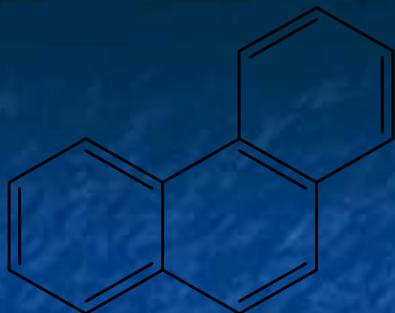


ЛЕКЦИЯ 3

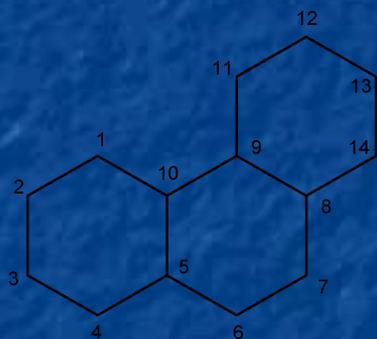
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОПЕНТАНПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА



Фенантрен - ароматическая конденсированная система, содержащая три бензольных ядра



Пергидрофенантрен - полностью гидрированная форма фенантрена, ароматические свойства отсутствуют



+



конденсация

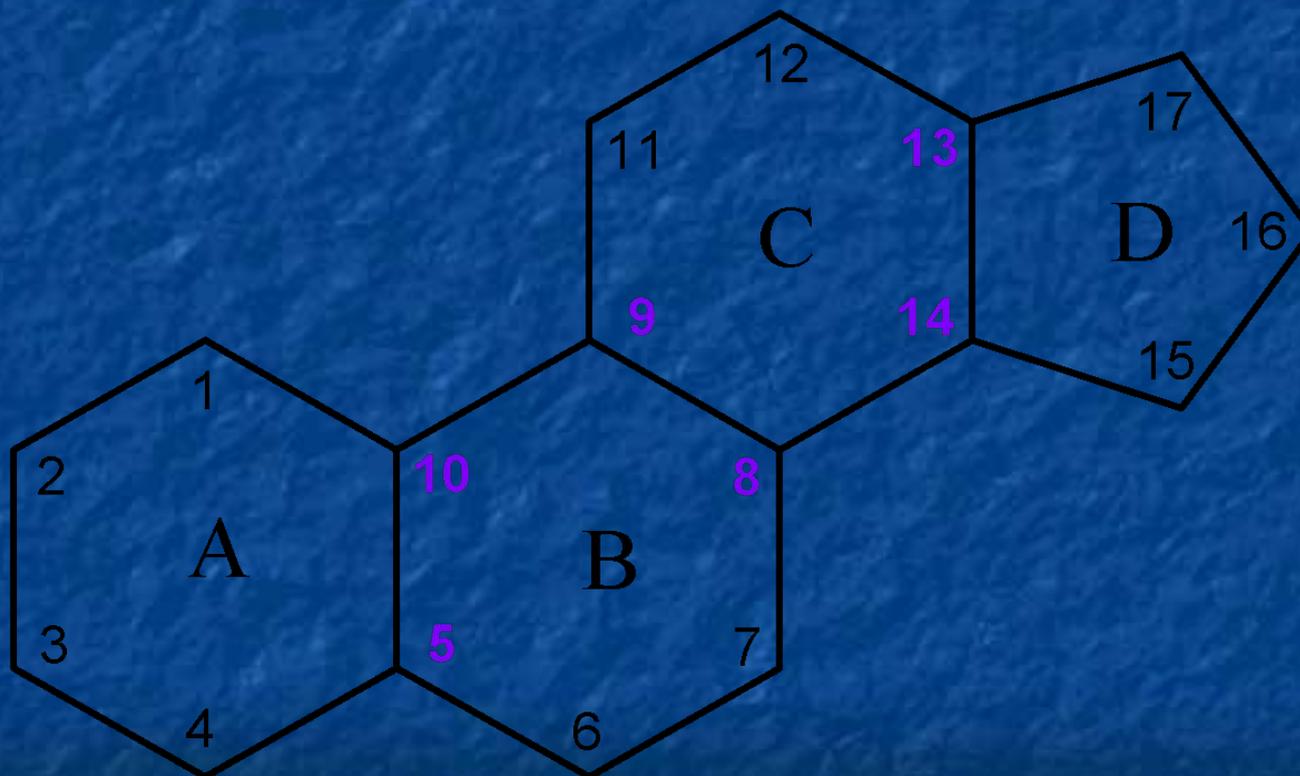


Пергидрофенантрен

Циклопентан

Циклопентанпергидрофенантрен (ЦППФ)

Циклы А, В и С - конденсированные циклогексановые кольца (гидрированная фенантроновая система), цикл D – циклопентановое кольцо



C5, C8, C9, C10, C13, C14 – асимметрические (хиральные) атомы углерода

Классификация ЛС – производных ЦППФ

1. Кардиостероиды (сердечные гликозиды)

2. Витамины группы D (кальциферолы)

3. Стероидные гормоны:

Кортикостероиды

Андрогены

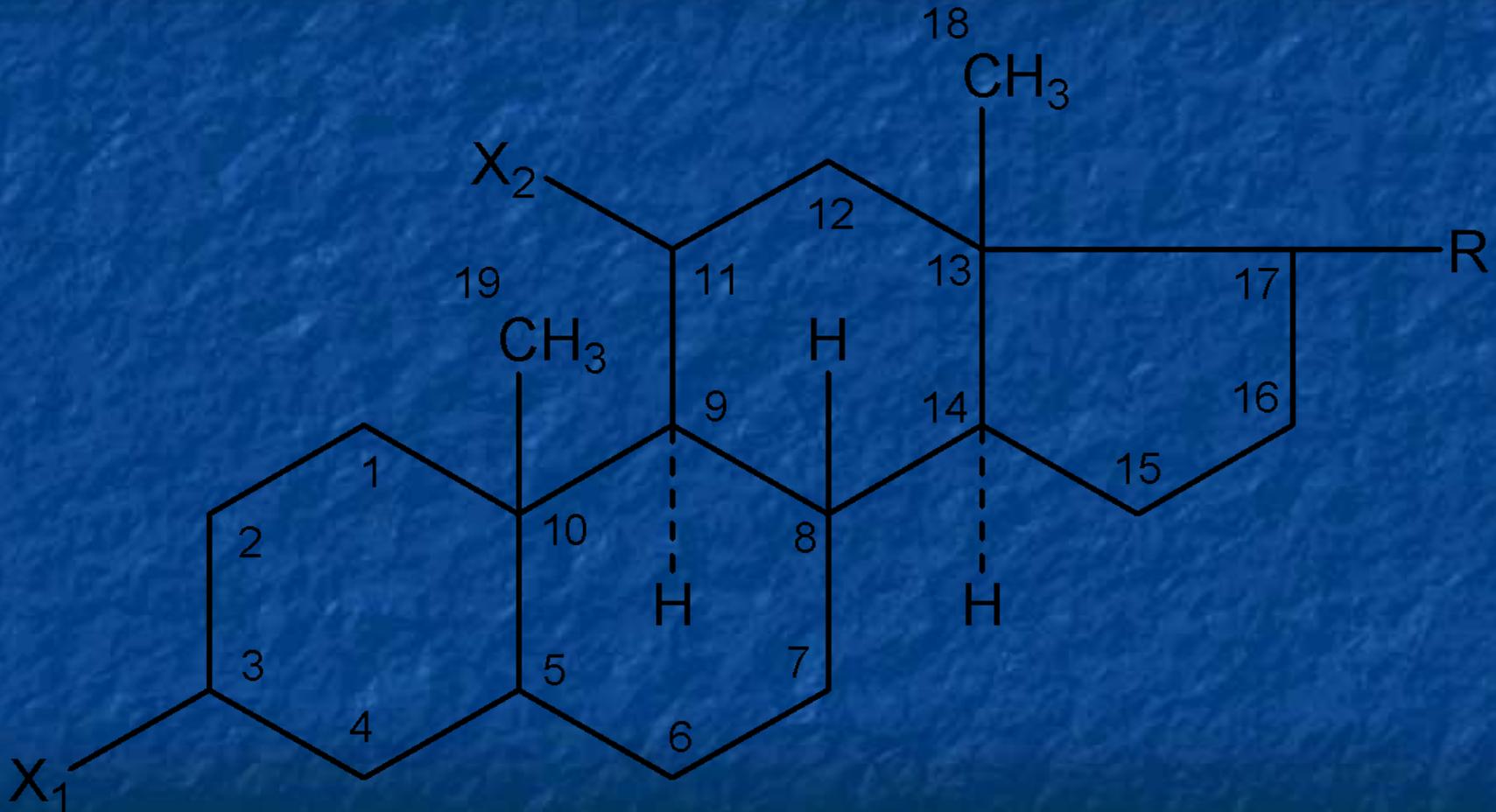
Эстрогены

Гестагены

Анаболические стероиды

СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

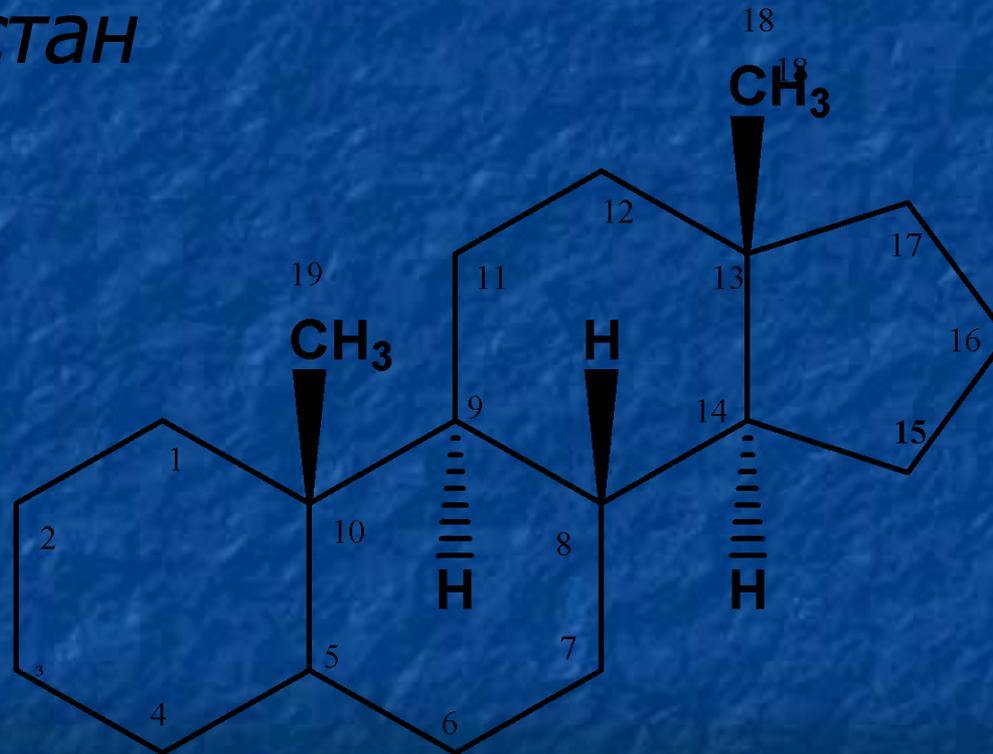
Общая формула стероидных гормонов может быть представлена следующим образом:



