 мг;
- ✓раствор для ингаляции 1% - 2 мл,
- ✓капли глазные 20 мг/мл – 10 мл;
- ✓спрей для назального применения 2%

Физические свойства

Белый кристаллический порошок.
Растворим в воде,
очень мало растворим в спирте.

Подлинность

.ИК –спектр

.УФ-спектр (в фосфатном буфере (pH=7,4)

λ_{\max} 238 нм и 326 нм

3. Реакции на ионы натрия

Количественное определение:

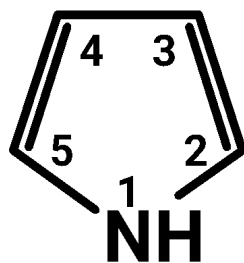
1. МЕТОД НЕВОДНОГО ТИТРОВАНИЯ слабых оснований в смеси пропиленгликоля, изопропанола и гексана. Титрант - 0,1 М р-р хлорной кислоты. Конец титрования определяют потенциометрическим методом.

2. СФ

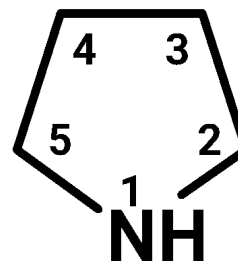
Производные пиррола

Пиррол — пятичленный гетероцикл с одним гетероатомом азота.

Пирролидин — гидрированный пиррол.

