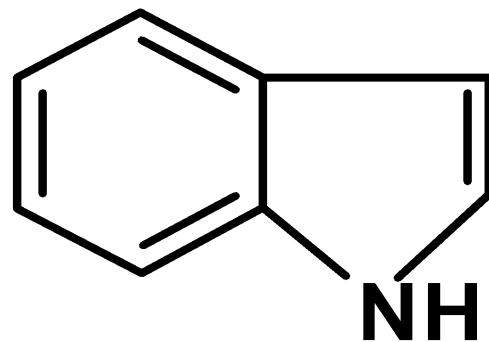




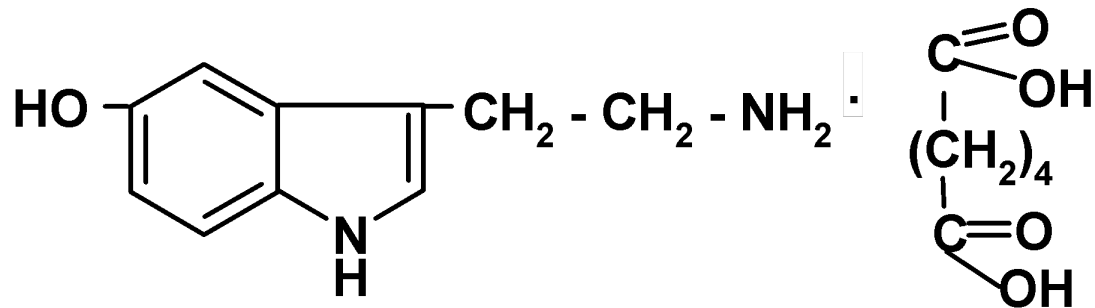
Тема лекции:

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА



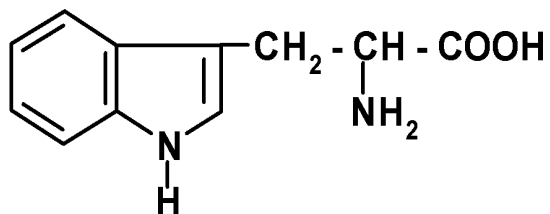
индол, бензопиррол

- **Производные индолалкиламинов**
Серотонин
Серотонина адипинат

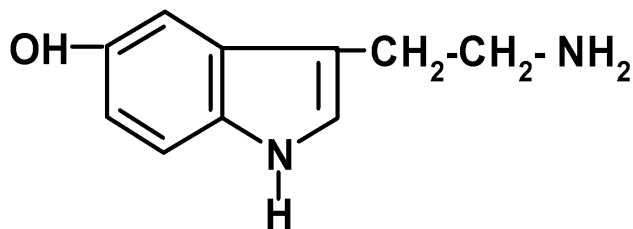
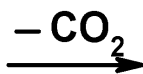
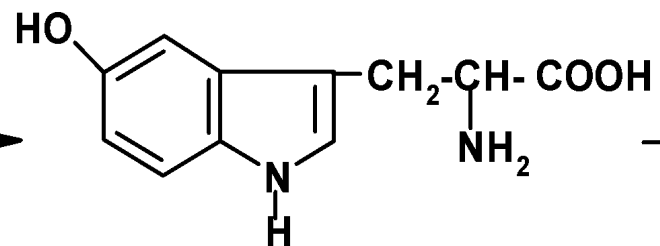
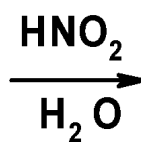
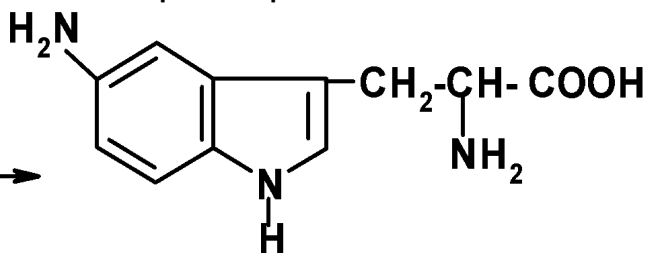
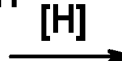
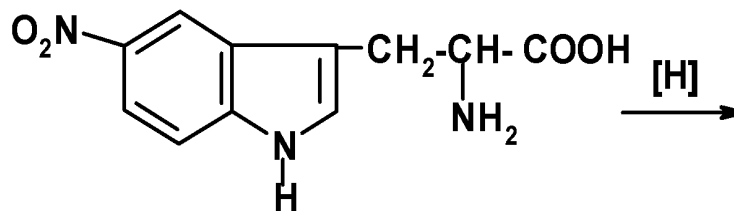
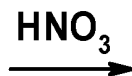


5-гидрокситриптамина адипинат

Синтез серотонина:



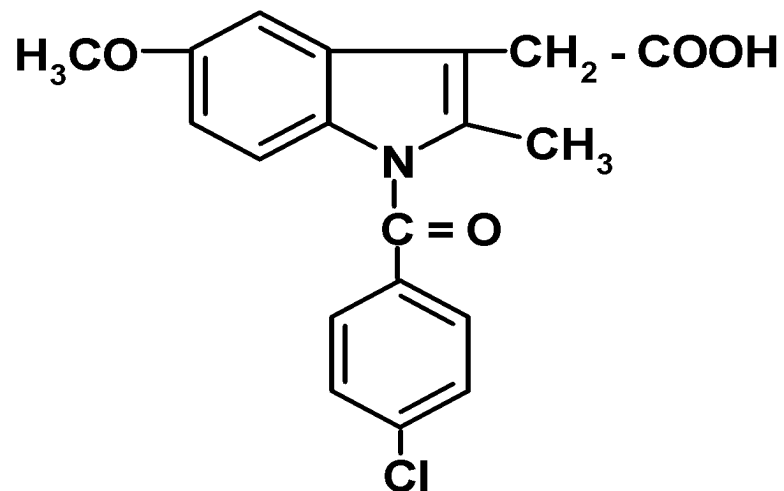
триптофан



серотонин

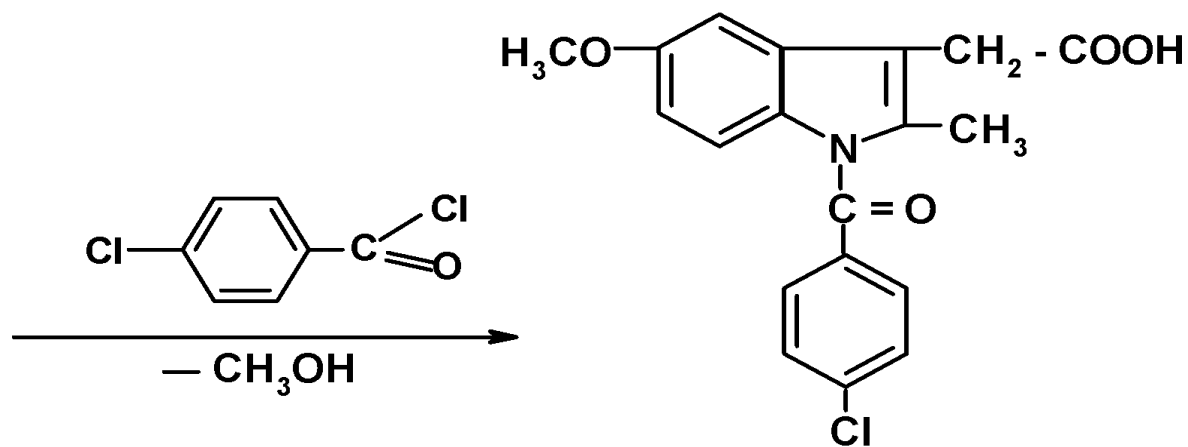
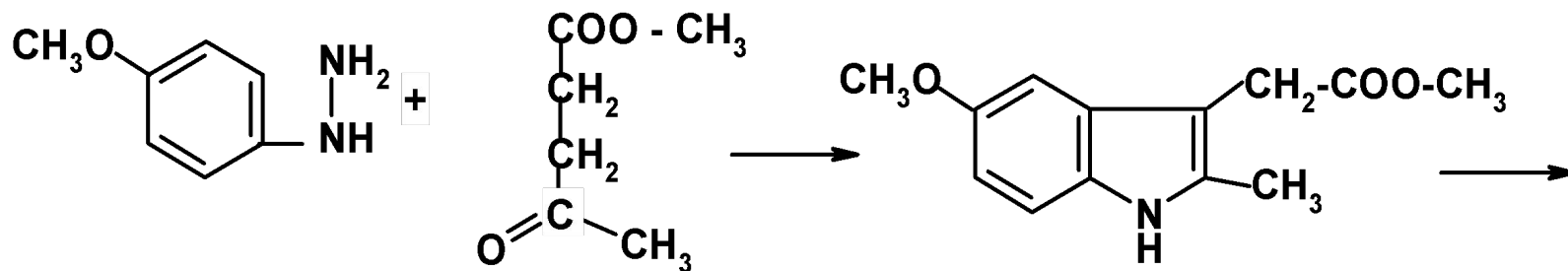
- **Серотонина адипинат** – это белый порошок с желтоватым оттенком, растворим в воде.
- Для испытания на подлинность используют УФ- и ИК-спектроскопию.
- УФ-спектр серотонина адипината имеет полосы поглощения с максимумами при 220 и 275 нм.
- ИК-спектр серотонина адипината должен совпадать с ИК-спектром стандартного образца.
- С раствором нингидрина серотонин в нейтральной среде при нагревании даёт красное окрашивание.
- Количественное определение серотонина адипината проводят методом титрования в среде безводной уксусной кислоты. Титрантом является кислота хлорная, индикатор – кристаллический фиолетовый.
- Применяется серотонина адипинат как антигеморрагическое средство. Вводят внутривенно или внутримышечно, начиная с дозы 0,005г.
- Выпускается в виде 1% раствора в ампулах по 1 мл или в виде порошка.