X_1 и X_2 могут быть $-H$, $-OH$ или $=O$

Андрогены и их полусинтетические аналоги, синтетические анаболические стероиды

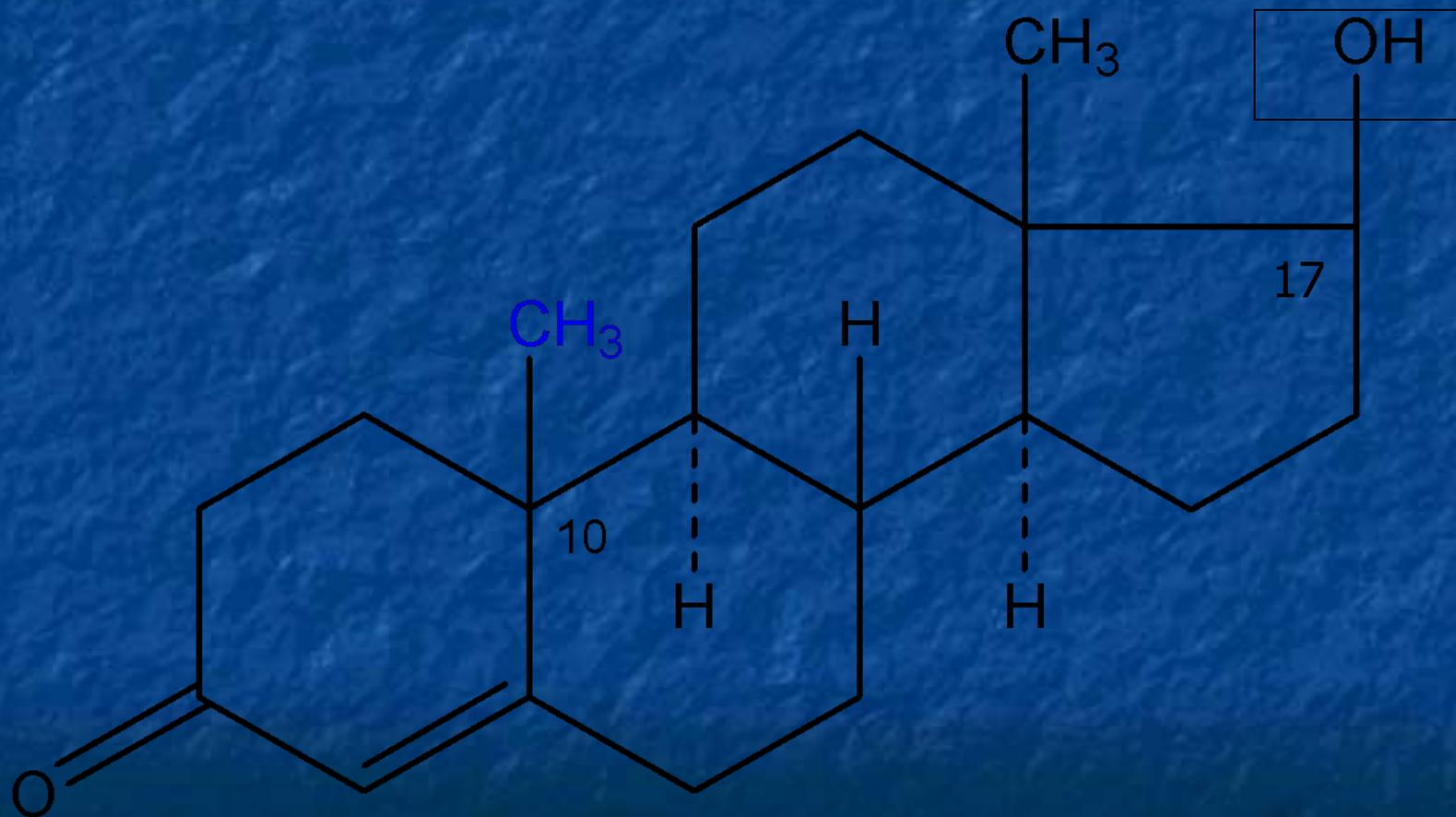
■ *андростан*



Андрогены и их полусинтетические аналоги, синтетические анаболические стероиды

Структурной основой андрогенов является производное
андростана:

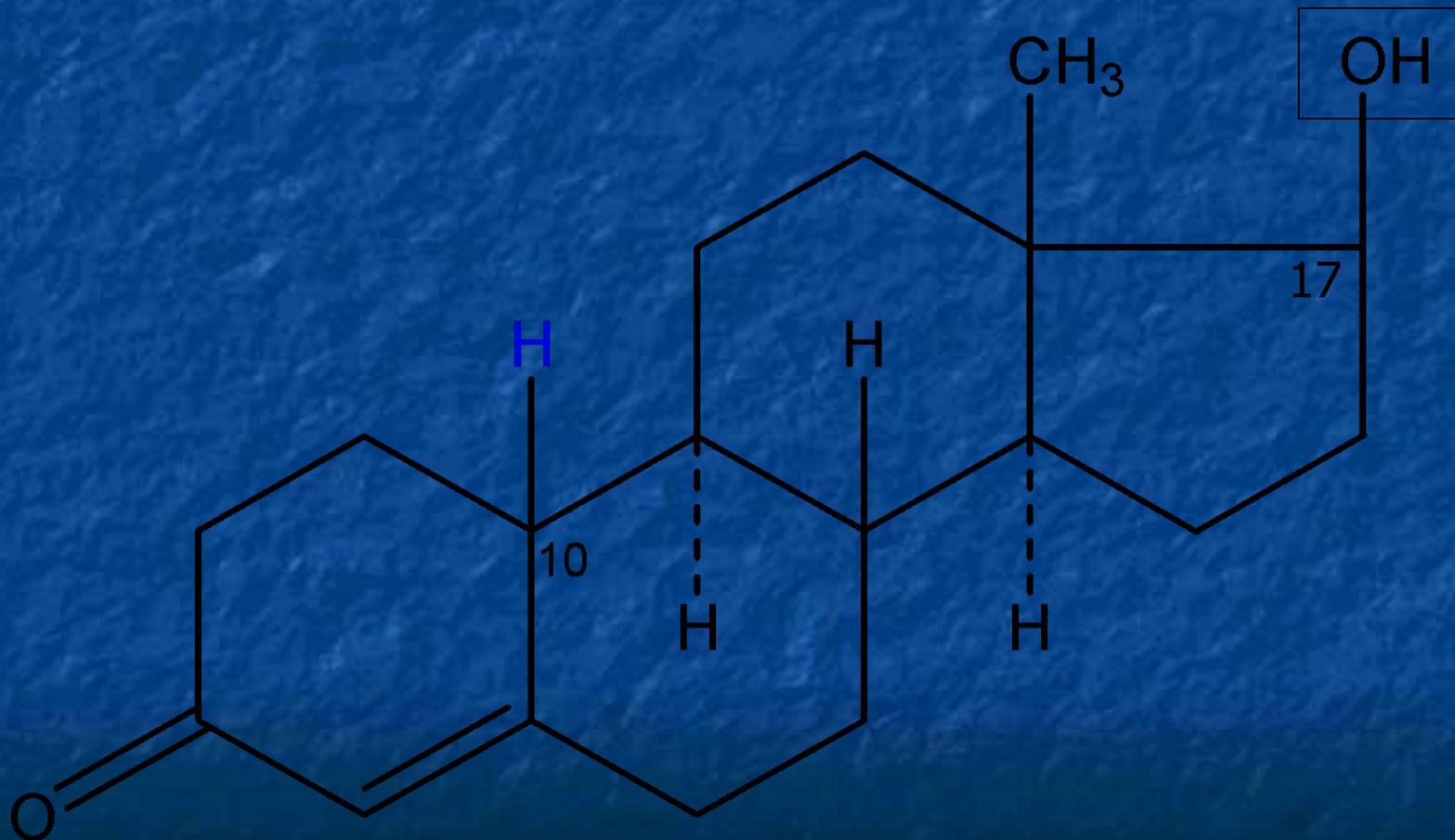
спиртовой гидроксил



тестостерон

Структурной основой анаболических стероидов является производное *андростана*:

спиртовой гидроксил



19-нортестостерон

Андрогены (греч. **ανδρεία** (мужество, храбрость) + греч. **γένος** (рождающий)) вырабатываются мужскими половыми железами, участвуют в развитии вторичных половых признаков у мужчин.