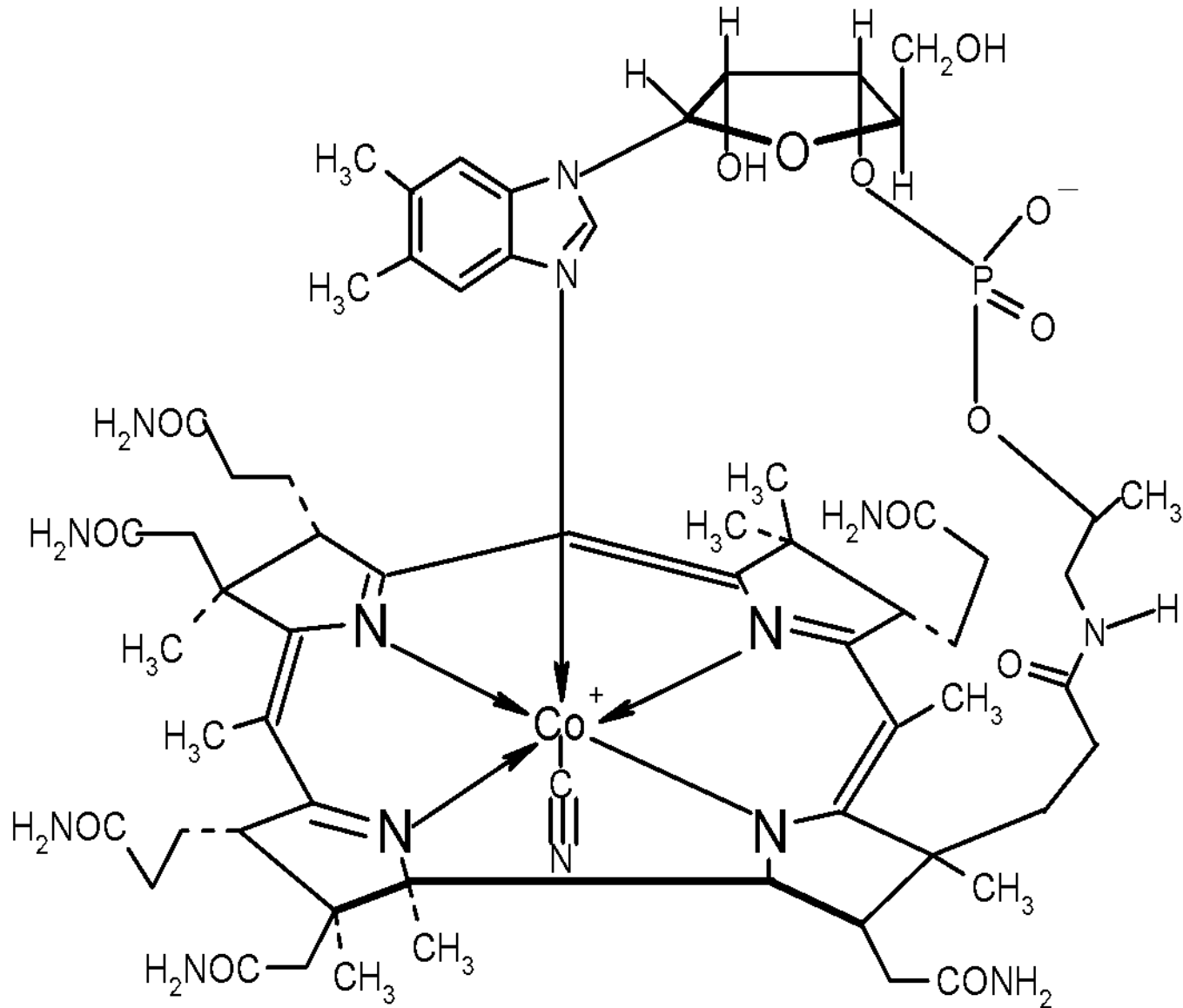


пиррол



пирролидин

Суапосоbаламін — цианокобаламін (Витамин В₁₂)



1934 г. - Джордж Уипл и Джордж Майнот получили Нобелевскую премию по медицине «за открытия, связанные с применением печени в лечении пернициозной анемии».

1956 г. – Дороти Кроуфут-Ходжкин установила структуру молекулы V_{12} на основе данных кристаллографии. (1964 г. - Нобелевская премия по химии)

1973 г. – Роберт Бёрнс Вудворд разработал схему полного химического синтеза витамина V_{12} , ставшую классикой для химиков-синтетиков.

Молекула цианокобаламина состоит из двух связанных между собой частей:

1] кобальтового комплекса нуклеотида бензимидазола

2] макроциклической корриновой системы.

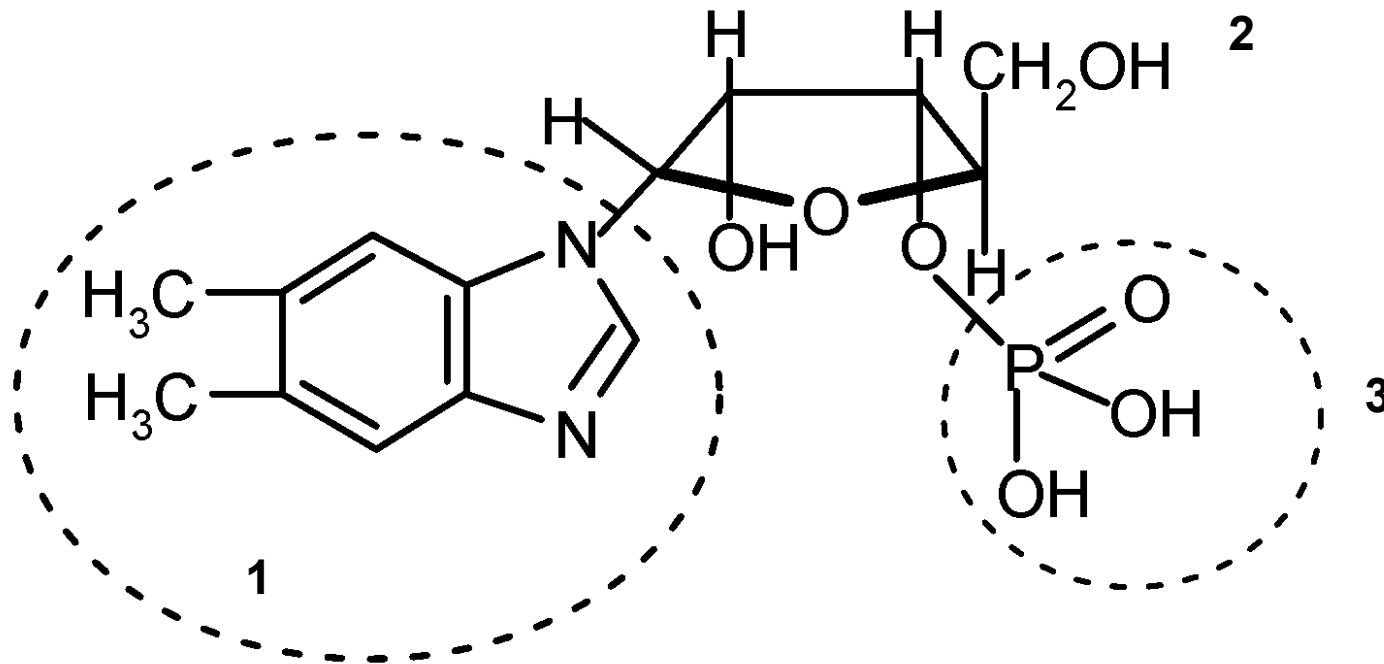
Нуклеотид включает следующие структурные элементы:

