

Лекция 6, 2015

**ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЗИЛИДИНА**  
**(продолжение)**

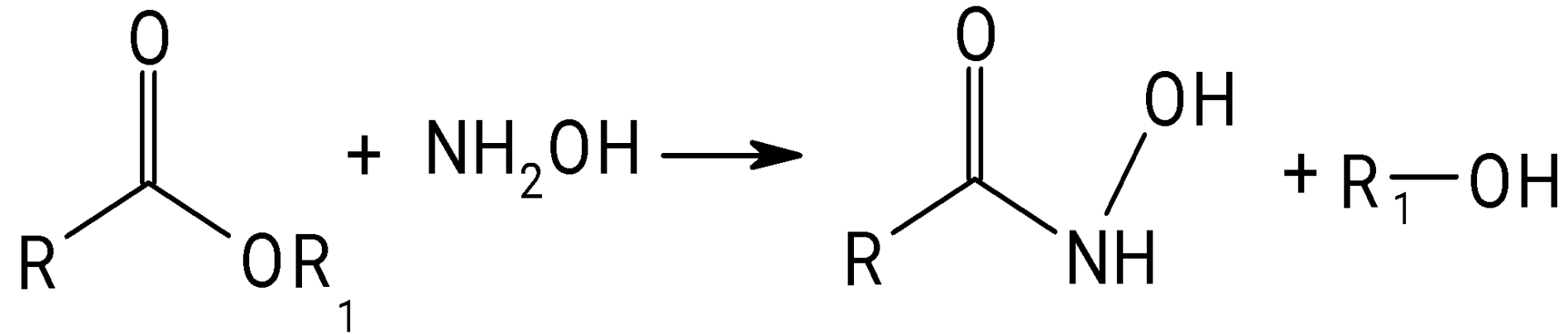
Платифиллина гидротартрат легко р-рим в воде, очень мало растворим в этаноле. Практически нерастворим в хлороформе и эфире.

**Подлинность** устанавливают:

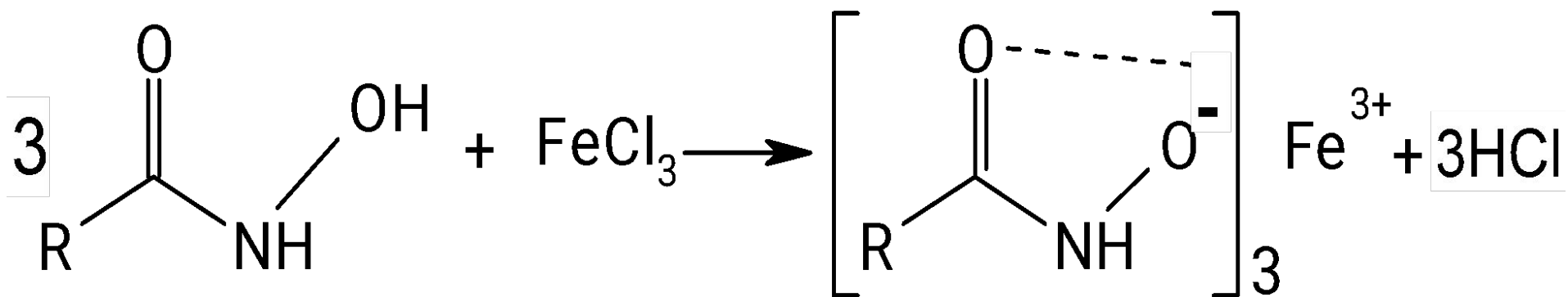
1) по ИК-, и УФ-спектрам (  $A_{1cm}^{1\%}$  равен 520).

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  $-38^\circ$  до  $-40^\circ$   
(5%-ный водный раствор).