Основные физиологические эффекты:

- ↑ синтез белков и ↓ их распад
- ↓ синтез жиров ↑ их распад
- ↓ уровень холестерина, липидов и глюкозы в крови

Основные патологические эффекты (недостаток):

- ↓ либидо
- половая дисфункция
- ↓ мышечной массы и упадок сил
- депрессии

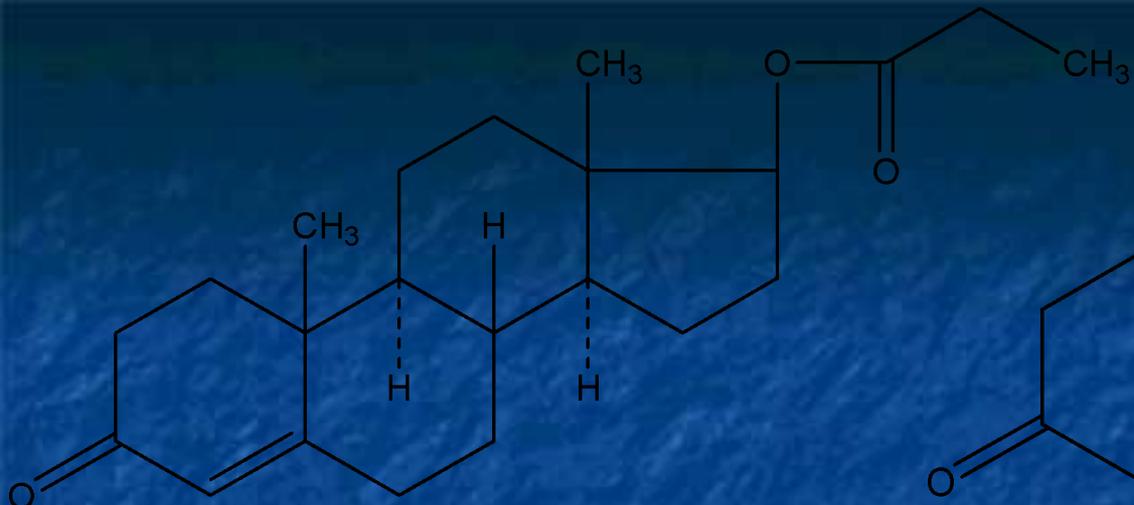
Лекарственные субстанции андрогенов и анаболических стероидов представляют собой *белые кристаллические вещества с кремовым оттенком. Они практически не растворимы в воде, легко растворимы в спирте, растворимы в хлороформе и эфире.*

Андрогены:

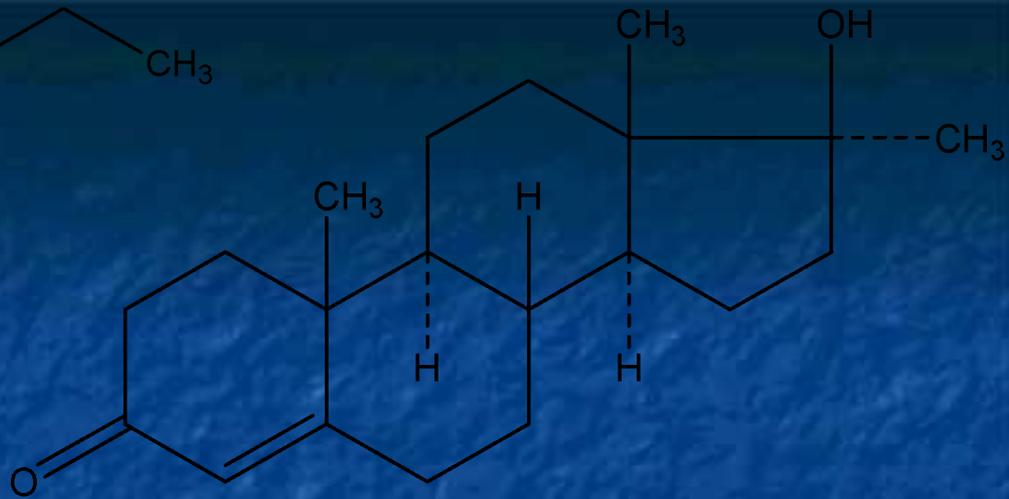
- Тестостерона пропионат
- Метилтестостерон
- Метандриол (нет в ЕФ 6.0)
- Метандиенон (нет в ЕФ 6.0)

Анаболические стероиды:

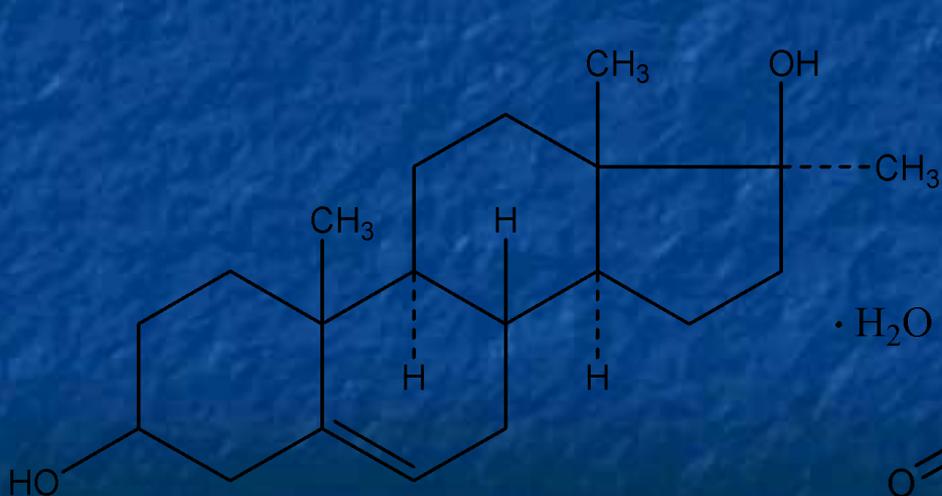
- Ретаболил (нандролона деканоат)
- Феноболин (нандролона фенилпропионат)



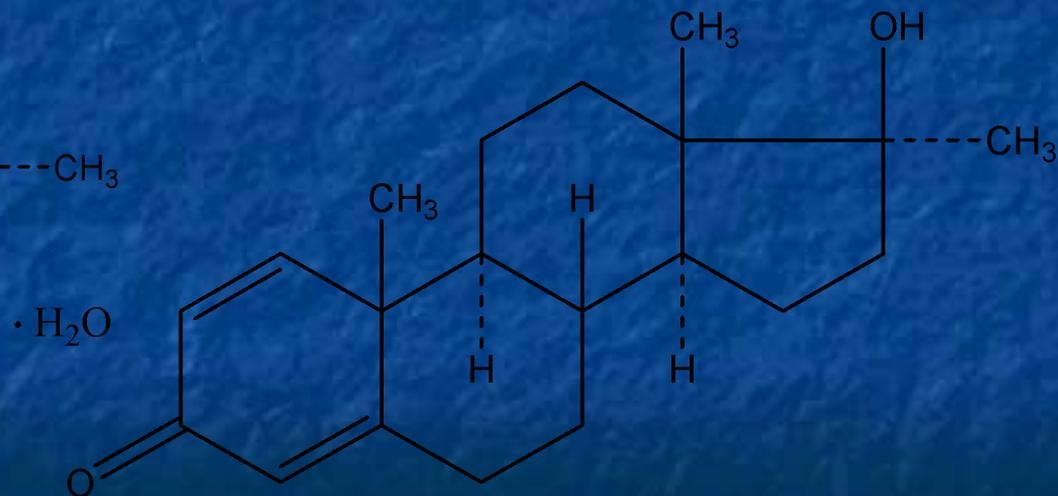
Тестостерона пропионат



Метилтестостерон

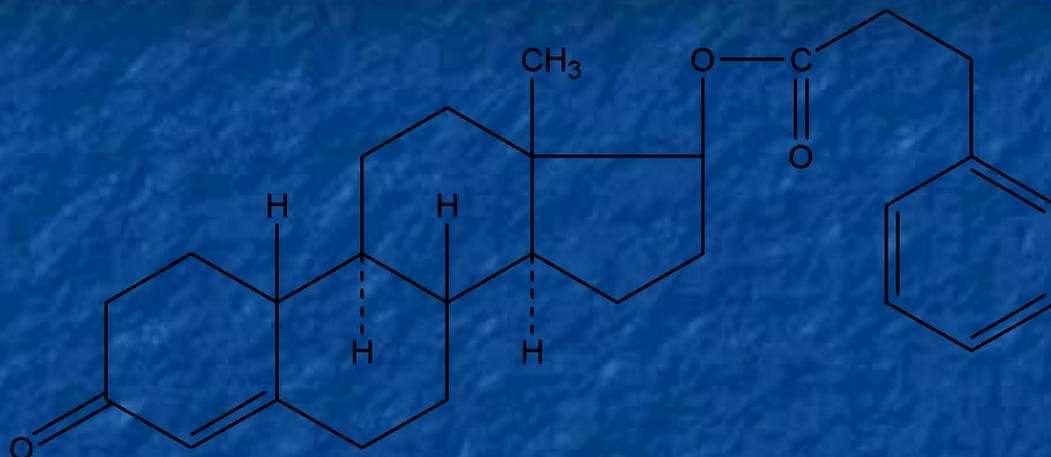


**Метандриол
(Метиландростендиол)**

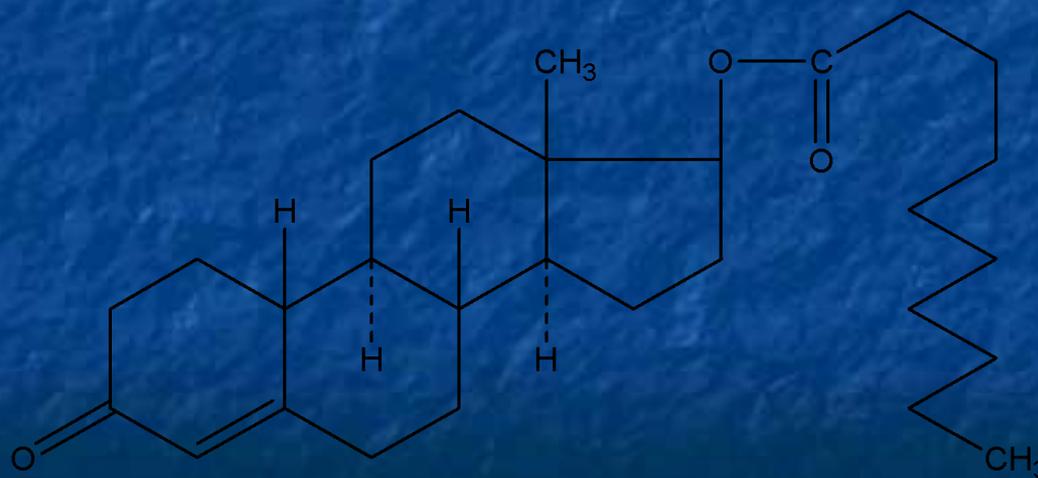


**Метандиенон
(Метандростенолон)**

Лекарственные препараты синтетических анаболиков оказывают сильное и продолжительное анаболическое действие по сравнению с андрогенами.