1 - нуклеиновое основание

(5,6-диметилбензимидазол),

2 - углеводный фрагмент (рибоза)

3 - остаток фосфорной кислоты:



Корриновая система состоит из 3 пирролиновых циклов (А, В, С) и 1 пирролидинового (D).

Кольца соединены между собой метиленовыми мостиками.

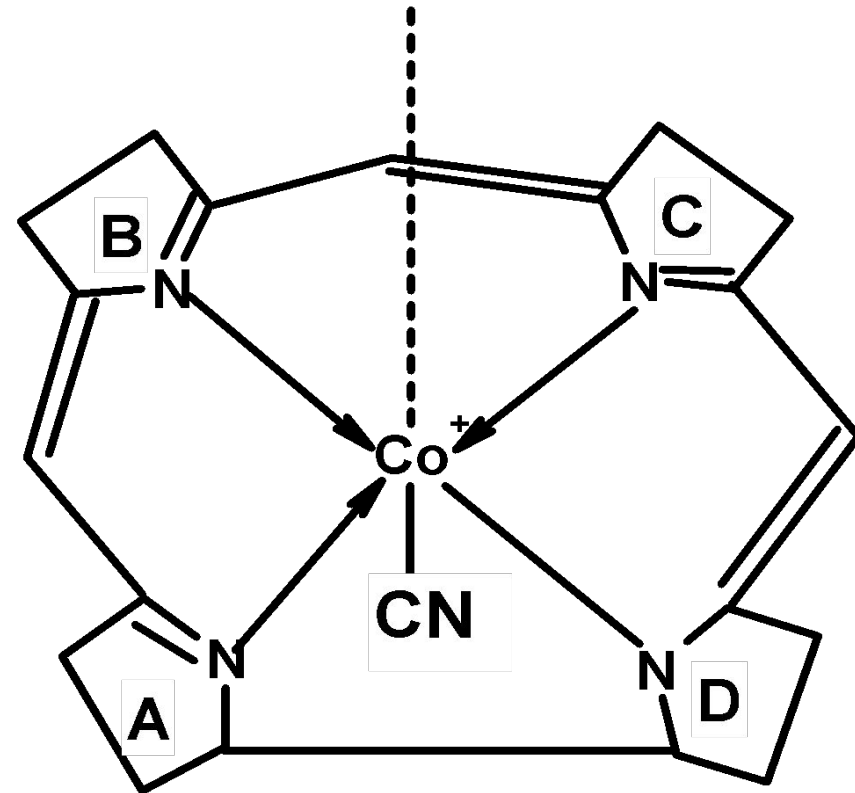
Корриновая система имеет шесть сопряженных двойных связей.