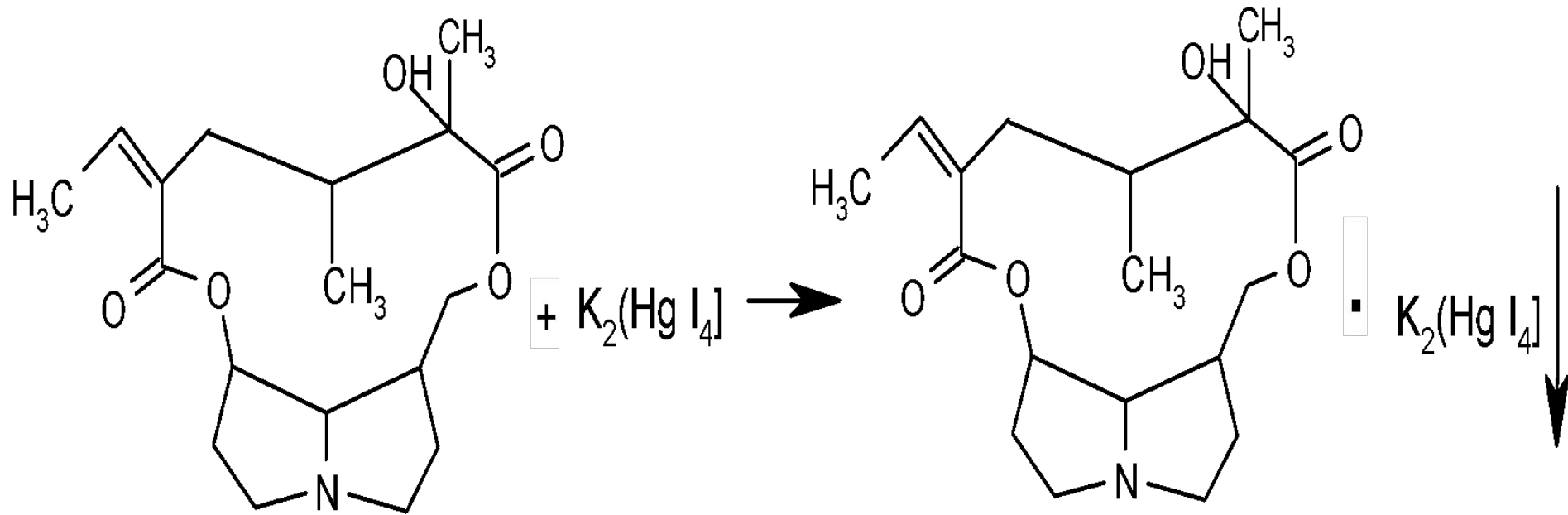
**Реакции окисления:**

**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.

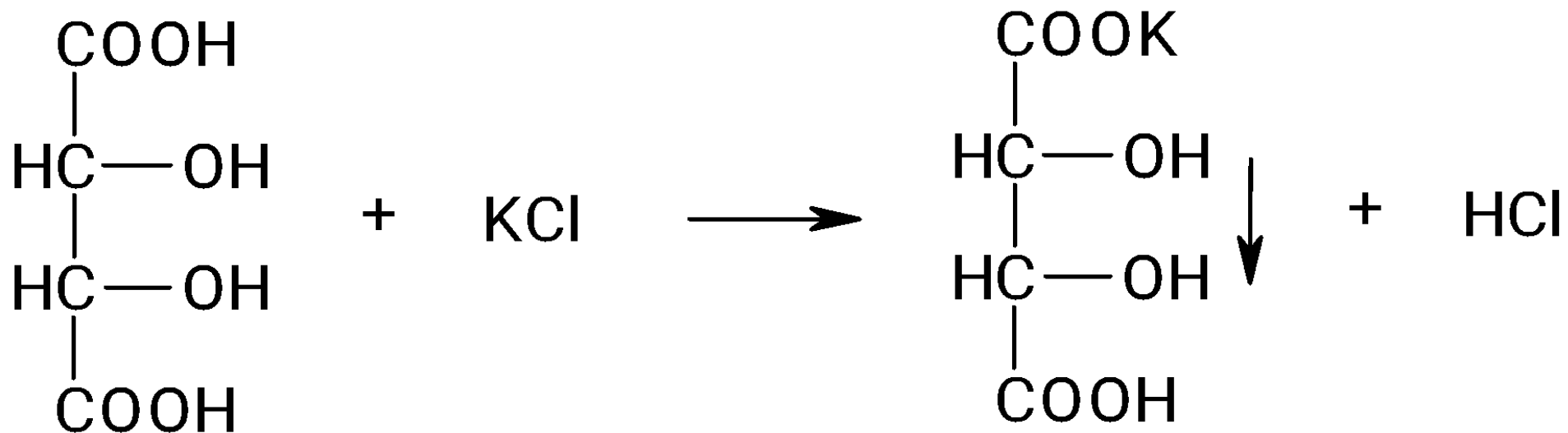
Как азотсодержащее ЛВ платифиллин с осадительными (общеалкалоидными) реактивами образует осадки:

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



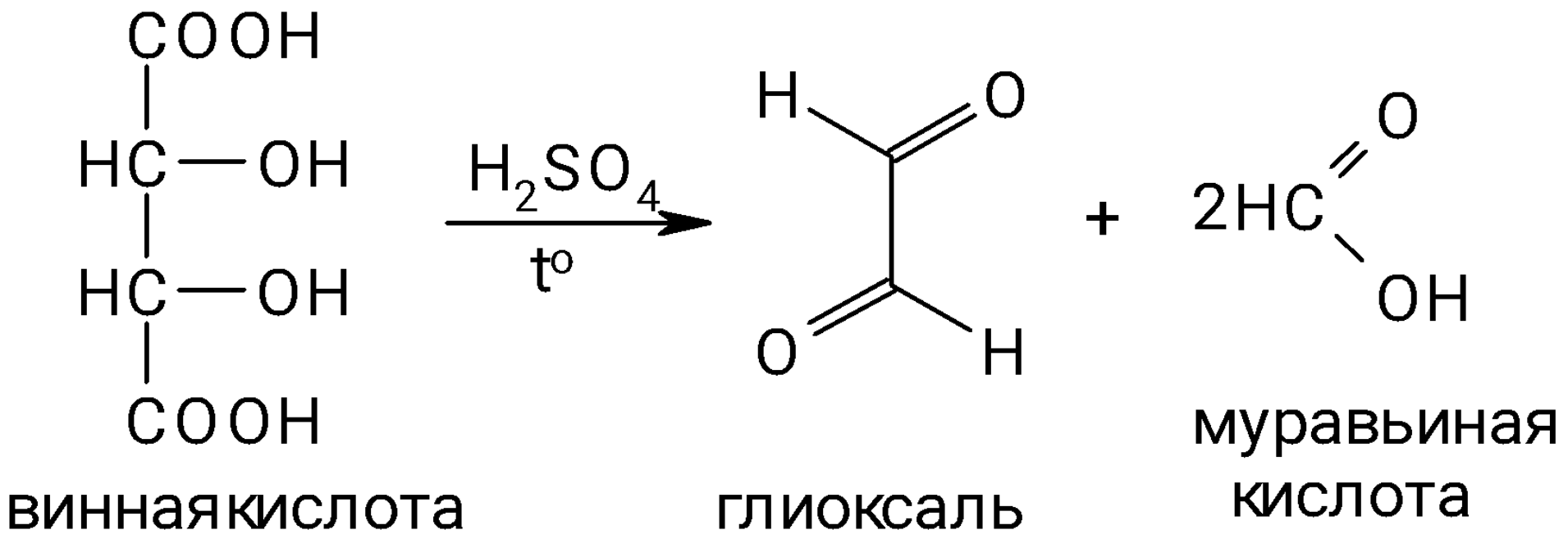
Наличие винной кислоты устанавливают:

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

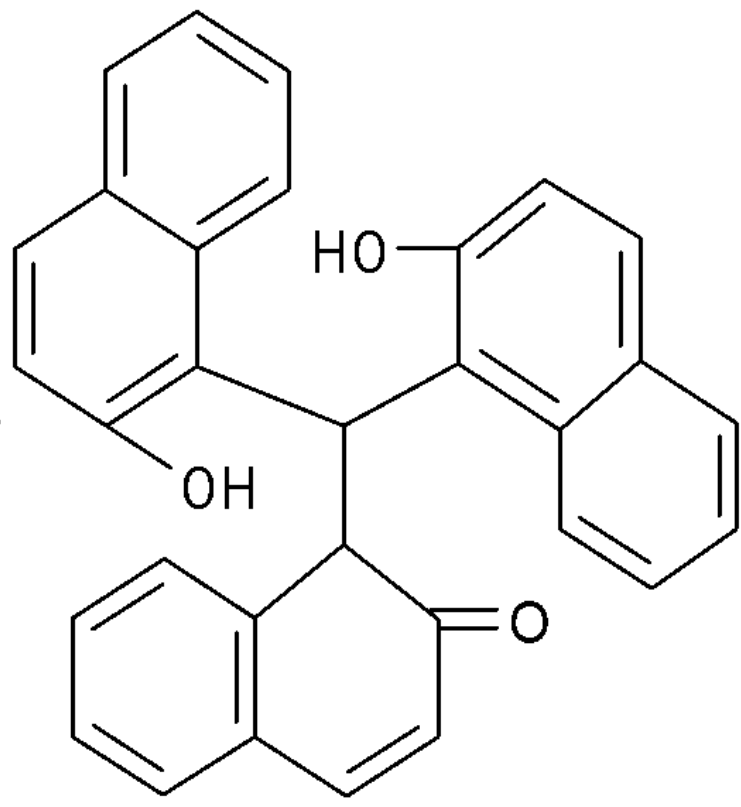
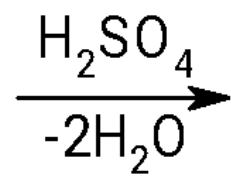
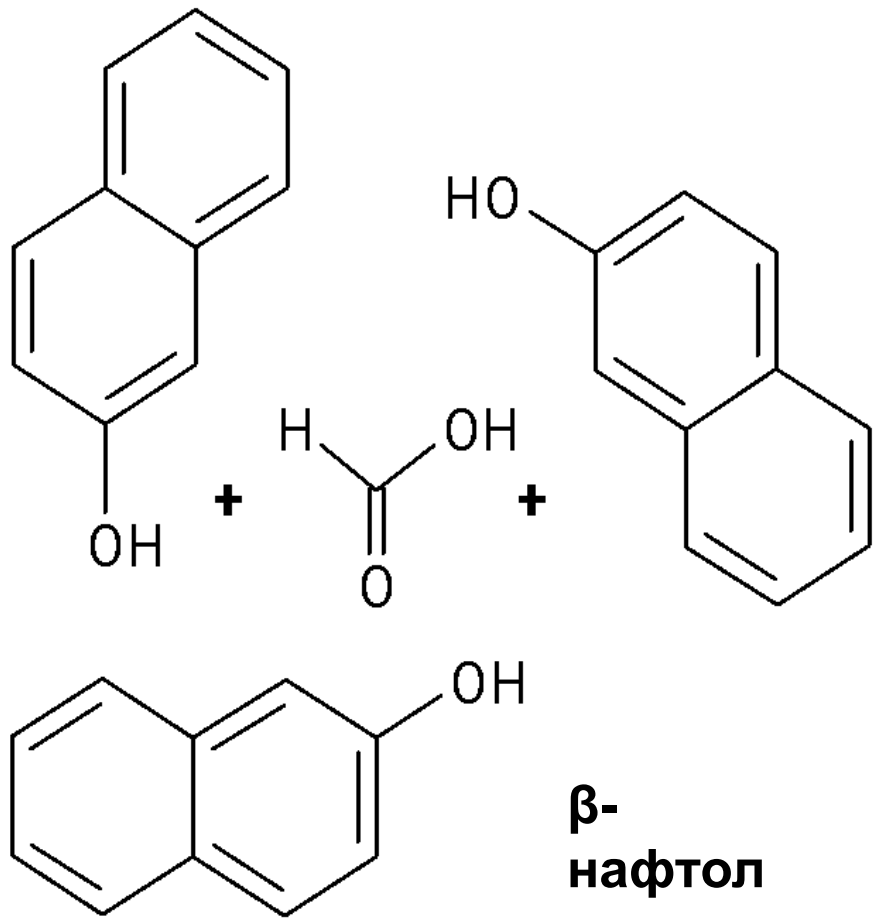