Индометацин Indometacinum



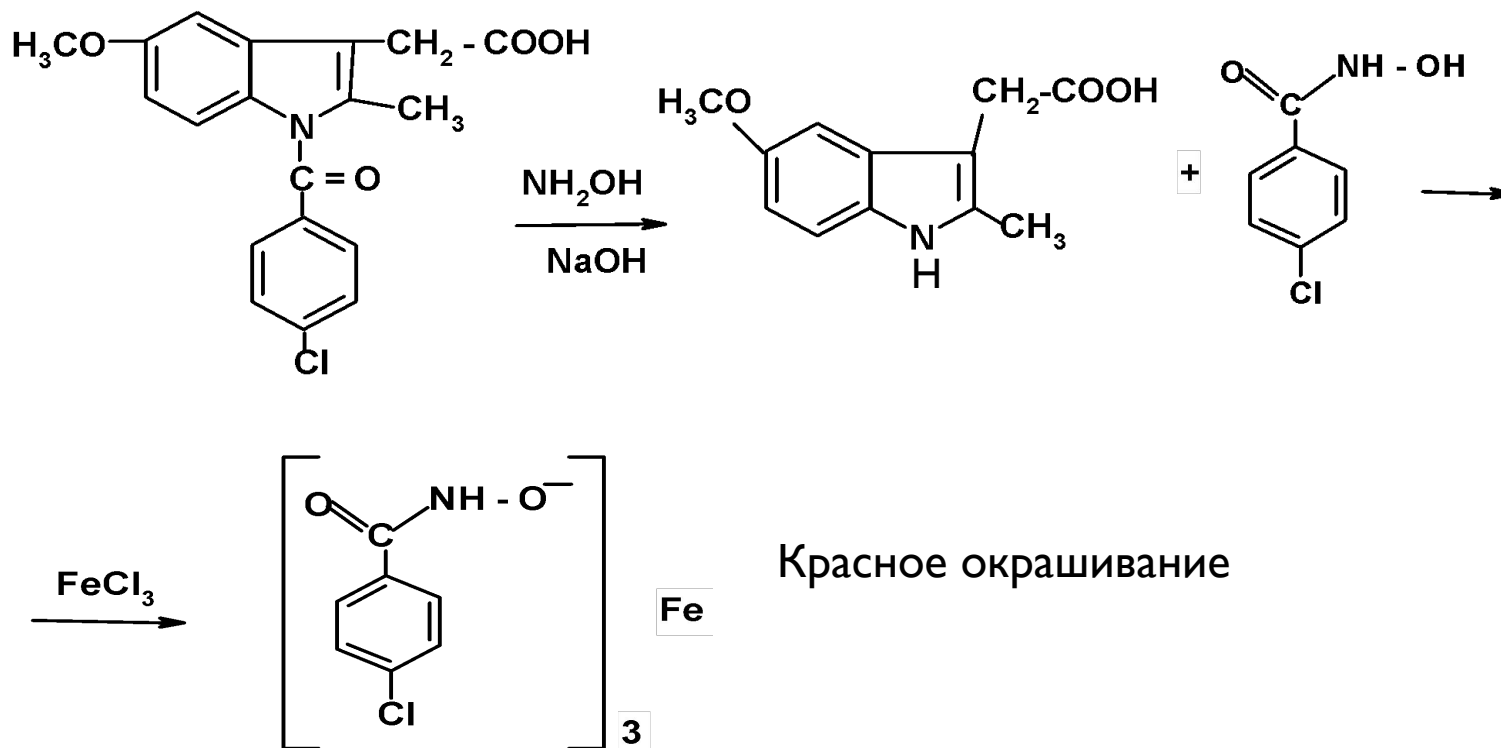
1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндолил-3) уксусная
кислота

Синтез индометацина:



ИНДОМЕТАЦИН

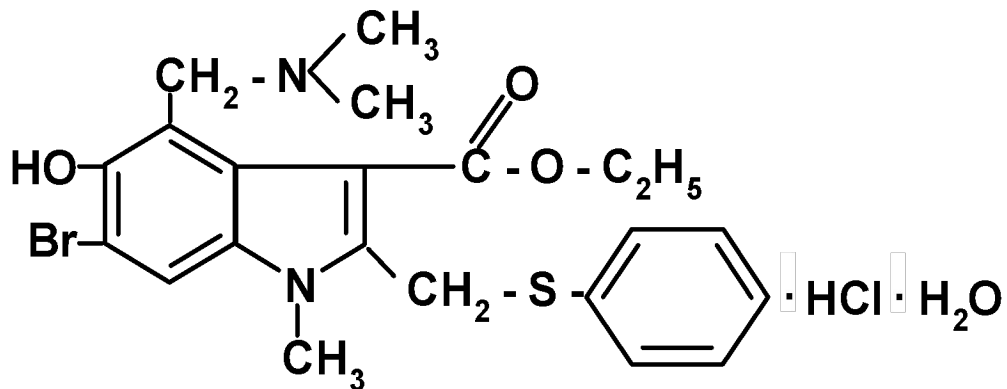
- Индометацин – это светло-жёлтый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, растворим в спирте и других органических растворителях.
- Подлинность индометацина определяют по реакции образования гидроксамовой кислоты и дальнейшей реакции с железом(III) хлоридом



- УФ-спектр поглощения индометацина в подкисленном спирте имеет полосу поглощения с максимумом при 318 нм. В щелочном растворе наблюдаются два максимума поглощения при 230 и 279 нм.
- ИК-спектр индометацина должен совпадать с ИК-спектром стандартного образца.
- Количественное определение индометацина проводят методом нейтрализации в среде ацетона (индикатор – фенолфталеин).
- Индометацин проявляет болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное действие.
- Его назначают при артритах, остеопорозах, при воспалении суставов, при невралгиях в дозах от 0,025 до 0,1 г.
- Выпускают индометацин в таблетках по 0,005; 0,01 г, в капсулах по 0,025; 0,05 г, в виде мазей 5% и 10%, в виде суппозиторий по 0,05 г и 0,1 г.

Арбидол

Arbidolum



- Этилового эфира 6-бром-4-диметиламинометил-1-метил-5-окси-2-фенилтиометилиндолинил-3-карбоновой кислоты гидрохлорид

Арбидол – это светло-жёлтый порошок с зеленоватым оттенком, практически нерастворим в воде.