У 13 из 19 углеродных атомов водород замещен на

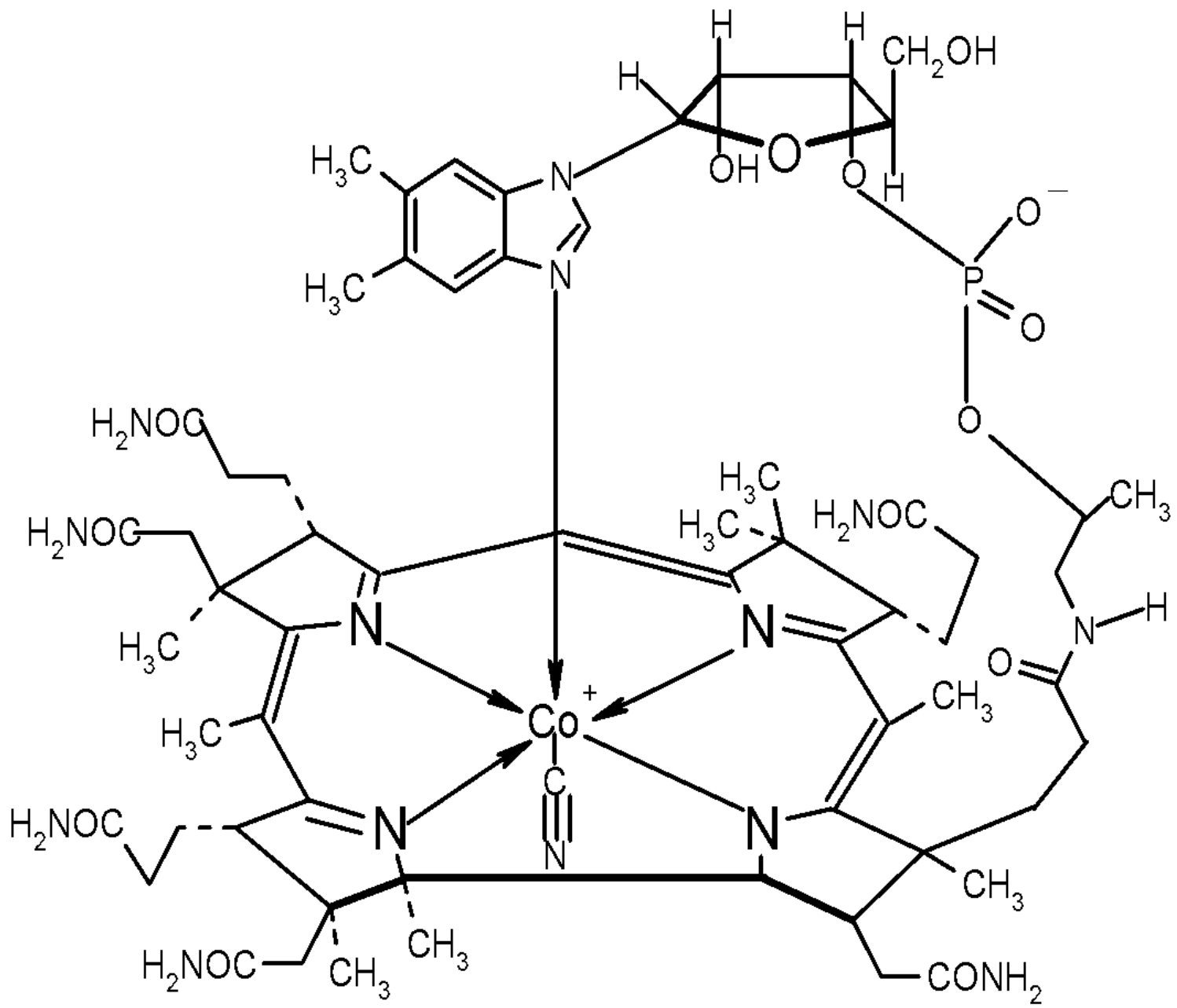
8 – метильных радикалов

3 – ацетамидных радикала

4 – пропионамидных радикала



- Атом азота 5,6-диметилбензимидазола в положении 3 связан координационной связью с атомом кобальта (III).**
- Кобальт образует хелатное (внутрикомплексное) соединение с цианогруппой и с атомами азота гидрированных пиррольных циклов корриновой системы.**
- Таким образом, создается замкнутая циклическая система, в центре которой находится координационный атом кобальта (координационное число 6).**
- Положительный заряд иона кобальта нейтрализуется отрицательно заряженным анионом фосфорной кислоты.**
- Цианокобаламин представляет собой не только хелатное соединение, но и внутреннюю соль или диэфир фосфорной кислоты, у которого одна связь — с рибозой, а другая — с пропионильным остатком кобамида.**



В.Н.Букин (СССР) - из культуральной жидкости

Streptomyces griseus

Получение

- **Добавление соли кобальта**
- **отделение стрептомицина**
- **сорбция (активированный уголь)**
- **десорбция бутанолом**

Физические свойства

Кристаллический порошок темно-красного цвета, без запаха. Гигроскопичен. Разлагается при температуре 200°С.

Умеренно медленно растворим в воде, растворим в спирте, пр. нерастворим в эфире, хлороформе.