2) при нагревании на водяной бане смеси платифиллина гидротартрата с концентрированной серной кислотой в присутствии  $\beta$ -нафтола возникает зеленое окрашивание (ауриновый краситель).

Сначала образуется глиоксаль и муравьиная кислота, которая реагирует с  $\beta$ -нафтолом :



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



ауриновый краситель



**Количественно** платифиллина гидротартрат  
определяют:

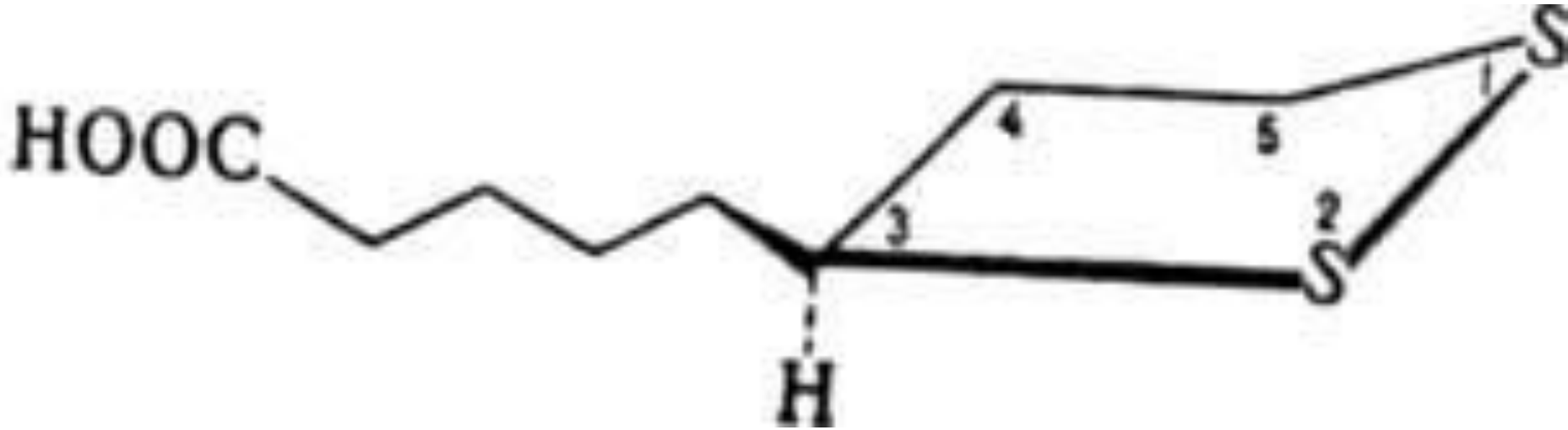
- 1) методом титрования 0,1М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый)
- 2) методом нейтрализации водного раствора в присутствии хлороформа (индикатор фенолфталеин).
- 3) Обратным йодометрическим методом (образование полийодида платифиллина в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