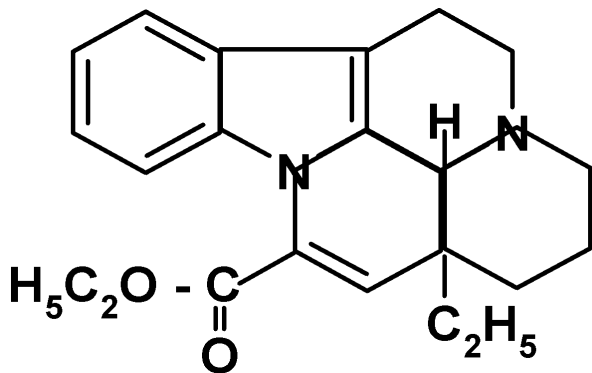
- Для испытания на подлинность используют УФ- и ИК-спектроскопию.
- УФ-спектр арбидола в подкисленном этанольном растворе имеет три полосы поглощения с максимумами при 224, 257 и 315 нм.
- ИК-спектр арбидола должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца.
- Наличие брома и серы в арбидоле доказывают после спекания со смесью для спекания (натрия нитрата и натрия карбоната). Образовавшиеся бромиды и сульфаты определяют обычными реакциями.
- Количественное определение арбидола проводят в смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты путём титрования кислотой хлорной, индикатор – кристаллический фиолетовый.
- Арбидол является иммуномоделирующим и противовирусным средством. Применяется в качестве профилактики и лечебного препарата при гриппе.
- Выпускается в таблетках и капсулах по 0,05 и 0,1 г.

- **Алкалоиды производные индола и полусинтетические аналоги**

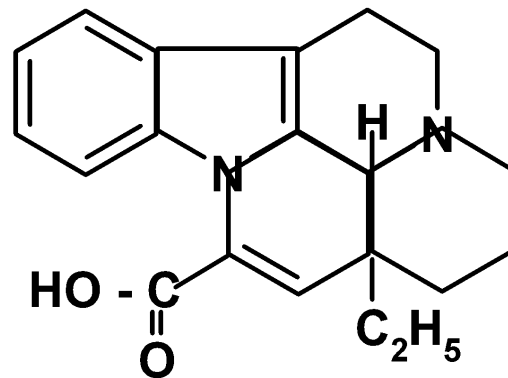
Винпоцетин

Vinprocetinum

Кавинтон



- этиловый эфир
винкаминовой кислоты

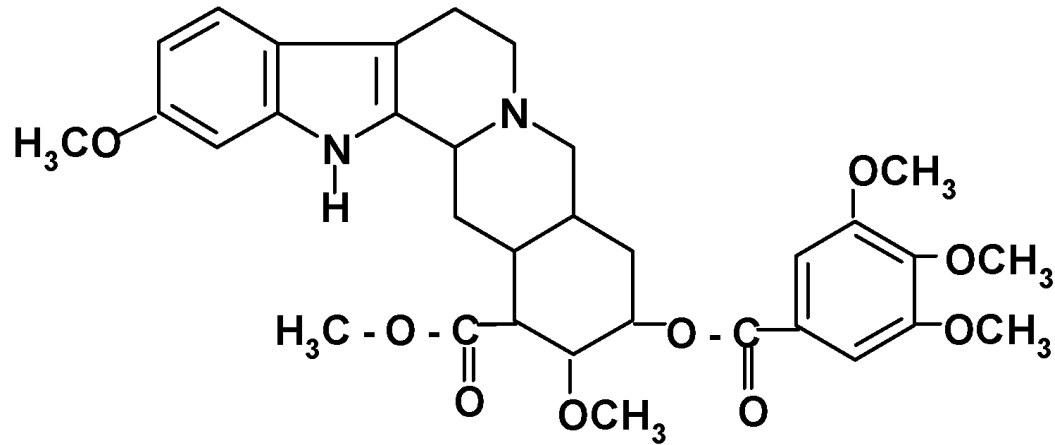


- аповинкаминовая кислота

Винпоцетин – это белый порошок желтоватого цвета, практически не растворим в воде, мало растворим в спирте.

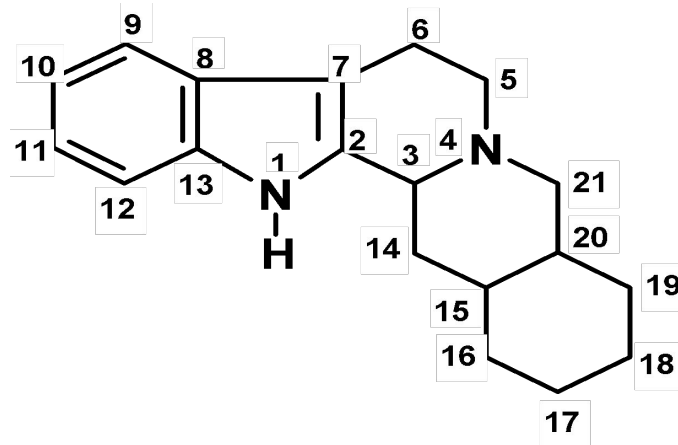
- УФ-спектр винпоцетина в метаноле имеет несколько полос поглощения с максимумами при 202, 229, 274 и 314 нм, в этаноле – при 227, 272 и 314 нм.
- ИК-спектр винпоцетина должен совпадать с ИК-спектром стандартного образца.
- Раствор винпоцетина в кислоте хлористоводородной даёт осадки с реактивом Драгендорфа (раствор висмута йодида в йодиде калия), с пикриновой кислотой.
- Количественное определение винпоцетина проводят путём титрования в среде безводной кислоты уксусной с помощью кислоты хлорной (индикатор – кристаллический фиолетовый).
- Применяют винпоцетин при неврологических и психических нарушениях, связанных с нарушением мозгового кровообращения. Винпоцетин вводится перорально и внутривенно.
- Выпускается винпоцетин в таблетках по 0,005 г и в виде 5% раствора для инъекций.


Резерпин Reserpinum



- 1-(11,17-диметокси-16-карбометокси-18(3', 4', 5'-триметоксибензоил) –оксиаллоихимбан

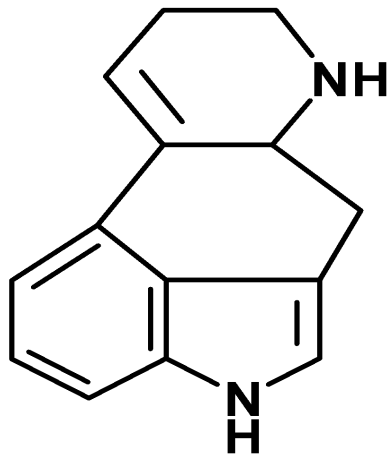
В основе структуры резерпина лежит сложная гетероциклическая система - **аллоихимбан**



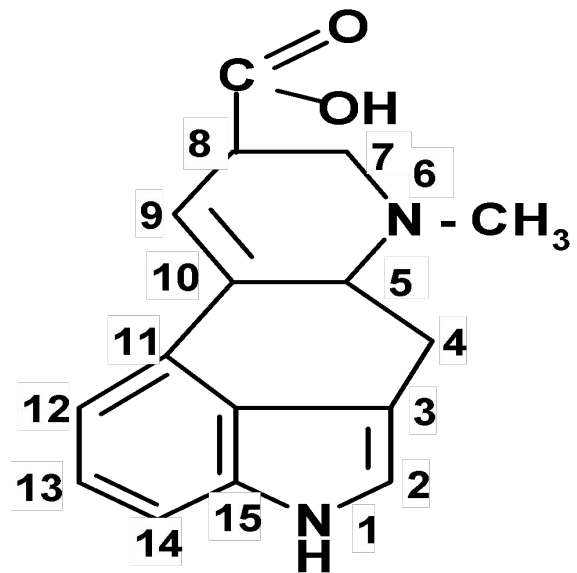
- 
- Резерпин получают из корней раувольфии змеиной путём экстракции эфиром после обработки измельчённого сырья раствором аммиака. Резерпин выделяют из суммы алкалоидов на хроматографической колонке.
 - Резерпин представляет собой белый или желтоватый порошок, очень малорастворимый в воде и спирте, легко растворим в кислотах.