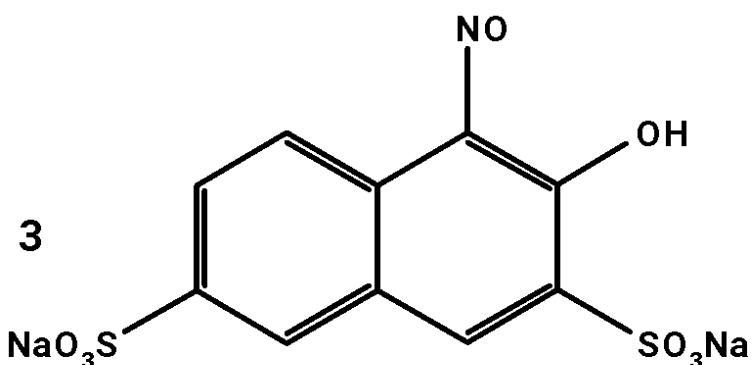
Подлинность

1. УФ – спектр

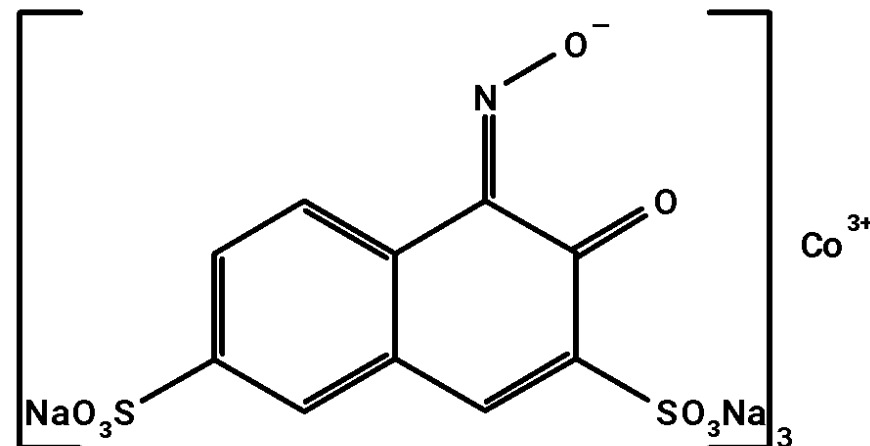
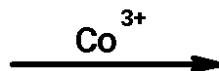
λ_{\max} 278, 361, 550 нм

2. Плав с NaHSO_4

$\square \text{Co}^{3+}$

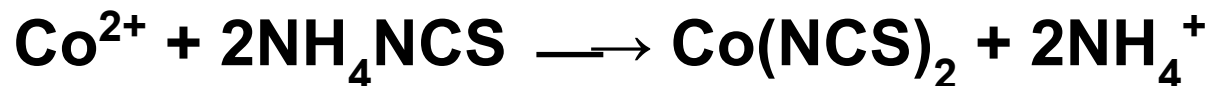


нитрозо-R-соль



красный

3. Плав с K_2SO_4 и H_2SO_4



сине-зеленое окр.

4. Цианогруппа –
нагревание с кислотой щавелевой
циановодородная кислота
+ бензидин + ион меди **комплекс синего цвета**

Посторонние примеси

1)УФ-спектрофотометрия

A_{361}/A_{278} от 1,70 до 1,88 ;

A_{361}/A_{550} от 3,15 до 3,40

Количественное определение:

1. Спектрофотометрия (361 нм, ГСО)

Активное противоанемическое средство.

Назначают также при заболеваниях печени, полиневритах, дерматитах и лучевой болезни.

Потребность человека в вит. В₁₂ ничтожна-1-5 мкг в сутки.

Формы выпуска:

✓ Раствор для инъекций, 100, 200, 500 мкг/мл

✓ Таблетки 50 мкг с фолиевой кислотой 5 мкг.