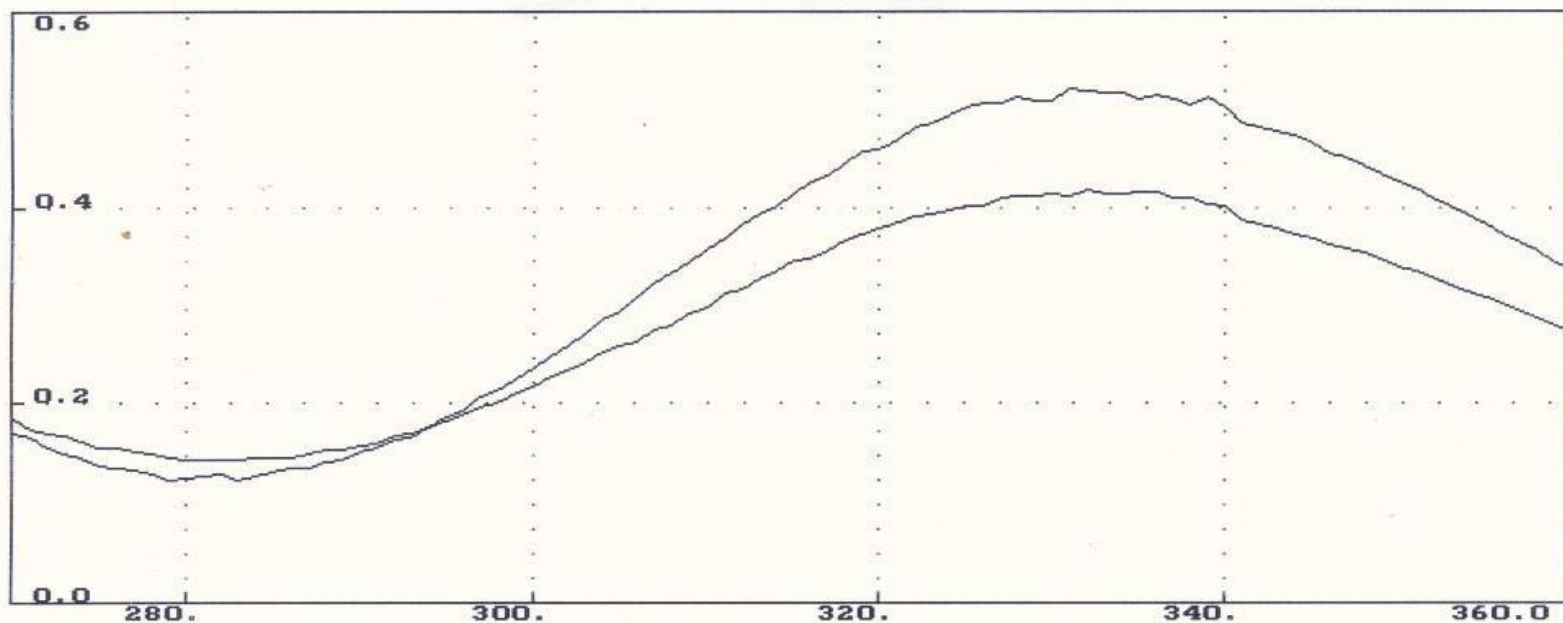
[3-(4-карбоксибутил)-1,2-дителиолан, тиоктовая кислота]

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

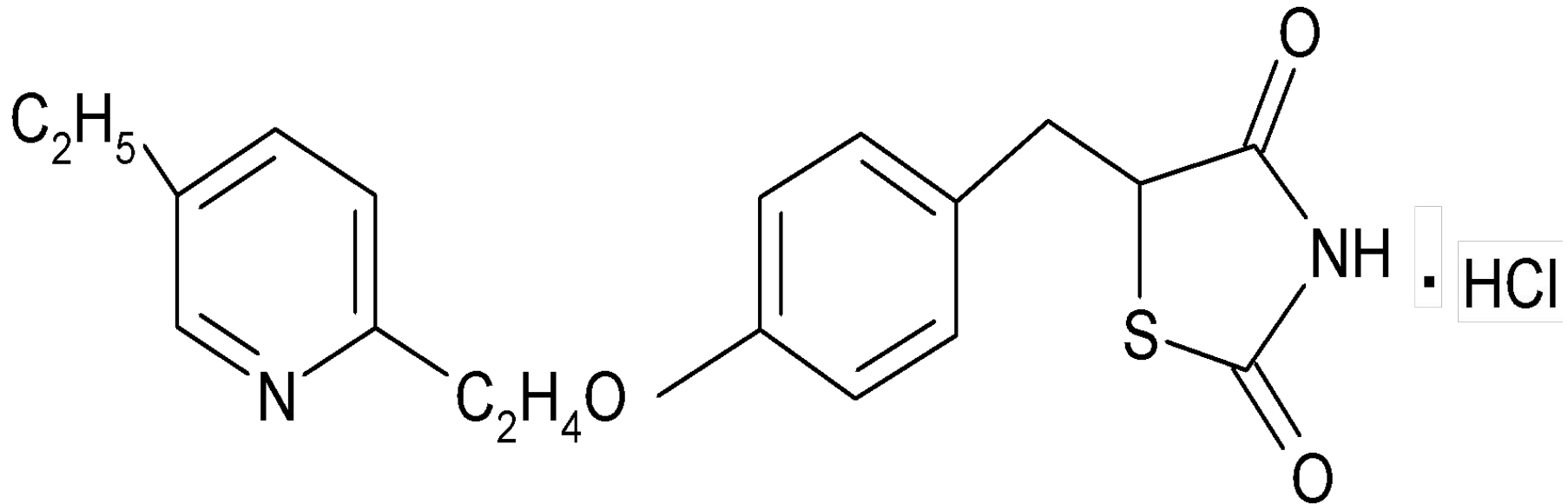
**Количественное определение - алкаиметрия для субстанции, для ЛФ – спектрофотометрия.**