- Водный раствор резерпина при облучении УФ-лампой даёт интенсивную синюю флуоресценцию.
- С раствором ванилина в кислоте хлористоводородной резерпин даёт розовое окрашивание, с раствором калия перманганата – тёмно-голубое, с молибдатом аммония в кислоте серной (реактив Фреде) красное окрашивание.
- **Количественное определение** резерпина проводят методом титрования хлорной кислотой в среде безводной кислоты уксусной (индикатор – кристаллический фиолетовый).
- Резерпин оказывает успокаивающее действие на ЦНС и снижает кровяное давление. При гипертонии принимают по 0,1 - 0,25 мг.
- Выпускают резерпин в таблетках по 0,1 и 0,25 мг.
- Резерпин может входить в состав сложных лекарственных форм (адельфан, барофан, зидрекс и др.).


• Производные эрголина



Эрголин




кислота
лизергиновая



Эта гетероциклическая система характерна для эргоалкалоидов – алкалоидов спорыньи.

Спорынья – *Secale cornutum* – содержит около 0,1% алкалоидов. Все алкалоиды спорыньи содержат кислоту лизергиновую, которую впервые выделили и описали в 1934 г Джекобс и Крейг.



Кислота лизергиновая может существовать в форме двух изомеров – левовращающего и правовращающего. Следует отметить, что левовращающие изомеры алкалоидов спорыньи оказывают более сильное фармакологическое действие по сравнению с правовращающими.

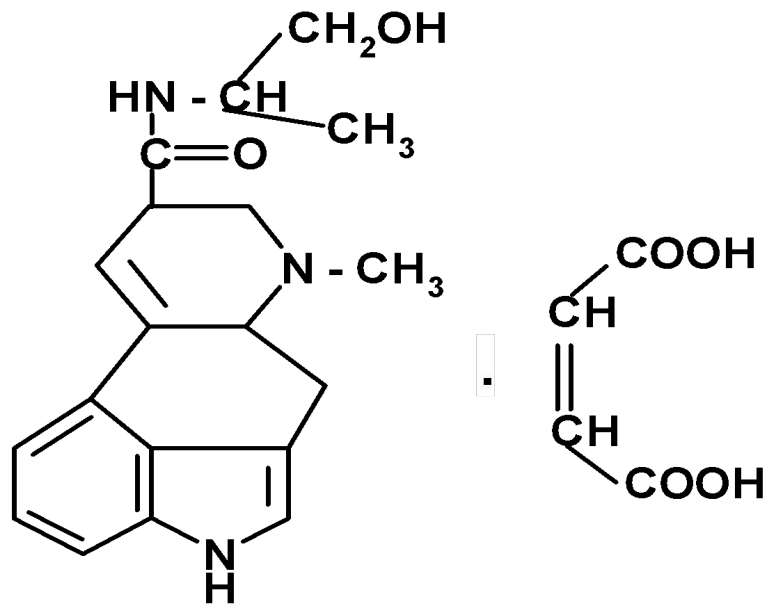
Механизм фармакологического действия алкалоидов спорыньи на организм довольно сложный. Все алкалоиды спорыньи вызывают сокращение гладкой мускулатуры, особенно мускулатуры матки, вызывая этим остановку маточного кровотечения.

Эргометрин

Ergometrinum

Эргометрина малеат

Ergometrini maleas

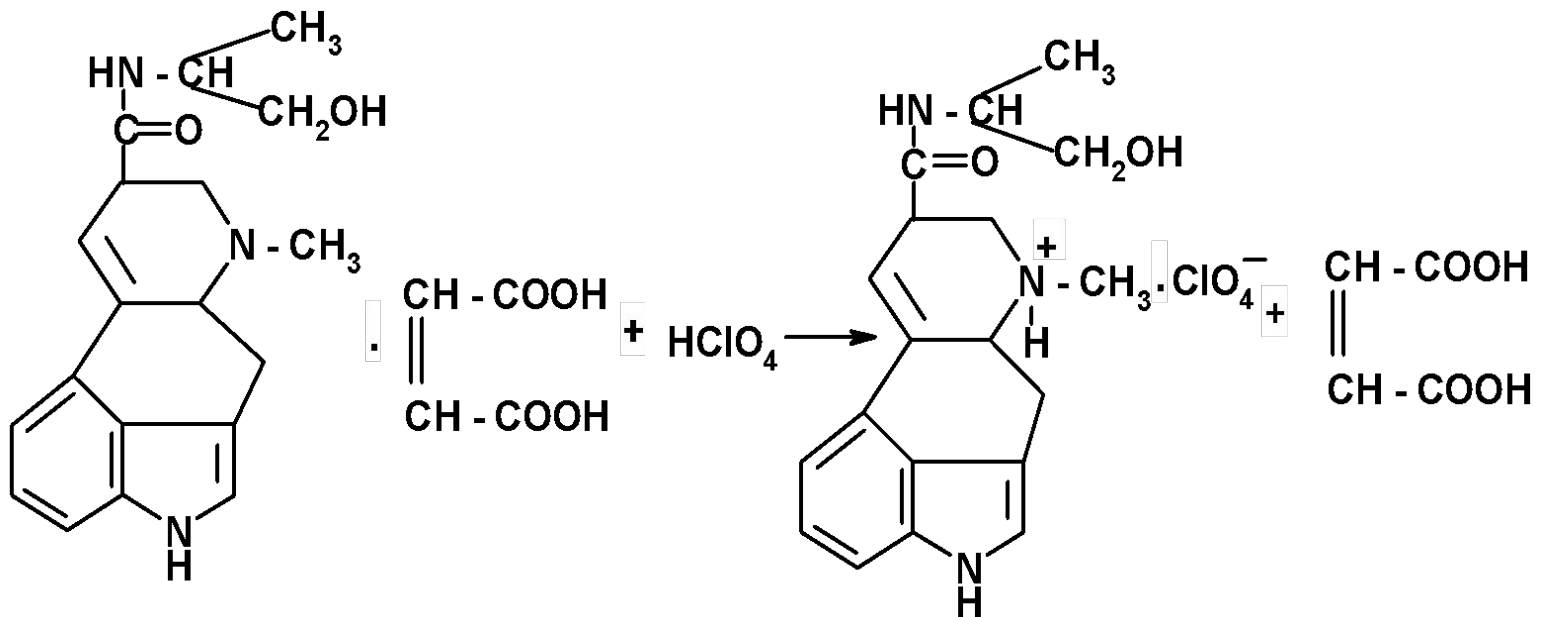



- 2-пропаноламида лизергиновой кислоты малеат

Эргометрина малеат – это белый с желтоватым оттенком порошок, растворим в воде (1:36), мало растворим в спирте (1:100).

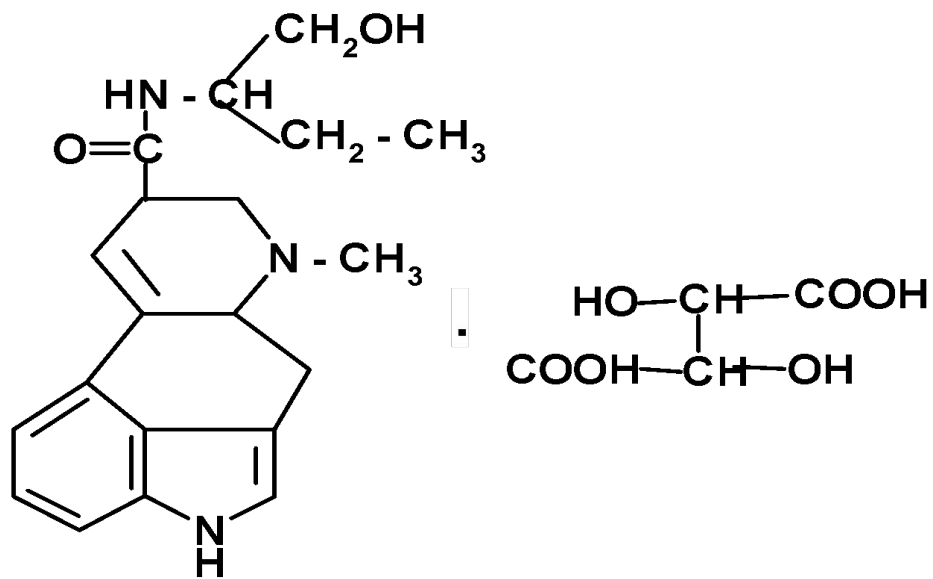
- Водный раствор эргометрина малеата при облучении УФ-лампой даёт голубую флуоресценцию.
- С раствором п-диметиламинобензальдегида в присутствии кислоты винной при стоянии в течение 10 минут даёт синее окрашивание.
- При добавлении к раствору эргометрина малеата смеси раствора железа(III) хлорида, кислоты уксусной концентрированной и кислоты фосфорной после нагревания на водяной бане появляется синее окрашивание, усиливающееся при стоянии.
- УФ-спектр поглощения эргометрина малеата имеет три полосы поглощения с максимумами при 265, 272 и 311 нм.
- ИК-спектр должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца эргометрина малеата.
- Удельное вращение препарата должно быть в пределах от $+50^{\circ}$ до $+56^{\circ}$ (1% водный раствор).