✓ Поливитамины

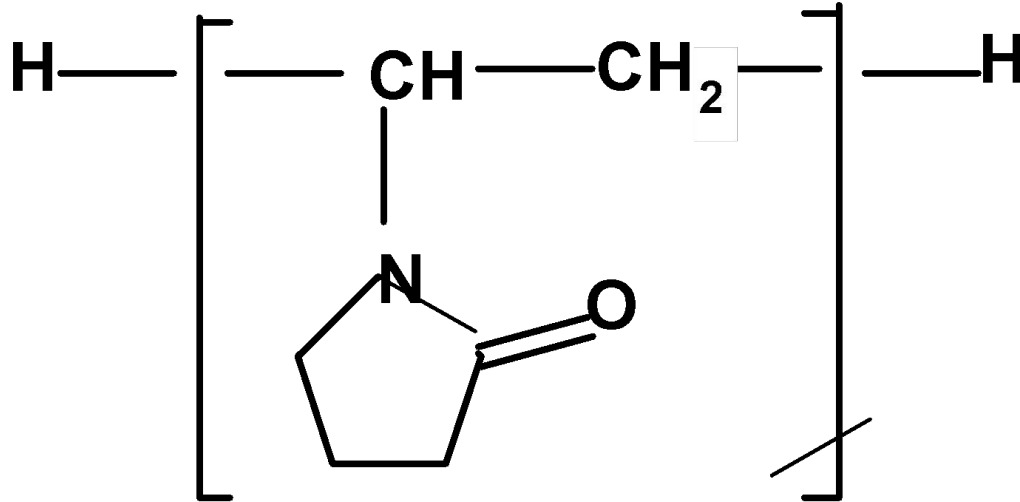
***Гидроксикобаламин – Со связан с ОН-группой.**

***Кобамамид – Со связан с**

β-5`-дезоксаденозильным остатком.

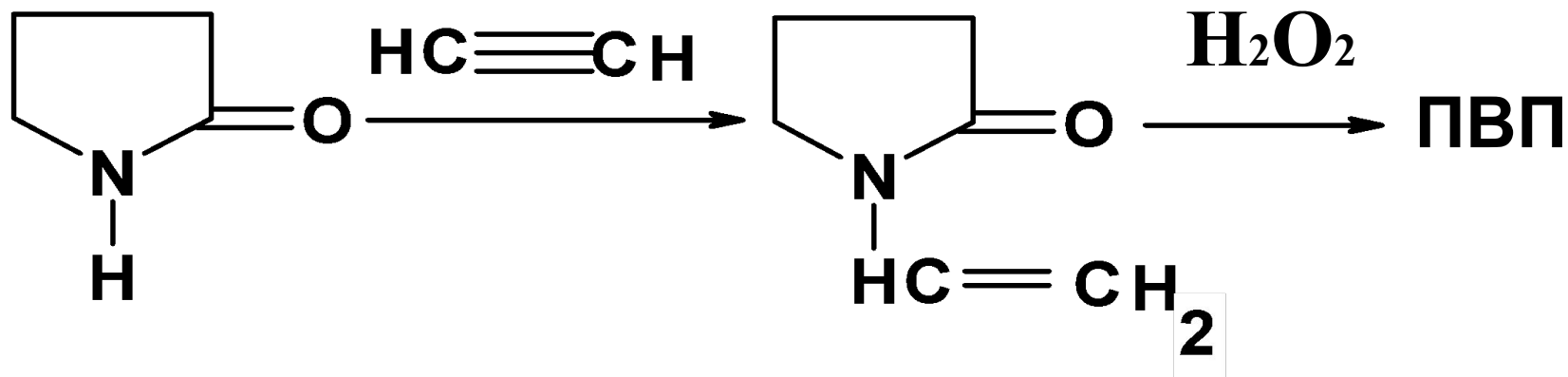
Повидон Povidonum

Поливинилпирролидон



поли [1-2-оксо-1-пирролидинил) этилен]

Получение



Пирролидон-2
пирролидон-2

1-винил-

М.м 8000 или 12600

Поливинилпирролидон выпускается под различными наименованиями: повидон, калидон и др.

Повидон – это белый или желтовато-белый порошок, растворим в воде с образованием коллоидного раствора, растворим в спирте.

Подлинность

1. ИК–спектр

2. + HCl + $K_2Cr_2O_7$ □ жёлто-оранжевый осадок.

3. +1% р-р йода в йодиде калия □ красное окр.

4. С р-ром п-диметиламинобензальдегида в кислоте серной □ розовое окр. (при слабом нагревании на водяной бане).

□

Количественное определение:

Метод Къельдаля (содержание азота 12-12,8%).

- Как лекарственное вещество повидон применяется в качестве плазмозамещающего средства в виде 15% раствора.
- Этот раствор по физическим свойствам сходен с синовиальной жидкостью и может использоваться при патологии суставов конечностей.
- Выпускается в виде 15% раствора в ампулах по 5 мл.
- Повидон используется в фармацевтической технологии в качестве вспомогательного средства.