## **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 Тиогама.**

# 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

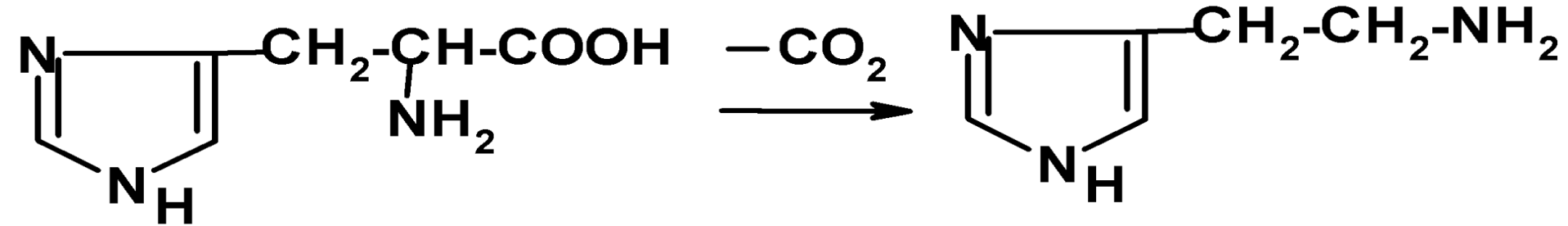
Сахарный диабет типа 2, в качестве монотерапии или в комбинации с производными сульфонамидов, метформинном или инсулином.

## 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.

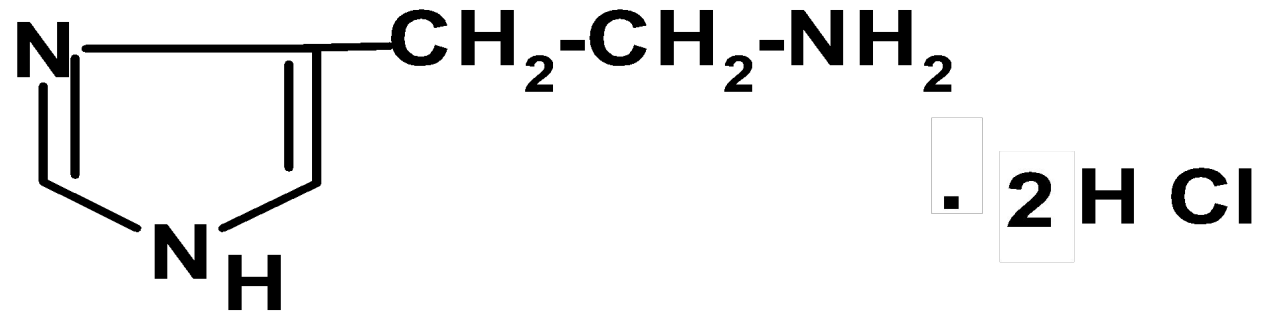
Возбуждение  $H_1$ -рецепторов вызывает спастическое сокращение гладких мышц бронхов и кишечника.