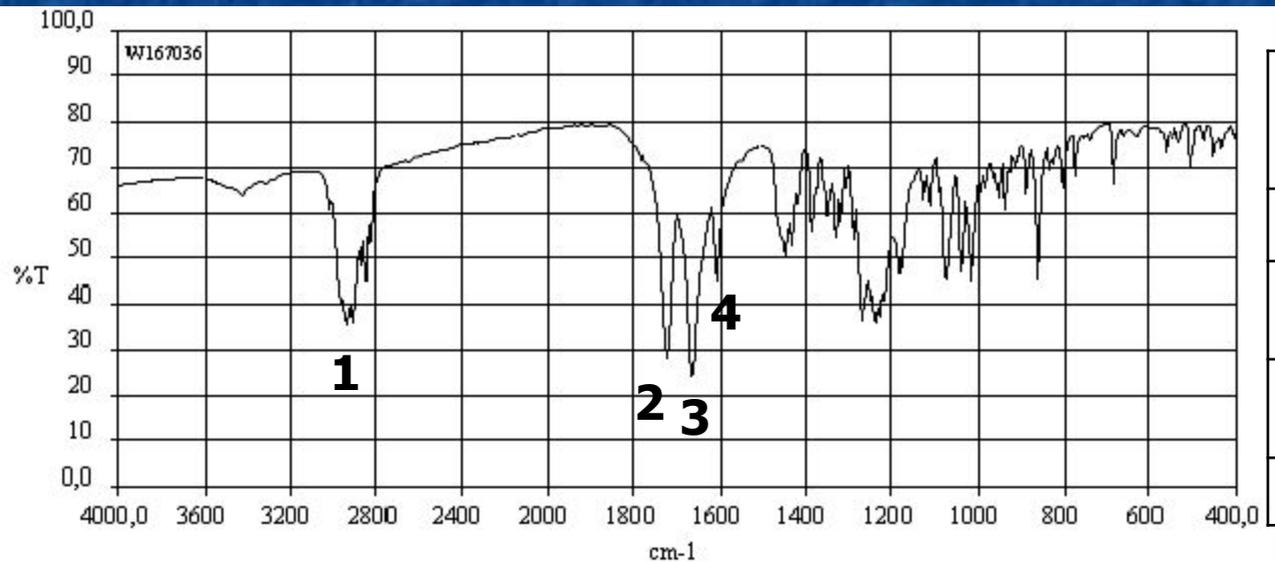
Нандролон фенилпропионат (Феноболин)



Нандролон деканоат (Ретаболил)

В соответствии с требованиями Европейской фармакопеи 6.0 для определения подлинности субстанций андрогенов используются следующие методы:

- **ИК-спектрофотометрия** (определение частот, соответствующих валентным и деформационным колебаниям функциональных групп)



№	Функциональная группа	Частотный диапазон, см ⁻¹
1	-CH ₂ - (алканы)	2850 - 2950
2	=C=O (кетоны, альдегиды)	1700 - 1725
3	-COO- (сложные эфиры)	1600 - 1660
4	=CH- (алкены)	1500 - 1660

ИК-спектр тестостерона пропионата

- **Поляриметрия:** определение удельного угла вращения

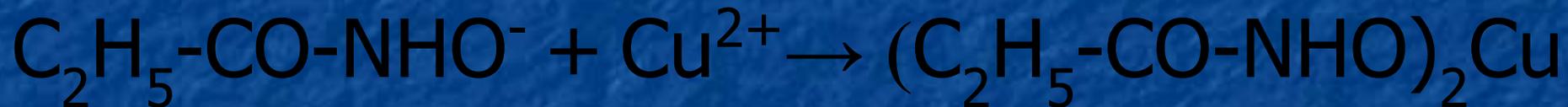
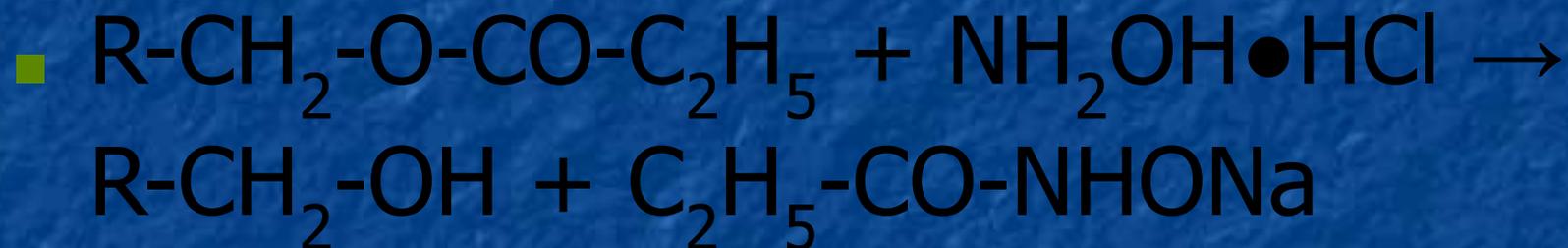
Вещество	$[\alpha]_{20}^D, ^\circ$
Тестостерона пропионат	+84- +90 (1% в этаноле)
Метилтестостерон	+162- +168 (1% в этаноле)
Нандролона деканоат	+35- +40 (1% в этаноле)

- **Определение $T_{пл}$:**

Вещество	$T_{пл}, C^\circ$
Метилтестостерон	+162 - +168
Нандролона деканоат	+34 - +38

- **Хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ):**
 пятна исследуемой субстанции и стандартного образца должны совпадать по положению, размерам и интенсивности свечения

- Гидроксамовая реакция на сложно-эфирную группу (тестостерона пропионат)



гидроксамат меди (зеленый)

Оценка чистоты

Для обнаружения родственных примесей
ЕФ 6.0 рекомендует метод
высокоэффективной жидкостной
хроматографии (ВЭЖХ)

Также проводится определение
потери в массе при высушивании.

Количественное определение

УФ-спектрофотометрия. Испытуемый раствор готовят на этаноле, для расчёта используют удельный показатель поглощения. Рассчитывают содержание вещества из уравнения Бугера-Ламберта-Беера:

$$A = E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot C \cdot l$$

- **A** – величина поглощения при аналитической длине волны;
- $E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения;
- **C** – концентрация испытуемого раствора;
- **l** – длина оптического пути.

Количественное определение

- Растворяют 25,0 мг исследуемой субстанции в этаноле и доводят раствор тем же растворителем до метки в мерной колбе на 250,0 мл. Разводят 10 мл полученного раствора этанолом в мерной колбе на 100 мл. Измеряют абсорбцию при 241 нм. Рассчитывают содержание $C_{22}H_{32}O_3$, принимая во внимание, что удельная абсорбция раствора $E_{1\%}^{1cm} = 490$
- Субстанция тестостерона пропионата содержит не менее 97,0% и не более 103,0 % $C_{22}H_{32}O_3$ в расчете на сухое вещество.

Хранение

По списку Б

В хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги.

Для хранения анаболических стероидов требуются специальные условия:

- температура от + 2 С° до +8 С°
- полное изолирование от света

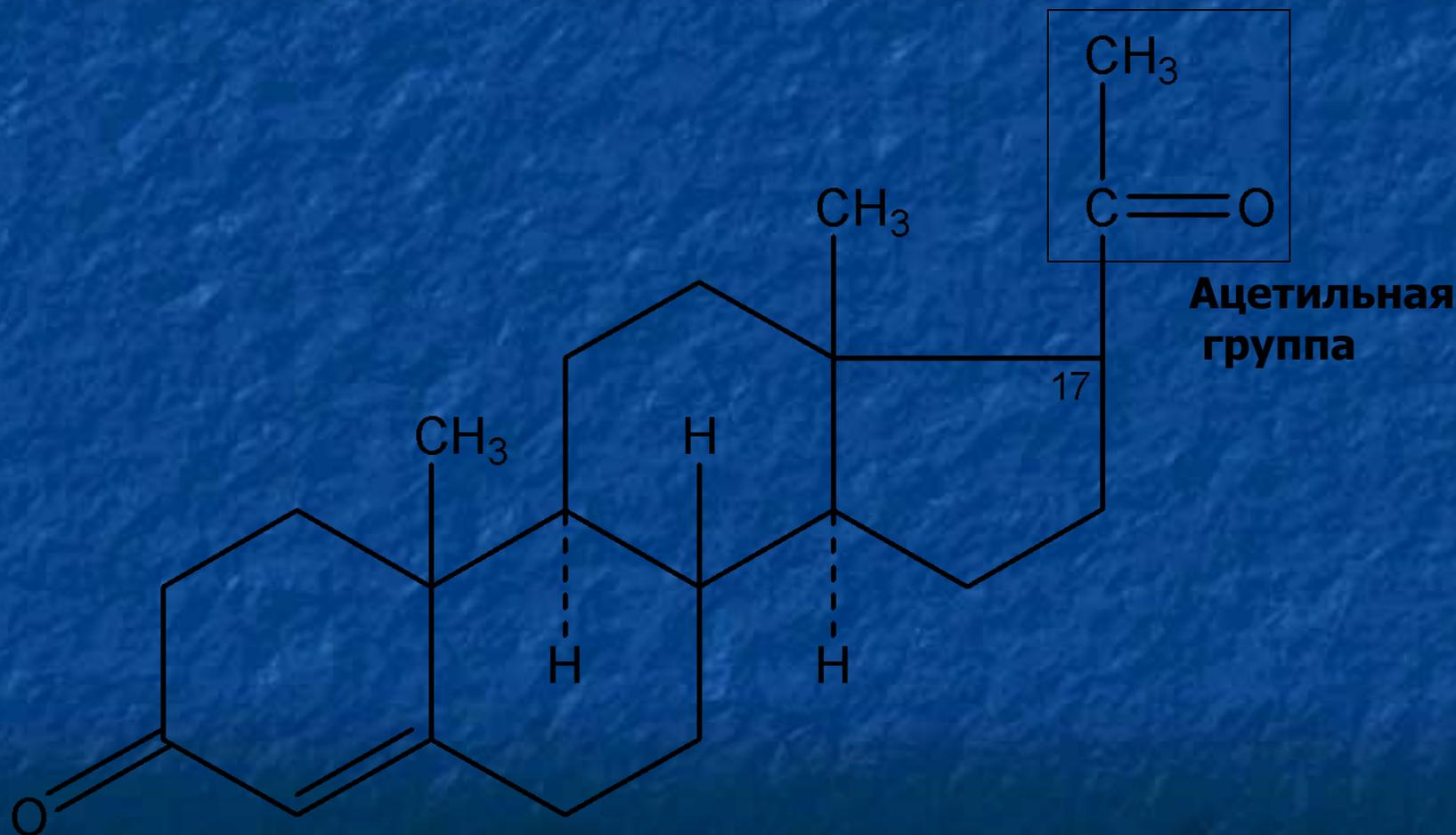
Применение

Андрогены назначают при врождённом недоразвитии мужских половых желез, евнухоидизме, импотенции. Также применяются при раке молочной железы. Форма выпуска: таблетки (метилтестостерон), масляные растворы (тестостерона пропионат).

Анаболические стероида назначают при кахексии и прочих нарушениях белкового анаболизма. Также при остеопорозе, переломах костей, в эндокринологии при гипофизарной недостаточности. Формы выпуска: таблетки (метандиенон, метандриол) и масляные растворы (феноболин, ретаболил)

Гестагены и их полусинтетические аналоги

Структурной основой гестагенов является производное *прегнана*: имеются метильные группы при C18 и C19 и боковая цепь в виде ацетильной группы при C17.



прогестерон

Гестагены (лат. **gesto** — вынашивать+ греч. **genes** — порождающий) синтезируются из холестерина в надпочечниках, плаценте и жёлтом теле женщин.

Основные физиологические эффекты:

- ↓возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб
- ↑выработку фолликулостимулирующего гормона из гипофиза
- ↑рост и развитие железистой ткани молочных желез
- ↓секрецию лютеинизирующего гормона

Основные патологические эффекты (недостаток):

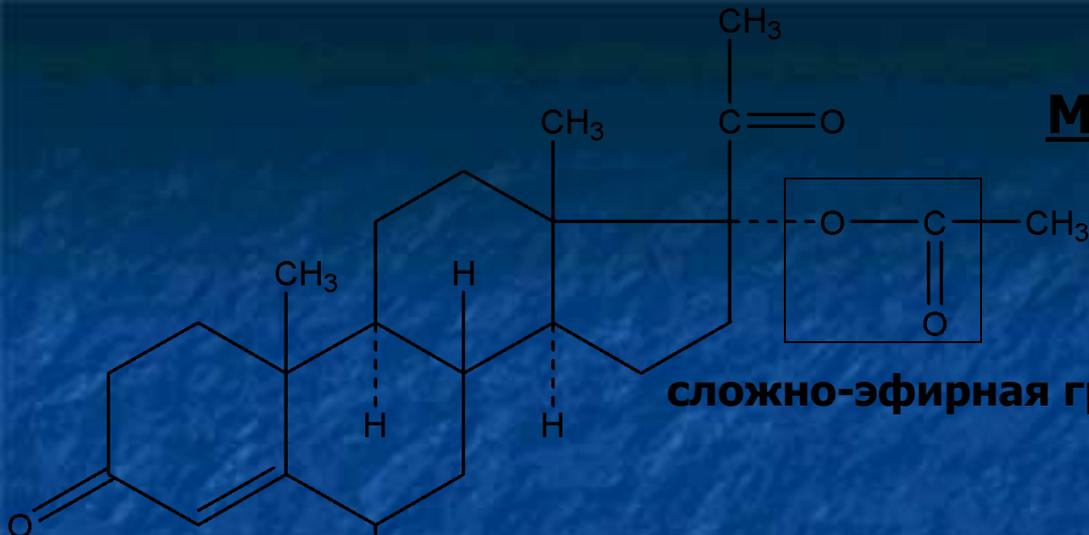
- бесплодие
- нарушение менструального цикла
- спонтанное прерывание беременности

Лекарственные субстанции гестагенов и их полусинтетических аналогов представляют собой *белые кристаллические вещества с кремовым оттенком. Они практически не растворимы в воде, мало растворимы в спирте, растворимы в хлороформе и эфире.*

Лекарственные вещества:

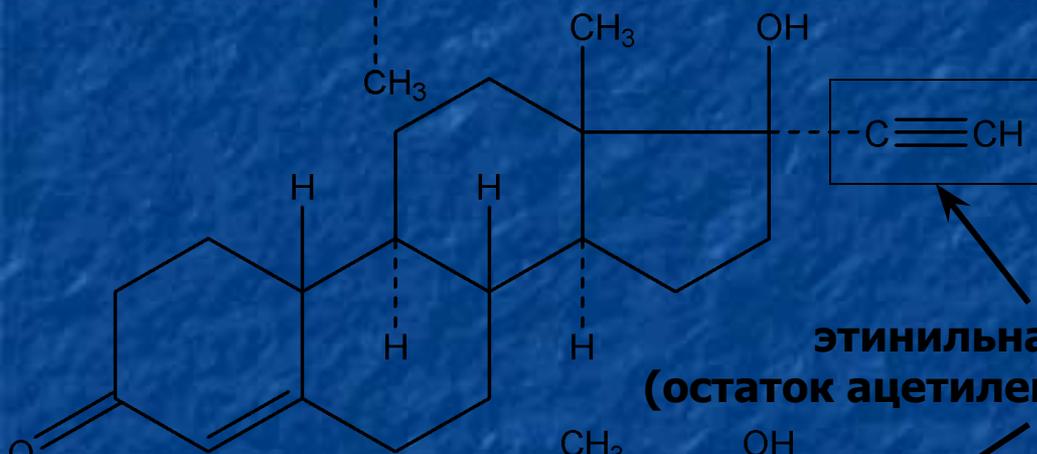
- Прогестерон
- Норэтистерон (Норколут)
- Медроксипрогестерона ацетат
- Прегнин (Этистерон) (нет в ЕФ 6.0)

Медроксипрогестерона ацетат
(Депо-Провера)

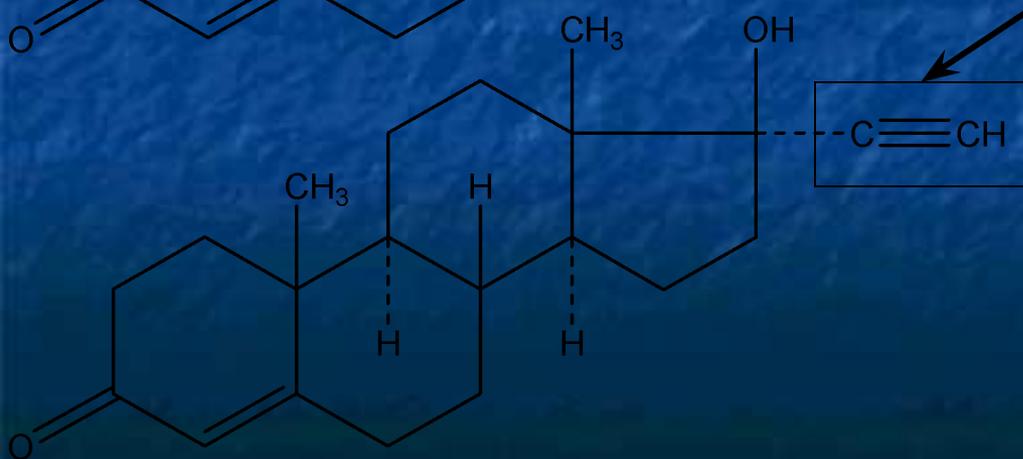


сложно-эфирная группа

Норэтистерон (Норколут)