Гемодез

Раствор для инфузий

Состав:

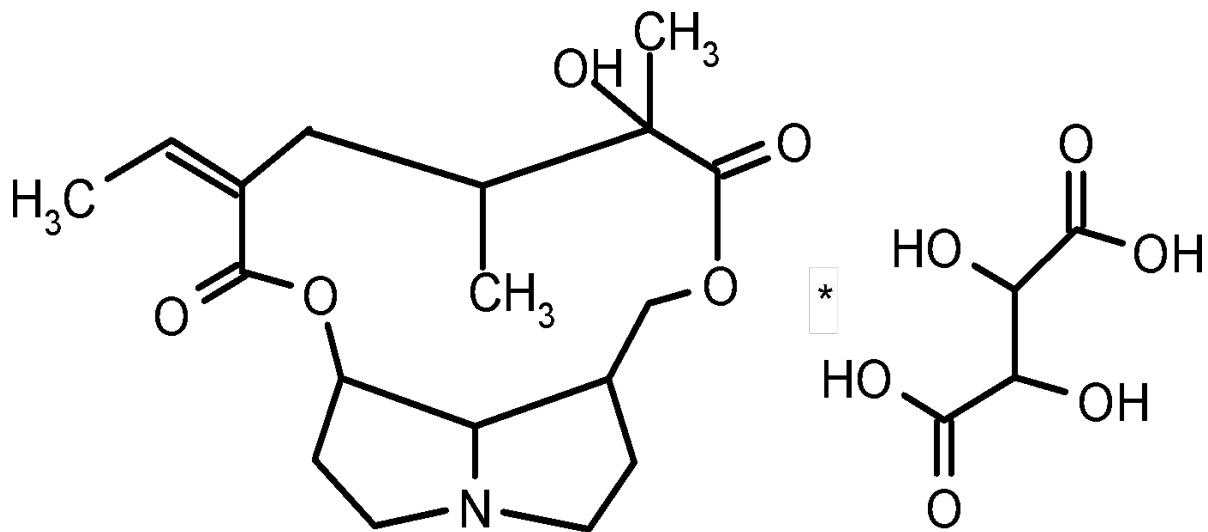
**повидона -12600 - 6,0 г;
ионы Na, K, Ca, Cl, Mg на 100мл.**

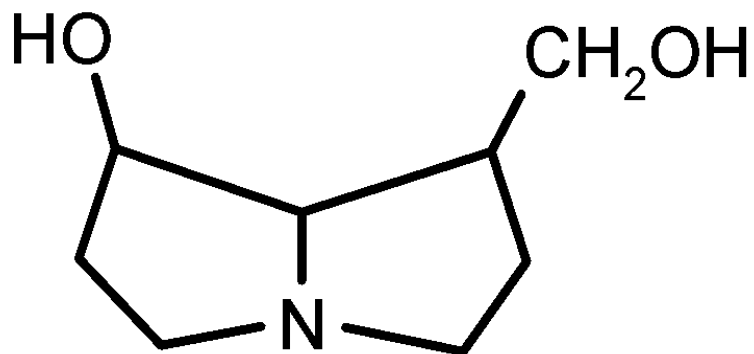
Применение

При заболеваниях, связанных с сильной интоксикацией. ПВП – связывает токсины и быстро выводит их из организма.

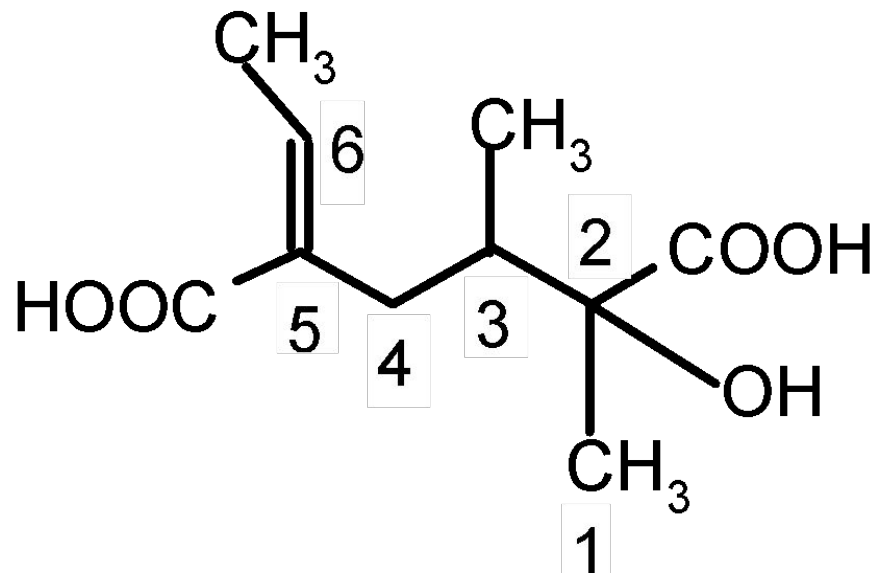
Ионы Na, K, Ca, Mg, Cl необходимы для поддержания солевого баланса крови.