- Количественное определение эргометрина малеата проводится титрованием кислотой хлорной в безводной кислоте уксусной (индикатор – кристаллический фиолетовый).




- 
- Эргометрина малеат применяется в акушерской практике при кровотечениях.
 - Назначают эргометрина малеат внутрь и внутривенно в таблетках по 0,0002 или в виде 0,02% раствора.

Метилэргометрин



- 2-бутаноламида лизергиновой кислоты гидротартрат

Метилэргометрин – это белый кристаллический порошок, малорастворимый в воде, растворим в спирте.



Метилэргометрин является природным алкалоидом спорыньи. Его можно получить, как и эргометрин, полусинтетическим методом из лизергиновой кислоты.

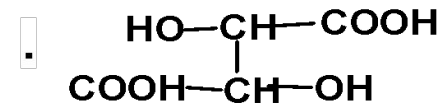
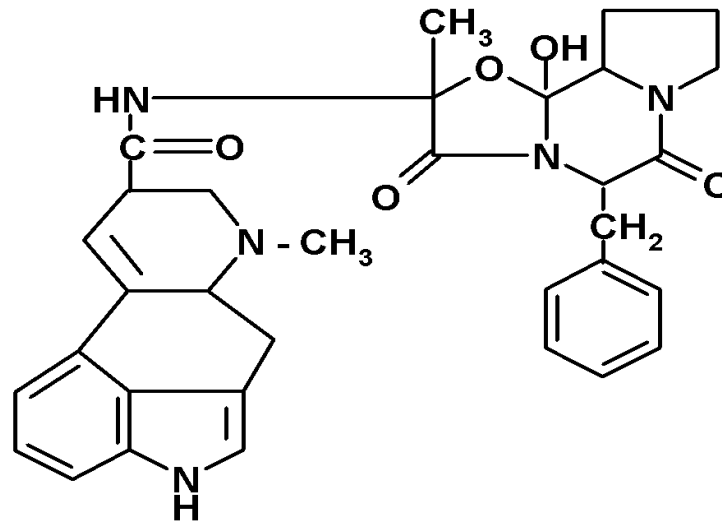
По химическим свойствам и методам анализа метилэргометрин близок к эргометрину .

Их можно различить по реакции на тартрат-ион и по удельному вращению.

- Метилэргометрин применяется так же как и эргометрин .
- Отмечается, что действие метилэргометрина несколько сильнее и продолжительнее.
- Назначают метилэргометрин внутрь в таблетках по 0,000125 г или парэнтерально (внутримышечно или подкожно) по 0,1-0,2 мг (в виде 0,01% и 0,02% раствора).

Эрготамин

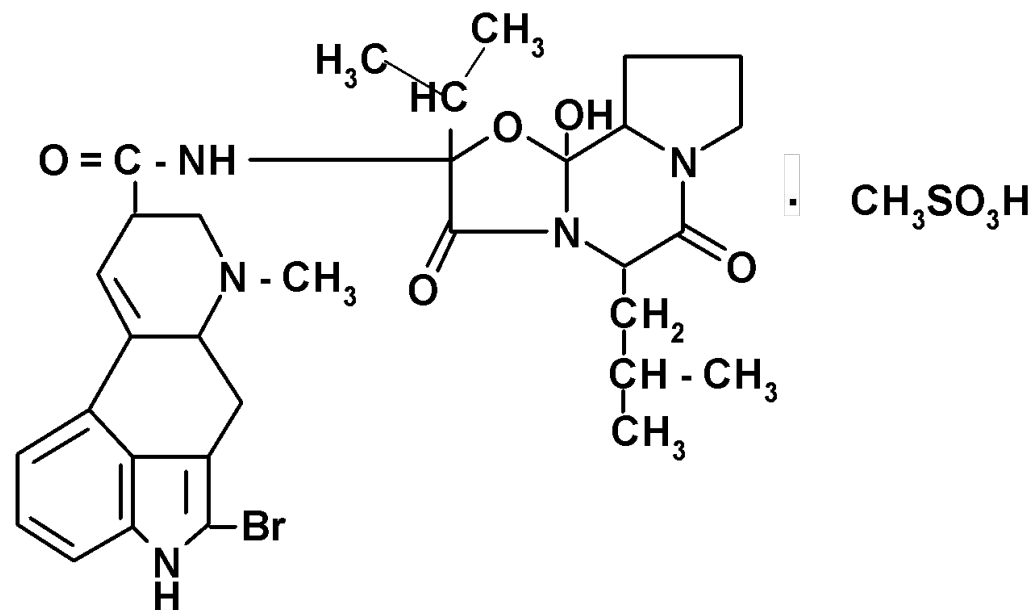
Ergotaminum



Эрготамин гидротартрат – это белый кристаллический порошок, трудно растворим в воде (1:500) и в спирте.

- С раствором п-диметиламинобензальдегида эрготамин даёт синее окрашивание.
- С раствором железа(III) хлорида препарат даёт синее окрашивание в растворе кислоты уксусной и в присутствии кислоты серной.
- УФ-спектр эрготамина гидротартрата имеет полосу поглощения с максимумом при 318 нм.
- ИК-спектр должен совпадать с ИК-спектром стандартного образца эрготамина.
- **Количественное определение** эрготамина гидротартрата проводят спектрофотометрическим методом
- Эрготамина гидротартрат назначают при маточных кровотечениях. Действие его несколько слабее эргометрина, но продолжительнее.
- Применяется эрготамин перрорально в таблетках по 0,001 г или парентерально в виде 0,05% раствора.

Бромокриптин

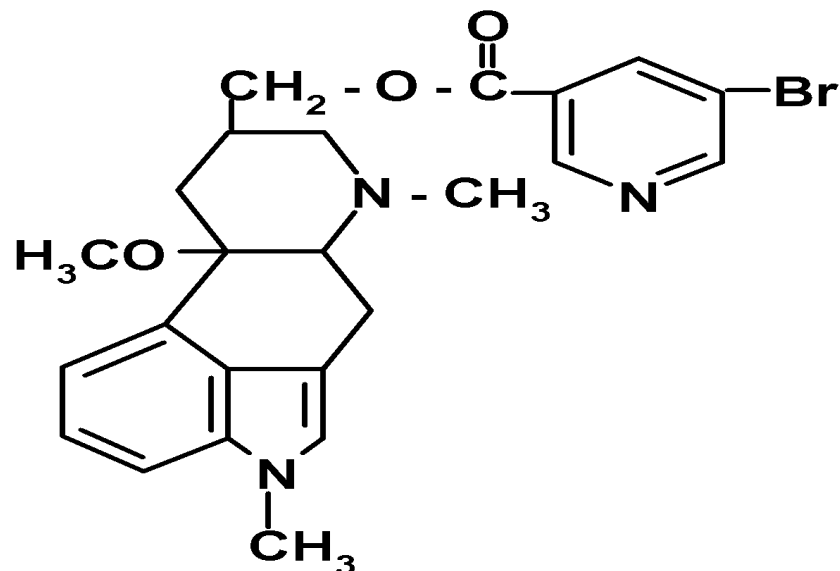


Бромокриптин – это белый или слегка желтоватый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в глицерине (1:30).