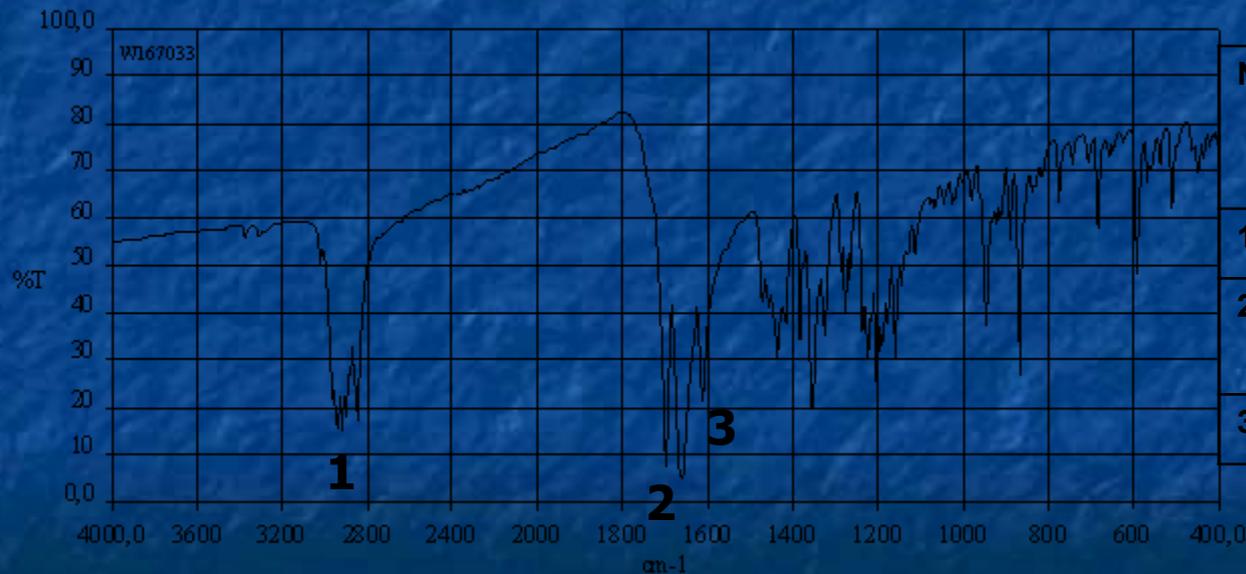
этинильная группа
(остаток ацетилена) – СН-кислота



Прегнин (Этистерон)

В соответствии с требованиями Европейской фармакопеи 6.0 для определения подлинности субстанций гестагенов используются следующие методы:

- **ИК-спектрофотометрия** (определение частот, соответствующих валентным и деформационным колебаниям функциональных групп)



№	Функциональная группа	Частотный диапазон, см ⁻¹
1	-CH ₂ - (алканы)	2850 - 2950
2	=C=O (кетоны, альдегиды)	1700 - 1725
3	=CH- (алкены)	1500 - 1660

ИК-спектр прогестерона

• **Поляриметрия:** определение удельного угла вращения

Вещество	$[\alpha]_{20}^D, ^\circ$
Прогестерон	+186- +194 (1% в этаноле)
Медроксипрогестерона ацетат	+47- +53 (1% в ацетоне)
Норэтистерон	-32- -35 (1% в ацетоне)

• **Хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ):** пятна исследуемой субстанции и стандартного образца должны совпадать по положению, размерам и интенсивности свечения

Оценка чистоты

Для обнаружения родственных примесей
ЕФ 6.0 рекомендует метод
высокоэффективной жидкостной
хроматографии (ВЭЖХ)

Также проводится определение
потери в массе при высушивании.

Количественное определение

УФ-спектрофотометрия (прогестерон, медроксипрогестерона ацетат) Испытуемый раствор готовят на этаноле, для расчёта используют удельный показатель поглощения. Рассчитывают содержание вещества из уравнения Бугера-Ламберта-Беера:

$$A = E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot C \cdot l$$

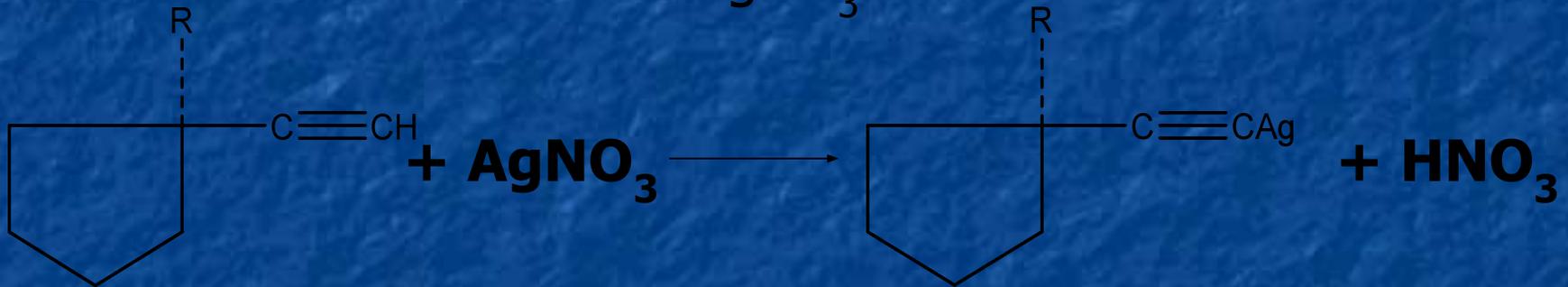
- **A** – величина поглощения при аналитической длине волны;
- $E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения;
- **C** – концентрация испытуемого раствора;
- **l** – длина оптического пути.

Количественное определение

Норэтистерон проявляет слабые кислотные свойства за счёт наличия в структуре остатка ацетилена:

Точную навеску норэтистерона растворяют в тетрагидрофуране, добавляют небольшой избыток раствора

AgNO_3 :



Выделившуюся в эквивалентном количестве азотную кислоту оттитровывают гидроксидом натрия:



КТТ определяется потенциометрически

Хранение

По списку Б

В хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света

Применение

Назначают при аменорее, бесплодии, маточных кровотечениях, мастопатии и т.д.

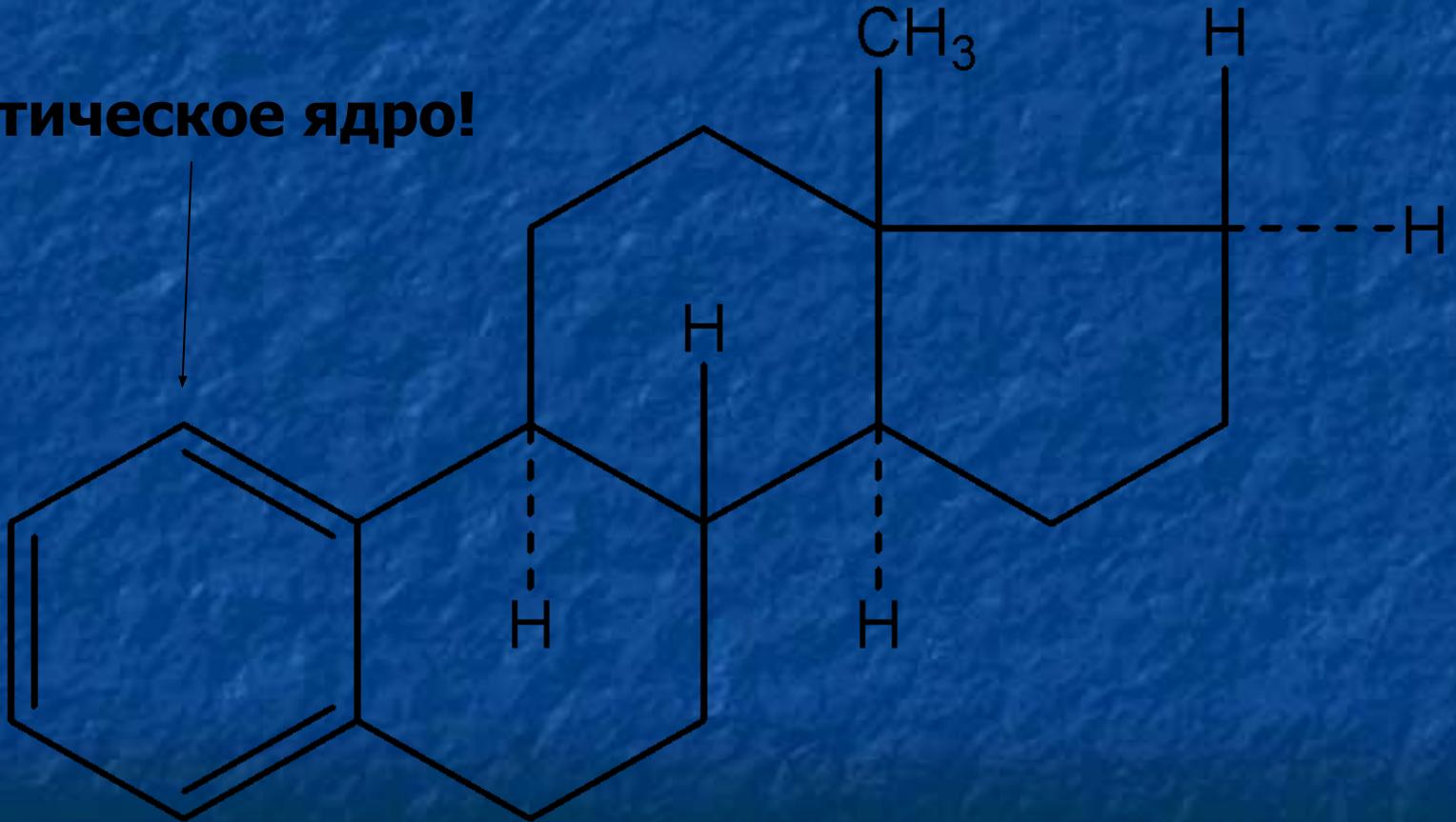
Выпускаются в виде таблеток (прегнин, норколут), масляных растворов (прогестерон), капсул, мазей.

Медроксипрогестерон применяется как контрацептив и проявляет противоопухолевое действие (при раке матки или молочной железы). Выпускается в виде суспензионных растворов, таблеток.

Эстрогены

Структурной основой эстрогенов является *эстран*:

ароматическое ядро!



эстран

Эстрогены (от греч. **oistros** - возбуждение и **genos** - рождающий) вырабатываются в яичниках во время полового созревания и синтезируются в фолликулах до наступления климактерического периода.

Отвечают за развитие вторичных половых признаков у женщин.

Известны три природных эстрогена: **эстрон**, **эстрадиол** и **эстриол**.