Платифиллина гидротартрат





**платинеци
н**



**сенециониновая кислота
(2-окси-3-метил-гептен-5-
дикарбоновая –2,5-
кислота)**

Подлинность

$t_{пл}$ – 192-198 °С (с разлож.)

$[\alpha]$ – от 38 до 40 ° (5% водн. р-р)

ИК – спектр

УФ – спектр 220 нм ($E_{1cm}^{1\%}$ - 520) для лек. форм

ТСХ – для лек. форм

Реакции подлинности

• Основные свойства

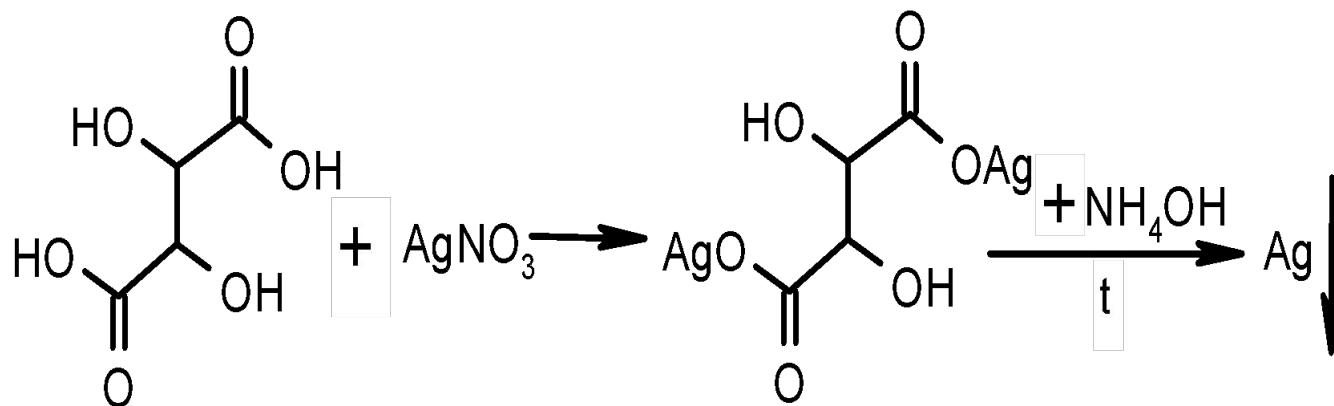
Реактив Майера (K_2HgI_4) \longrightarrow белый осадок

• Сложноэфирные группы-гидроксамовая проба

• На тартрат-ион

с KCl \longrightarrow белый осадок

р-ция «серебряного зеркала»



Посторонние примеси (синецифиллин)

ТСХ (силуфол; хлороформ-метанол-раствор
 NH_3 ; проявитель - р-тив Драгендорфа (KViI_4),
 CO - препарат (до 1%)

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- 1) Неводное титрование (ЛУК; 0,1М НСlO₄; крист. фиолет.)**
- 2) Нейтрализация по винной кислоте (в присут. хлороформа по Ф/Ф)**
- 3) УФ-спектрофотометрия при $\lambda=220$ нм. табл. однородн. дозир.-в буф.р-ре с рН 6,0 ; кол. ан. в 0,1М НСl , $\lambda=220$ нм**
- 4. Экстракционная фотометрия по реакции с пикриновой кислотой, тропеолином ОО**

Хранение – сп. А

0, 2% растворы в ампулах;

таблетки по 0,005 г

1 и 2% растворы (глазные капли),

Мидриатическое и спазмолитическое средство.