- УФ-спектр бромкриптина в растворе метанола и 0,01 М кислоты хлористоводородной имеет полосу поглощения с максимумом при 305 нм.
- ИК-спектр должен совпадать с ИК-спектром стандартного образца.
- После спекания бромкриптина с натрия карбонатом в остатке обнаруживают сульфат-ионы и бромид-ионы.
- Удельное вращение бромкриптина в метаноле (1% раствор) должно находиться в пределах от $+95^{\circ}$ до $+105^{\circ}$.
- **Количественное определение** бромкриптина проводят титрованием кислотой хлорной в безводной кислоте уксусной (индикатор – кристаллический фиолетовый).
- В лекарственных формах бромкриптин определяют спектрофотометрическим методом в метанольном растворе, 0,01 М кислоты хлористоводородной при 305 нм.
- Бромокриптин является антагонистом дофаминовых рецепторов. Применяют его главным образом в акушерстве для подавления лактации, если она противопоказана.
- Бромокриптин предложен для лечения паркинсонизма в связи с его действием на дофаминовые рецепторы.
- Выпускается бромкриптин в таблетках по 0,0025, 0,004 г и капсулах по 0,005 г.

Ницерголин

Nicergolinum



- 10-метокси-1,6-диметилэргонил-8-метил-5 бромникотинат

Ницерголин – это белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, растворим в спирте.

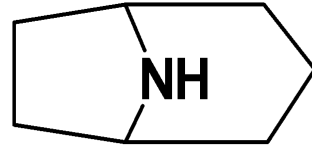
- УФ-спектр ницерголина в спиртовом растворе имеет полосу поглощения с максимумом при 287 нм, в кислом растворе – при 280 нм..
- С концентрированной кислотой серной ницерголин даёт фиолетовое окрашивание, с реактивом Манделина (раствор аммония ванадата в концентрированной кислоте серной) – фиолетово-коричневое.
- **Количественное определение** ницерголина проводят титрованием кислотой хлорной в смеси уксусного ангидрида и кислоты уксусной (индикатор – кристаллический фиолетовый).
- Ницерголин является α -адреноблокатором, обладает спазмолитическим действием. Назначают его при нарушении мозгового кровообращения, в т.ч. при инсульте, вводят внутривенно или внутримышечно по 0,004-0,008 г или перорально по 0,005 г.
- Выпускается ницерголин в таблетках по 0,005; 0,01 г или в виде лиофилизированного порошка для инъекций в ампулах по 0,004 г.



Тема лекции:

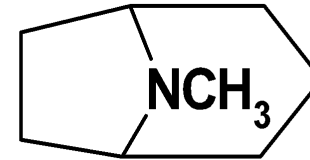
**ПРОИЗВОДНЫЕ
ТРОПАНА**

К производным **тропана** относятся природные и синтетические вещества, которые содержат конденсированную систему из двух гетероциклов - пирролидина и пиперидина, которая имеет название нортропан



нортропан

8-аза[3,2,1] бициклооктан



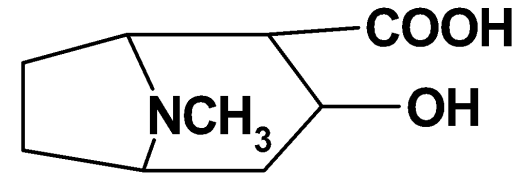
тропан

8-метил-8-аза[3,2,1] бициклооктан



тропанол

3-гидрокси-N-метилаза
[3,2,1] бициклооктан



ЭКГОНИН

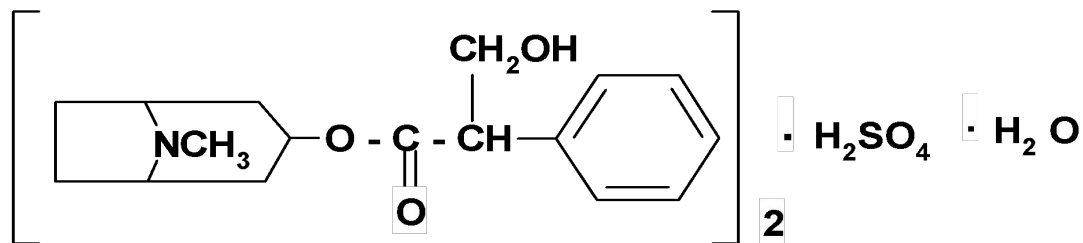
2-карбокси-3-гидрокси-N-метил-
-8-аза[3,2,1] бициклооктан