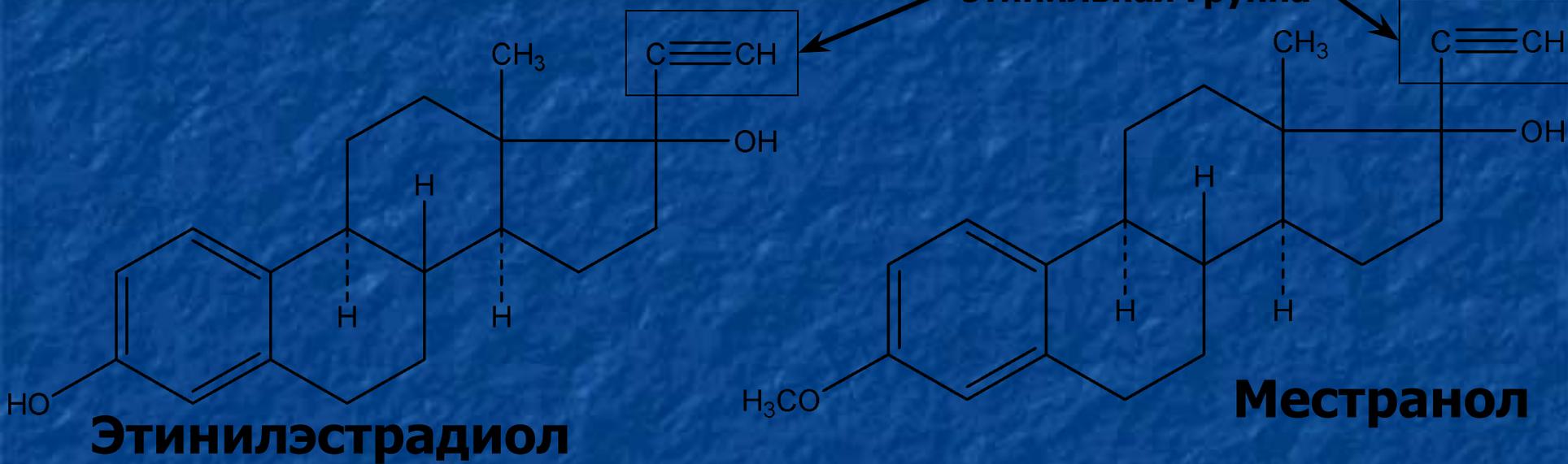
Основные физиологические эффекты:

- ↑ синтез факторов свёртывания крови
- ↑ уровень тироксина, Fe^{2+} и Cu^{2+} в плазме крови
- ↓ холестерина
- вызывают задержку Na^+ и воды в организме

Лекарственные вещества эстрогенов и их полусинтетических аналогов представляют собой белые кристаллические вещества с кремовым оттенком. Они практически не растворимы в воде, растворимы в спирте и хлороформе.

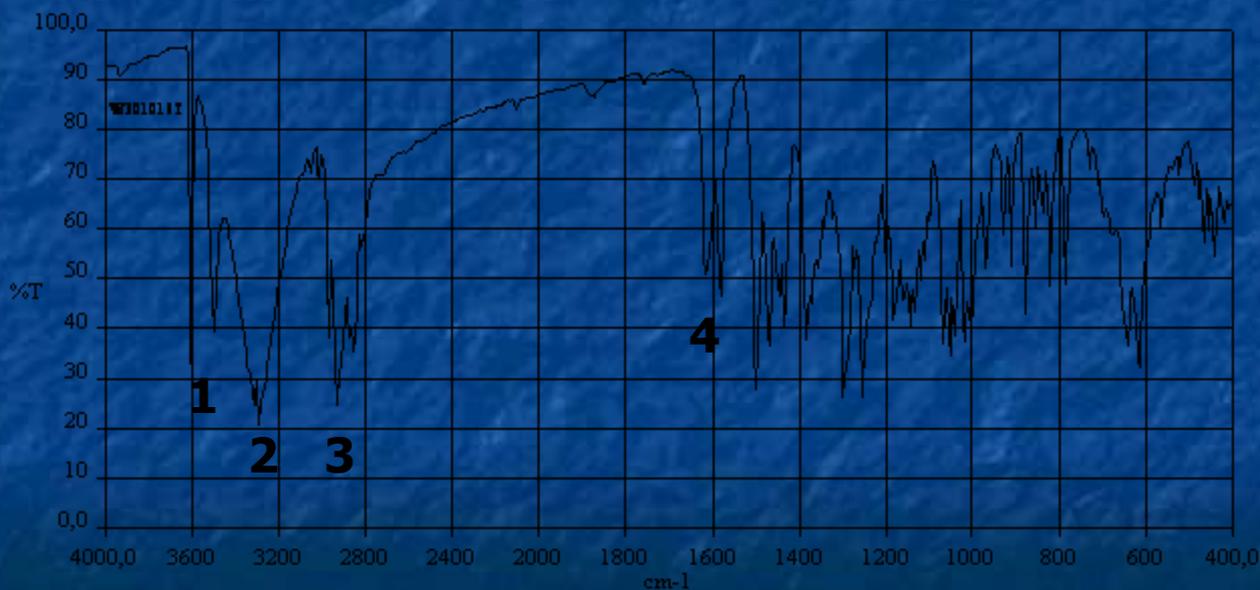


Производные эстрадиола в отличие от самих эстрогенов более стабильны и мало разрушаются в тканях организма, они подвергаются биотрансформации в печени с образованием эстрадиола.



В соответствии с требованиями Европейской фармакопеи 6.0 для определения подлинности используются следующие методы:

- ИК-спектрофотометрия** (определение частот, соответствующих валентным и деформационным колебаниям функциональных групп)



№	Функциональная группа	Частотный диапазон, см ⁻¹
1	-ОН (спирты, фенолы)	3400 - 3600 1000 - 1200
2	≡СН (алкины)	3300
3	-СН ₂ - (алканы)	2850 - 2950
4	=СН- (алкены)	1500 - 1660

ИК-спектр этинилэстрадиола

- **Поляриметрия:** определение удельного угла вращения

Вещество	$[\alpha]_{20}^D, ^\circ$
Эстрадиол	+76- +83 (1% в этаноле)
Этинилэстрадиол	-27- -30 (5% в пиридине)
Эстриол	+60- +65 (0,8 % в этаноле)
Местранол	- 20- -24 (1% в пиридине)

- **Определение $T_{пл}$:**

Вещество	$T_{пл}, C^\circ$
Эстрадиол	+175 - +180
Эстриол	Около + 282
Местранол	+ 150 - + 154

- **Хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ):**
пятна исследуемой субстанции и стандартного образца должны совпадать по положению, размерам и интенсивности свечения.

Оценка чистоты

Для обнаружения родственных примесей ЕФ 6.0 рекомендует метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для местранола применяется ТСХ.

Также проводится определение потери в массе при высушивании.

Количественное определение

- **УФ-спектрофотометрия.** Испытуемый раствор готовят на этаноле, для расчёта используют удельный показатель поглощения. Рассчитывают содержание вещества из уравнения Бугера-Ламберта-Беера.
- **Кислотно-основное титрование** (обусловлено наличием в структуре местранола и этинилэстрадиола остатка ацетилена):



Хранение

По списку Б

В хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги

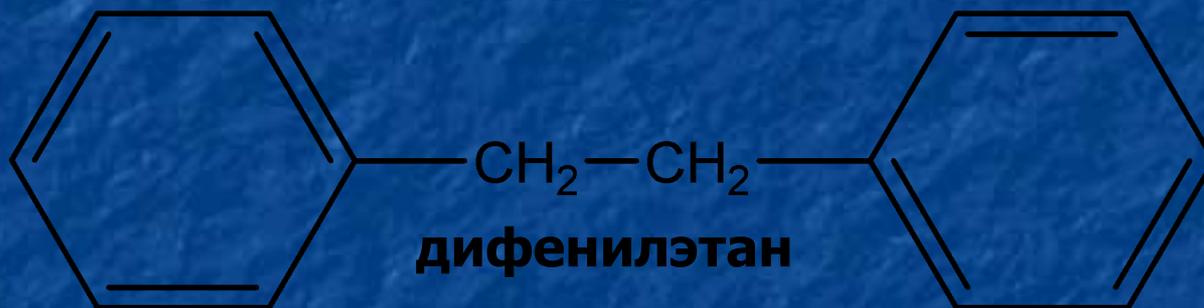
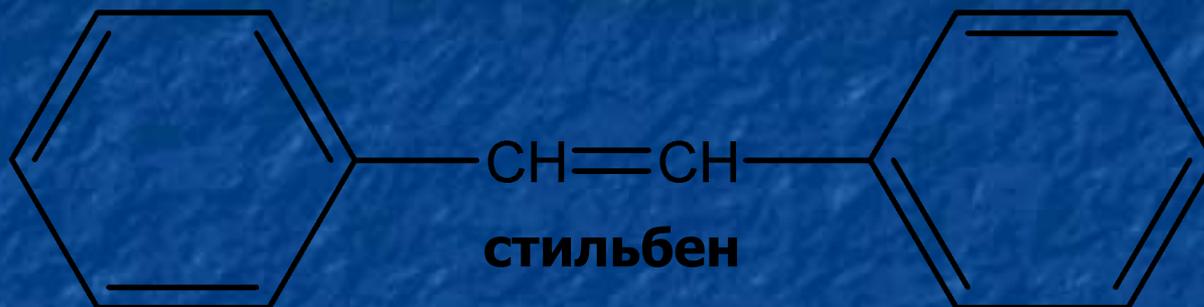
Применение

Эстрогены применяют для заместительной гормональной терапии климактерического периода, при слабости родовой деятельности, недоразвитости развития половых органов у девочек и т.д.

Формы выпуска: таблетки (эстрадиол, этинилэстрадиол), масляные растворы (эстрадиола дипропионат), трансдермальные формы (эстрадиол).

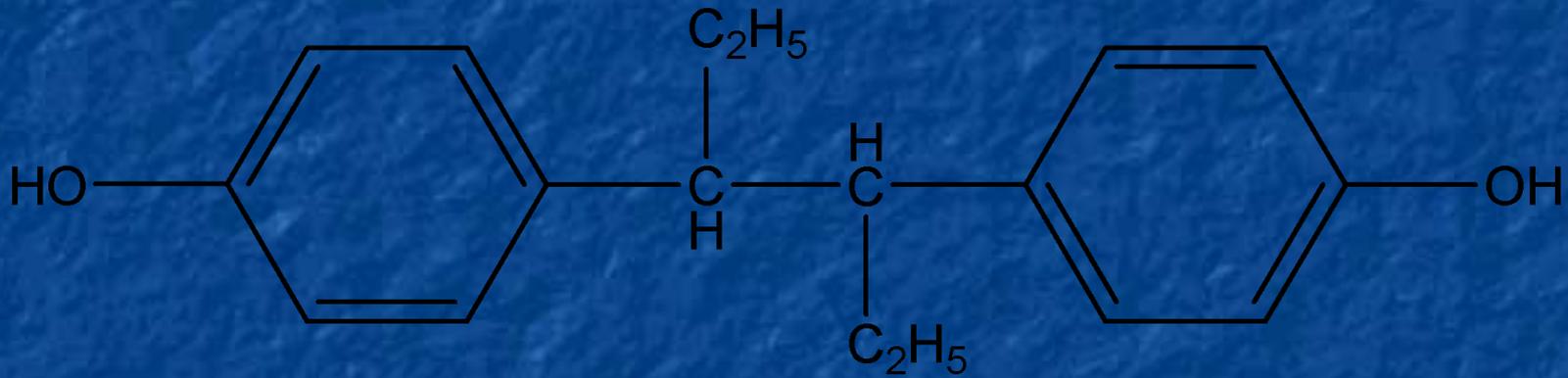
Синтетические аналоги эстрогенов нестероидной структуры

Структурной основой синтетических аналогов эстрогенов являются:

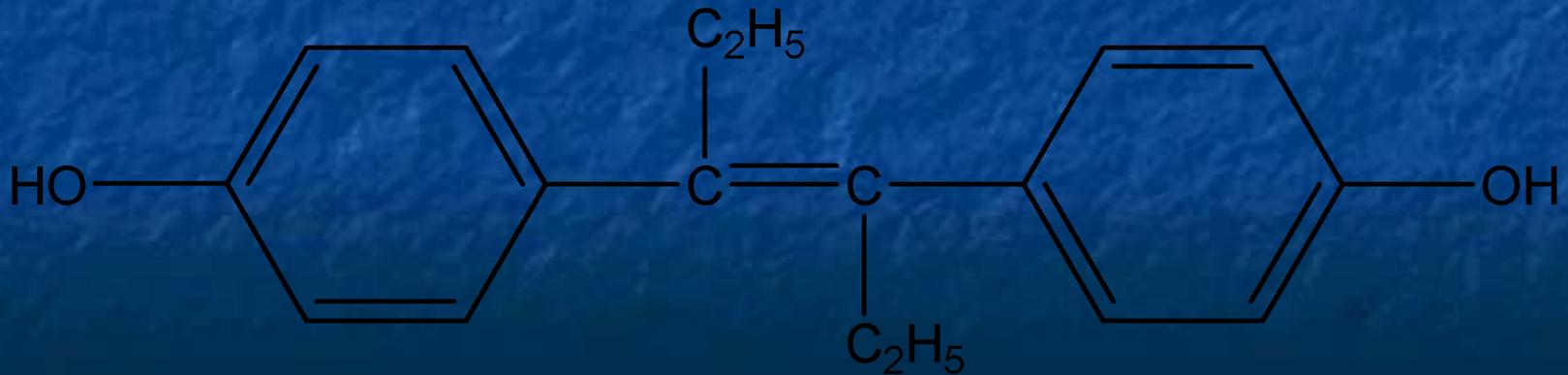


Вещества, обладающие эстрогенной активностью, были обнаружены не только среди стероидных, но и в ряду ароматических соединений, в частности производных фенантрена, дифенила и других. Большим преимуществом синтетических эстрогенов является высокая доступность и дешевизна их синтеза.

По физическим свойствам синтетические аналоги эстрогенов представляют собой *белые кристаллические вещества без запаха. Мало растворимы в воде, легко растворимы в спирте и эфире, мало растворимы в хлороформе.*



Гексэстрол (Синэстрол)



Диэтилстильбэстрол

Определение подлинности

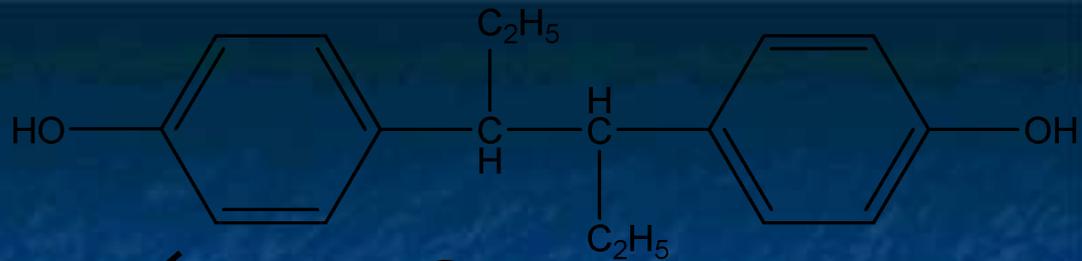
Химическая реакция:

Навеску вещества растворяют в ледяной уксусной кислоте, добавляют 5-10 капель концентрированной H_3PO_4 и нагревают на кипящей водяной бане в течение 3 минут.

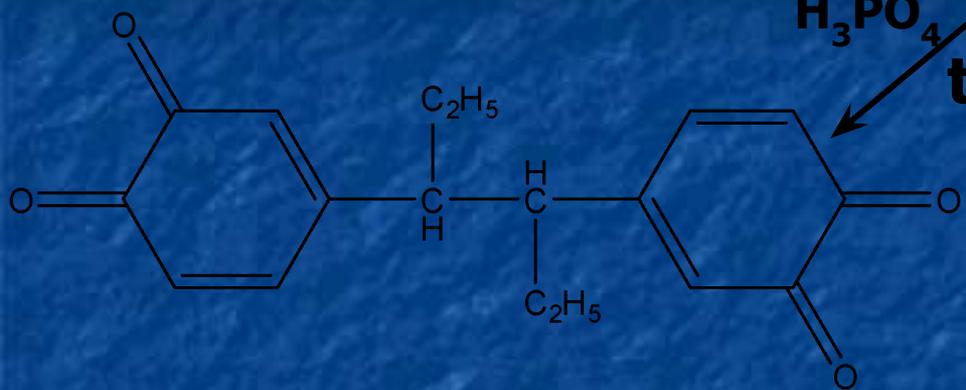
Диэтилстильбэстрол приобретает **жёлтое** окрашивание

Синэстрол приобретает **красно-фиолетовое** окрашивание

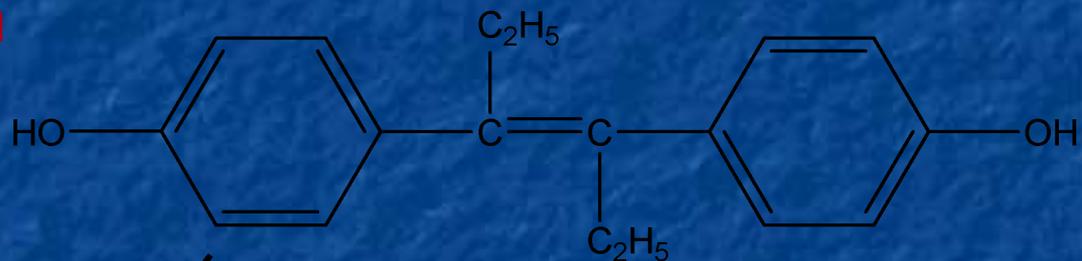
Реакция основана на окислении фенольных гидроксиллов до о-хинонов и п-хинонов, для которых характерна яркая окраска.



Синэстрол

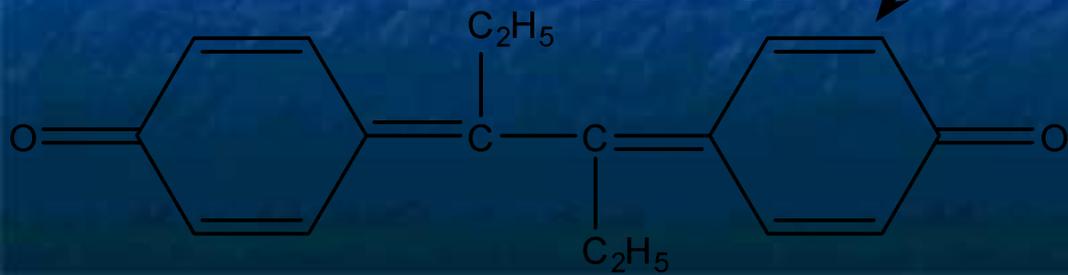


о-хиноидная структура



Диэтилстильбэстрол

п-хиноидная структура



Определение подлинности

Инструментальные методы:

- Спектрофотометрия в ИК-области
- Спектрофотометрия в УФ-области (для диэтилстильбэстрола λ_{\max} при 292 нм и 418 нм)
- Хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ)

Оценка чистоты

Для синэстрола – **ТСХ**

Для диэтилстильбэстрола – **ВЭЖХ**

Также проводится определение потери в массе при высушивании и сульфатной золы.

Количественное определение

УФ-спектрофотометрия. Испытуемый раствор готовят на этаноле. Для сравнения готовят раствор стандартного образца. Содержание действующего вещества рассчитывают из величин абсорбции испытуемого раствора и раствора сравнения исходя из уравнения Бугера-Ламберта-Беера:

$$\frac{A_{st} = E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot C_{st} \cdot l}{A_x = E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot C_x \cdot l} \rightarrow \frac{A_{st}}{A_x} = \frac{C_{st}}{C_x}$$

$$C_x = \frac{C_{st} \cdot A_x}{A_{st}} \cdot 100\%$$

Хранение

По списку Б

В хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги

Применение

Показания к применению синтетических аналогов эстрогенов схожи с таковыми для эстрогена и других эстрогенных гормонов

Формы выпуска: таблетки, масляные растворы.

В настоящее время применение ограничено из-за множества побочных действий