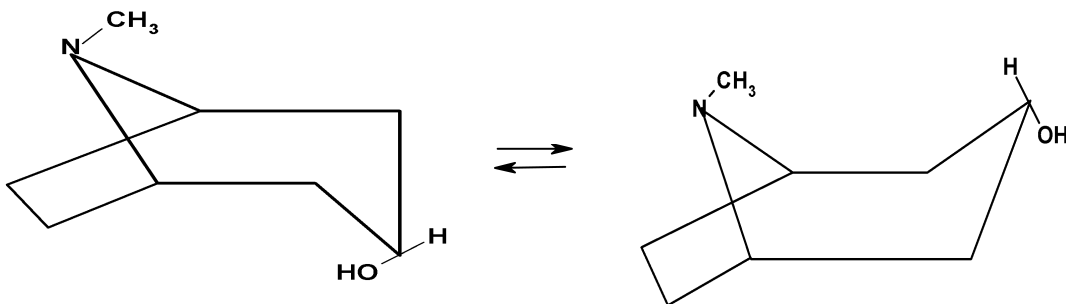
СКОПИН

3-гидрокси-6,7-эпокси-N-метил-8-аза
[3,2,1]бициклооктан

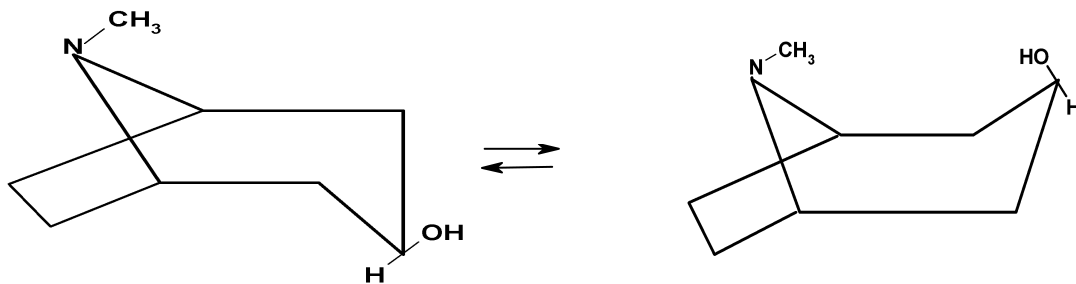
Атропина сульфат



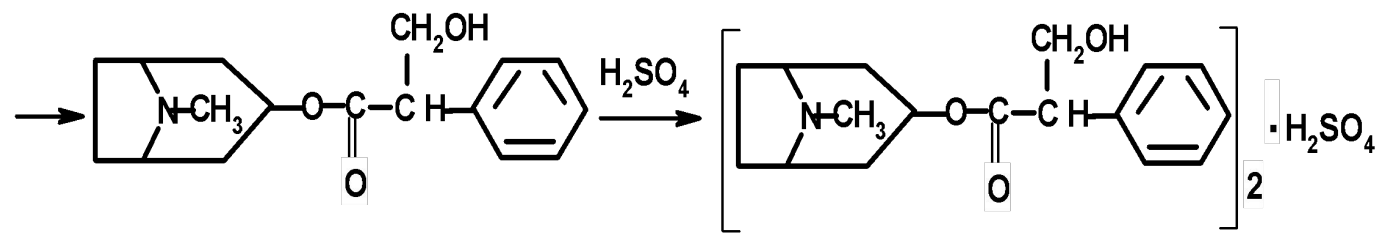
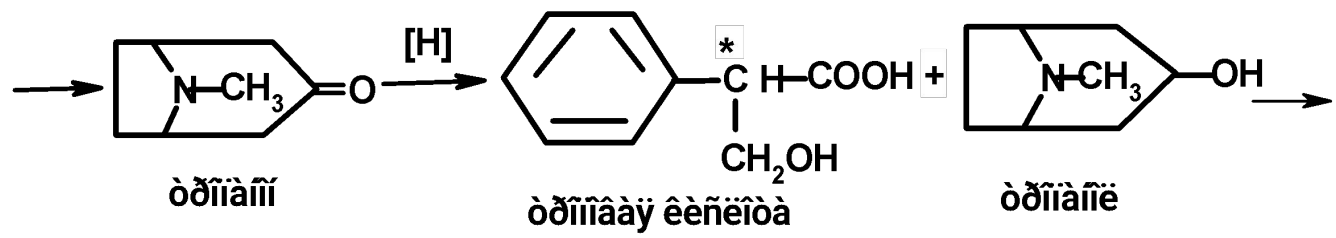
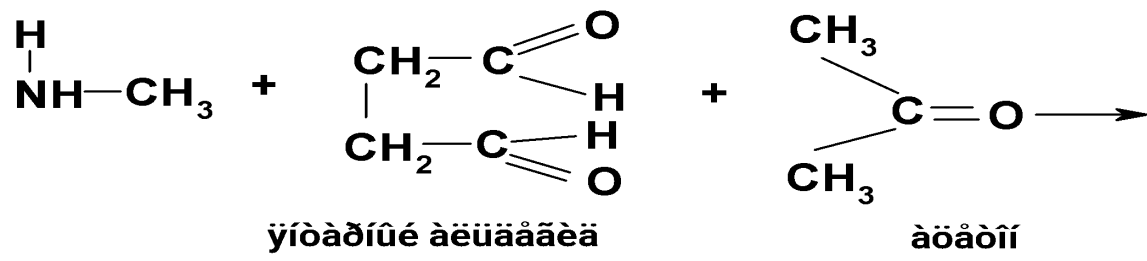
- Тропанолового эфира R,S-троповой кислоты сульфат, моногидрат



тропанол

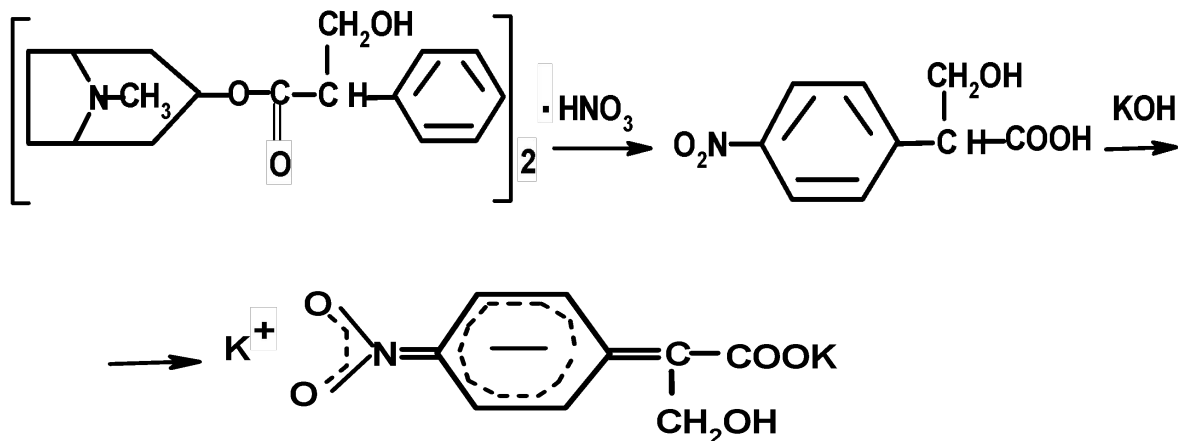


псевдотропанол



Идентификация

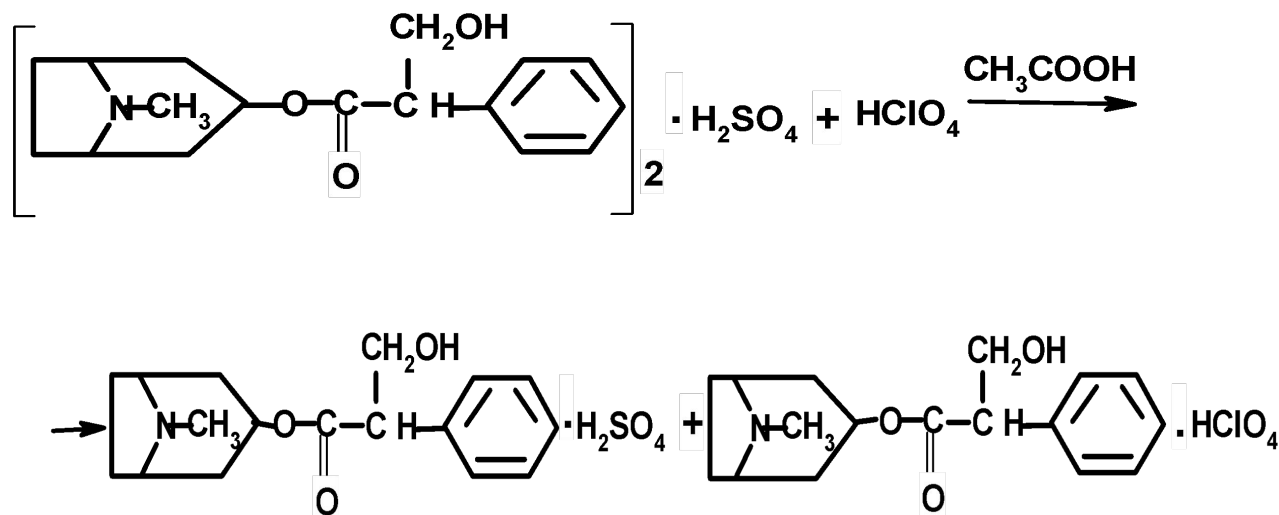
1. реакция Витали Морена.



2. С раствором бария хлорида - белый осадок.
3. С реактивом Драгендорфа - оранжевый осадок или оранжево-красный осадок
4. с пикриновой кислотой – жёлтый осадок, который можно использовать для определения температуры плавления.
5. УФ-спектр поглощения атропина сульфата в метанольном растворе имеет полосу поглощения с максимумом при 251 нм, в 0,1 М растворе натрия гидроксида – при 256 и 325 нм, в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты – при 251 нм.
6. ИК-спектр должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца атропина сульфата.
7. Удельное вращение атропина сульфата должно быть в пределах от $+0,5^{\circ}$ до $-0,5^{\circ}$ (10% водный раствор).

Количественное определение:

Количественное определение атропина сульфата проводят методом титрования в среде безводной уксусной кислоты 0,1 М раствором кислоты хлорной. Индикатор – кристаллический фиолетовый

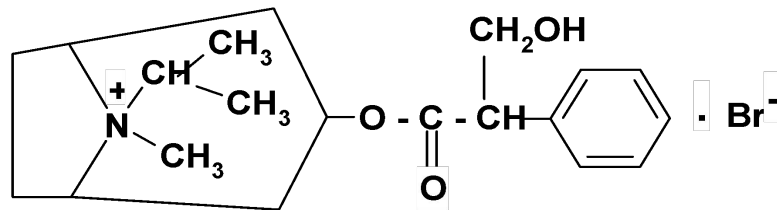


Применение:

- Атропин по фармакологическому действию относится к холиномиметикам. Он блокирует м-холинорецепторы и оказывает мидриатический эффект, угнетает секрецию потовых, бронхиальных и желудочных желёз, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, желче- и мочевыводящей системы и ЖКТ.
- Применяется атропина сульфат при язвенной болезни, желчекаменной болезни, при спазмах кишечника и мочевыводящих путей, при отравлениях фосфорорганическими соединениями. В офтальмологии атропин используют при исследовании глазного дна, а также для создания функционального покоя при травмах глаз.
- Выпускается атропина сульфат в виде 0,1% раствора по 1 мл для инъекций и 1% раствора – глазных капель .

Атровент

Ипратропия
бромид



- **ИПРАТРОПИЯ БРОМИД (АТРОВЕНТ)** — четвертичное производное тропина, содержащее при кватернизированном атоме азота тропанового гетероцикла изопропильный радикал;
- При вдыхании в форме аэрозоля избирательно расширяет бронхи, плохо всасывается в кровь с их слизистой оболочки (90 % дозы больные проглатывают), в отличие от атропина не снижает мукоцилиарный клиренс (защитный механизм от инфекции, при котором активные секреторные лейкоциты уничтожают инфекцию, попавшую на слизистую). Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

Фармакология

Фармакологическое действие - *m*-холиноблокирующее, бронхолитическое.

Блокирует *m*-холинорецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева. Имея структурное сходство с молекулой ацетилхолина, является его конкурентным антагонистом. Как производное четвертичного азота мало растворим в жирах и плохо диффундирует через биологические мембраны. Имеет низкую биодоступность — для развития тахикардии (системный эффект) необходимо вдыхание около 500 доз; лишь 10% достигает мелких бронхиол и альвеол, а остальное оседает в глотке или полости рта и проглатывается. В ЖКТ практически не абсорбируется и экскретируется с фекалиями. Всосавшаяся часть (небольшая) метаболизируется в восемь неактивных или слабо активных антихолинергических метаболитов (выводятся с мочой). Бронходилатирующий эффект развивается через 5–10 мин после ингаляции и продолжается в течение 5–6 ч. Расширяет преимущественно крупные и средние бронхи, снижает секрецию бронхиальной слизи.

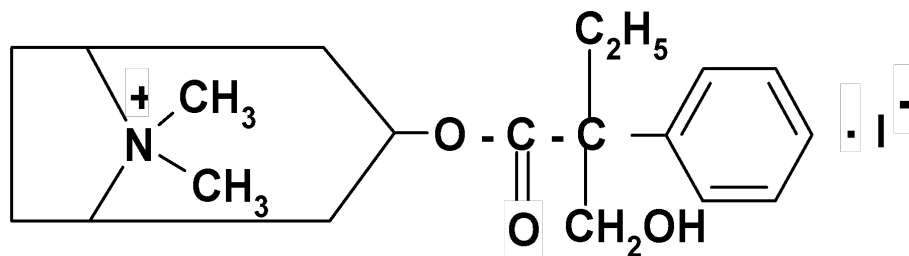


- Выпускается в виде аэрозоля по 15 мл, которые содержат 300 одноразовых доз.

Показания препарата Атровент®

Хроническая обструктивная болезнь легких (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких); бронхиальная астма (средней и легкой тяжести), особенно с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Тривентол



Тривентол является антихолинергическим веществом, действующим преимущественно на М-холинорецепторы. По сравнению с атропином влияние тривентола на холинорецепторы мускулатуры бронхов более сильное и продолжительное при менее выраженном влиянии на холинорецепторы других органов (сердца, кишечника, слюнных желез). Тривентол не проникает через гематоэнцефалический барьер (барьер между кровью и тканью мозга). Избирательное действие тривентола обуславливает его преимущества по сравнению с атропином в качестве бронхорасширяющего средства и его лучшую переносимость.

Тривентол. Показания к применению

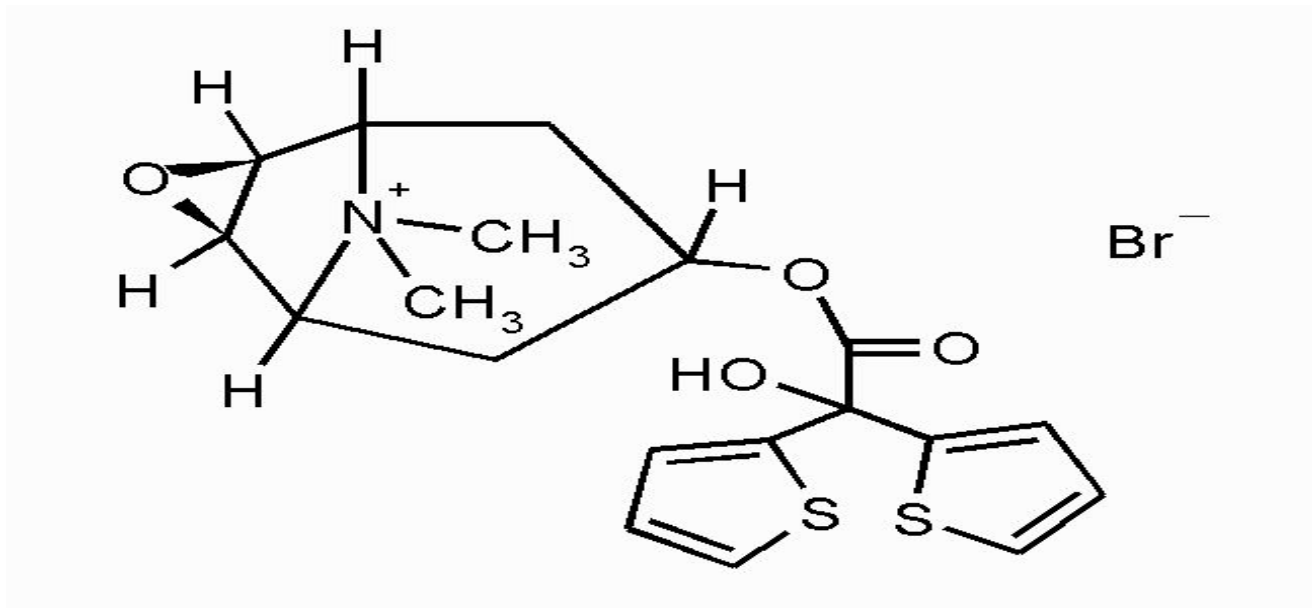
Тривентол как весьма активное бронхолитическое (расширяющее просвет бронхов) средство используют при хронических обструктивных бронхитах (воспалении бронхов, сочетающемся с нарушением проходимости по ним воздуха), бронхоспазме (резком сужении просвета бронхов) при хронических пневмониях, при бронхоспазме, связанном с простудными заболеваниями (в том числе у заболевших пожилого возраста).

Тривентол наиболее эффективен при бронхоспазмах, обусловленных гиперактивностью холинергической системы, когда адреномиметики (Орципреналин) и метилксантины (Теофиллин) недостаточно эффективны.

● Тривентол дозировка для применения

Применяют тривентол в виде ингаляций из аэрозольных баллонов. Имеются баллоны с двумя дозировками: по 12,5 и 25 мг в баллоне. При каждом нажатии на клапан баллона с 12,5 мг выделяется разовая доза тривентола 40 мкг (0,04 мг), а при нажатии на клапан баллона с 25 мг - 80 мкг (0,08 мг).

● Тиотропия бромид



6бета,7бета-Эпокси-3бета-гидрокси-8-метил-1альфаН,5
альфаН-тропаниа бромида ди-2-тиенилгликолат

Тиотропия бромид — четвертичное аммониевое соединение, белый или желтовато-белый порошок с $M_m = 472,422$ Да, малорастворимый в воде и растворимый в метаноле.



- Форма выпуска: порошок для ингаляций в капсулах.



- Фармакологическое действие: Холинолитическое, бронходилатирующее.

Результатом ингибирования M_3 -рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Высокое сродство к M_3 -рецепторам и медленная диссоциация от них обуславливают выраженное и продолжительное бронходилатирующее действие при ингаляционном применении у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Фармакокинетика: При ингаляционном способе введения абсолютная биодоступность тиотропия бромида составляет 19,5%, что обеспечивает высокие концентрации в легких и незначительное воздействие на организм в целом. Исходя из химической структуры (четвертичное аммониевое соединение), тиотропия бромид плохо всасывается из ЖКТ. По этой же причине прием пищи не влияет на абсорбцию тиотропия бромида. C_{max} после ингаляции порошка в дозе 18 мкг достигается через 5 мин. Связывание с белками плазмы 72%. Не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).