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

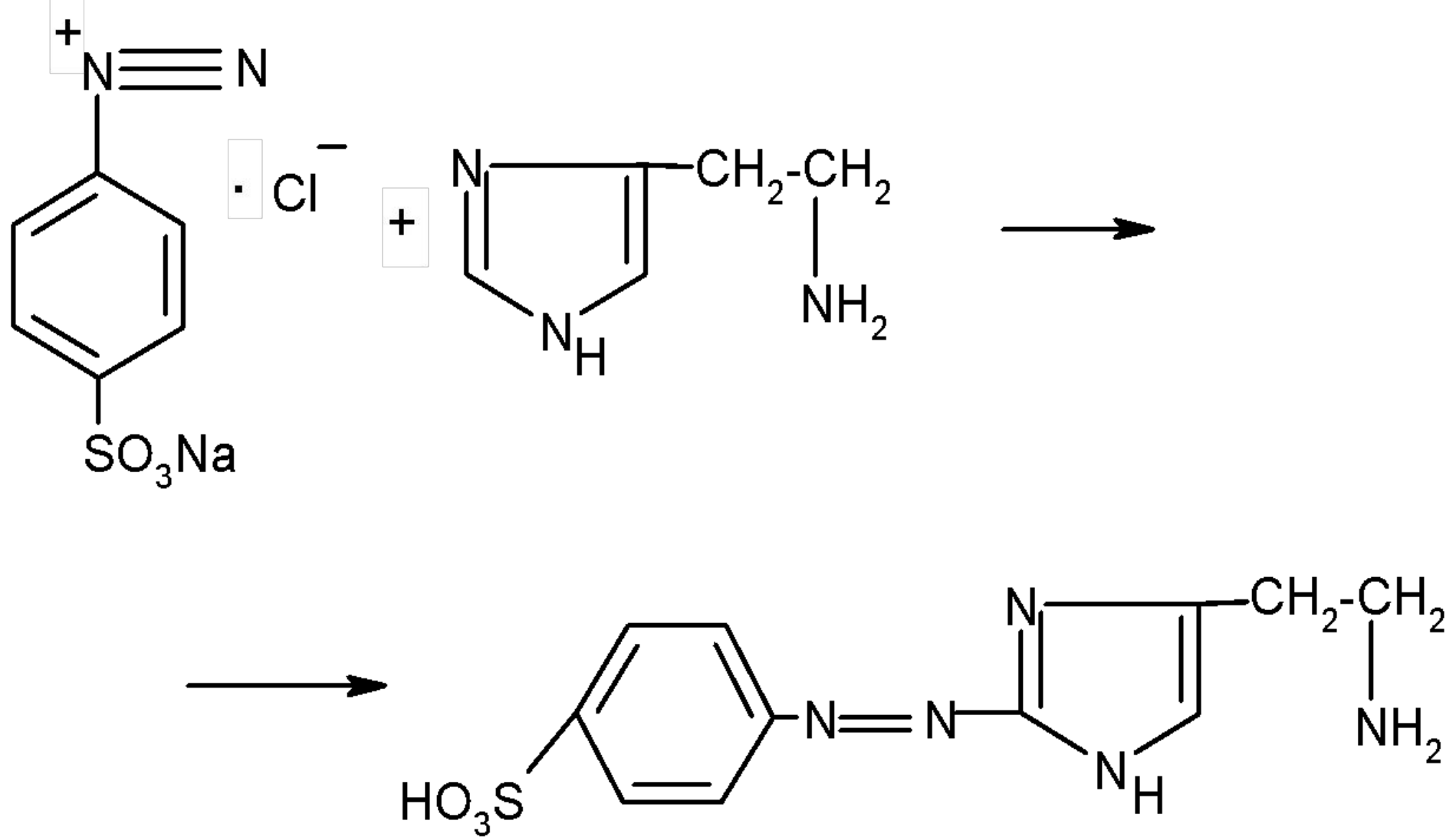


Получают путём бактериального расщепления гистидина или путём синтеза.

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

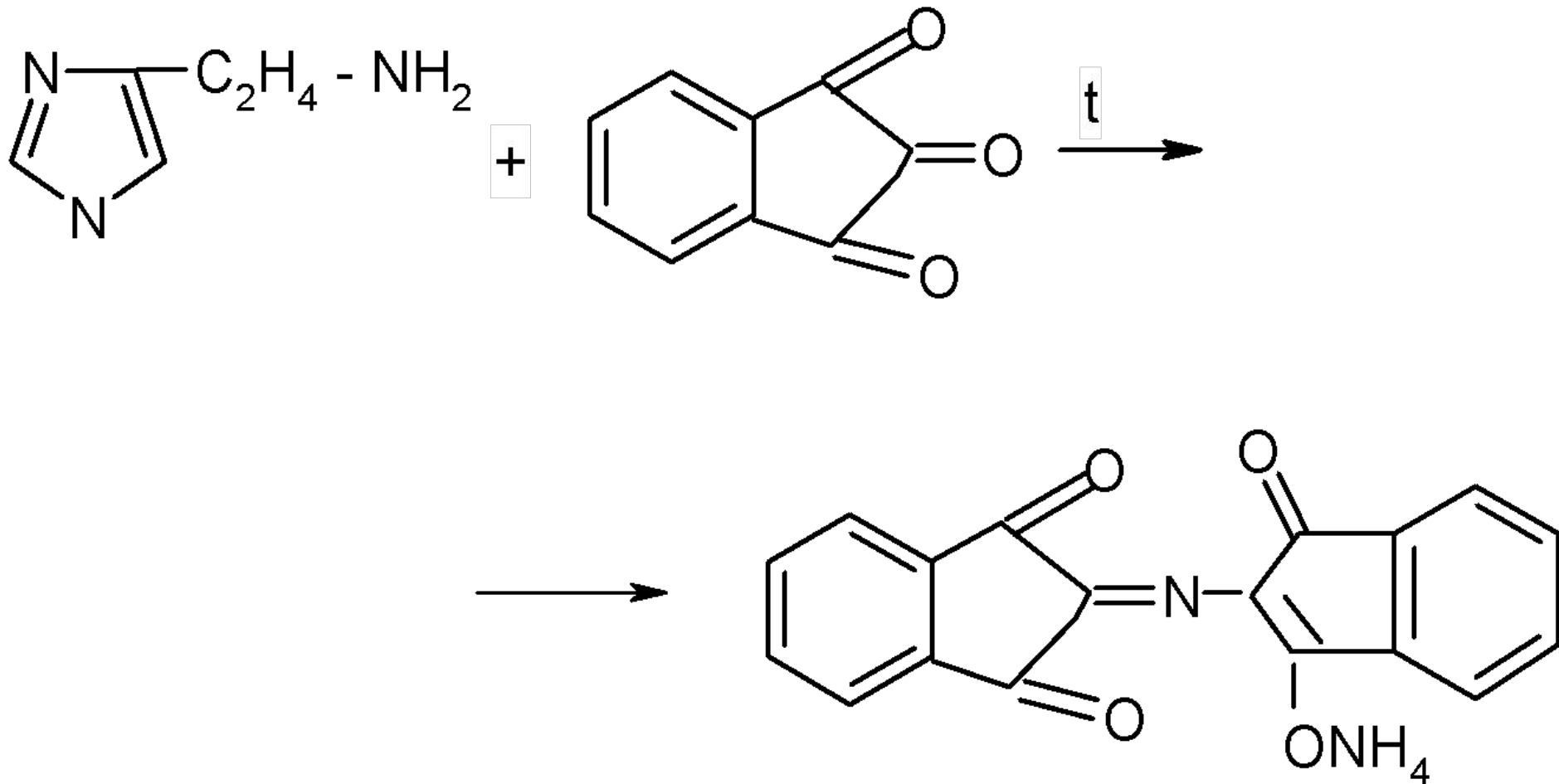
## Подлинность:

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



азокраситель

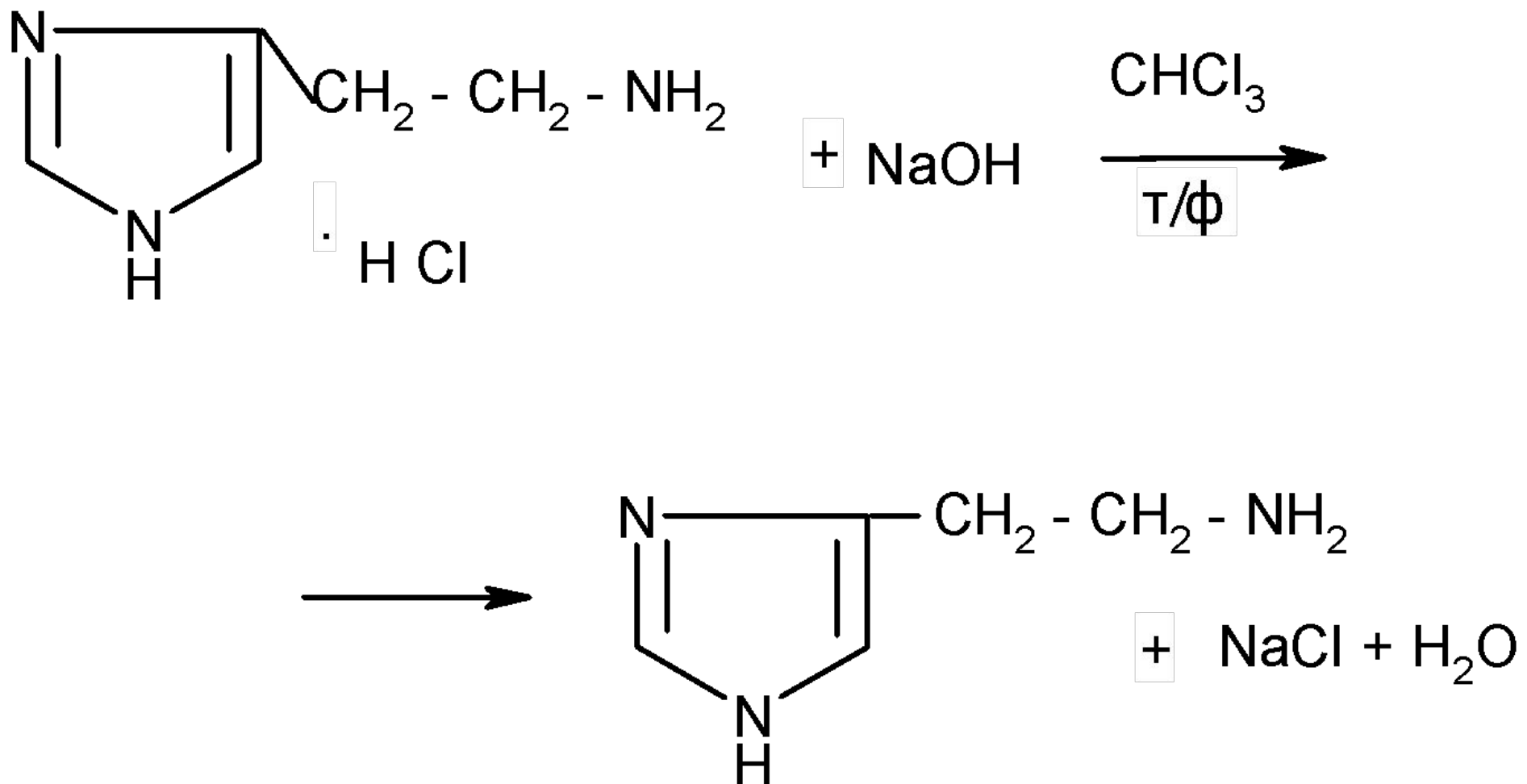
•3) Нингидриновая реакция (алифатич. NH<sub>2</sub> – гр.)



ô èî ëàò. î êđàø .

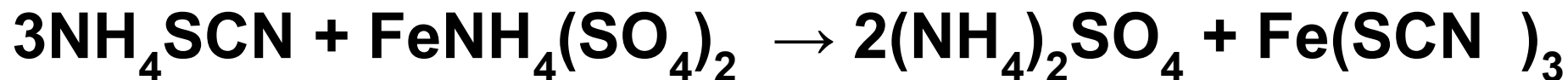
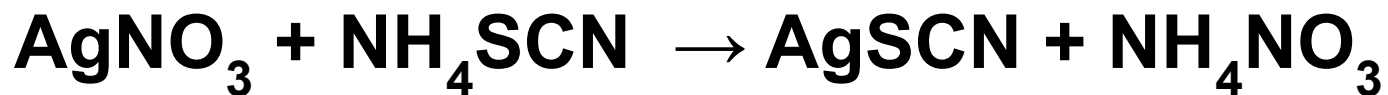
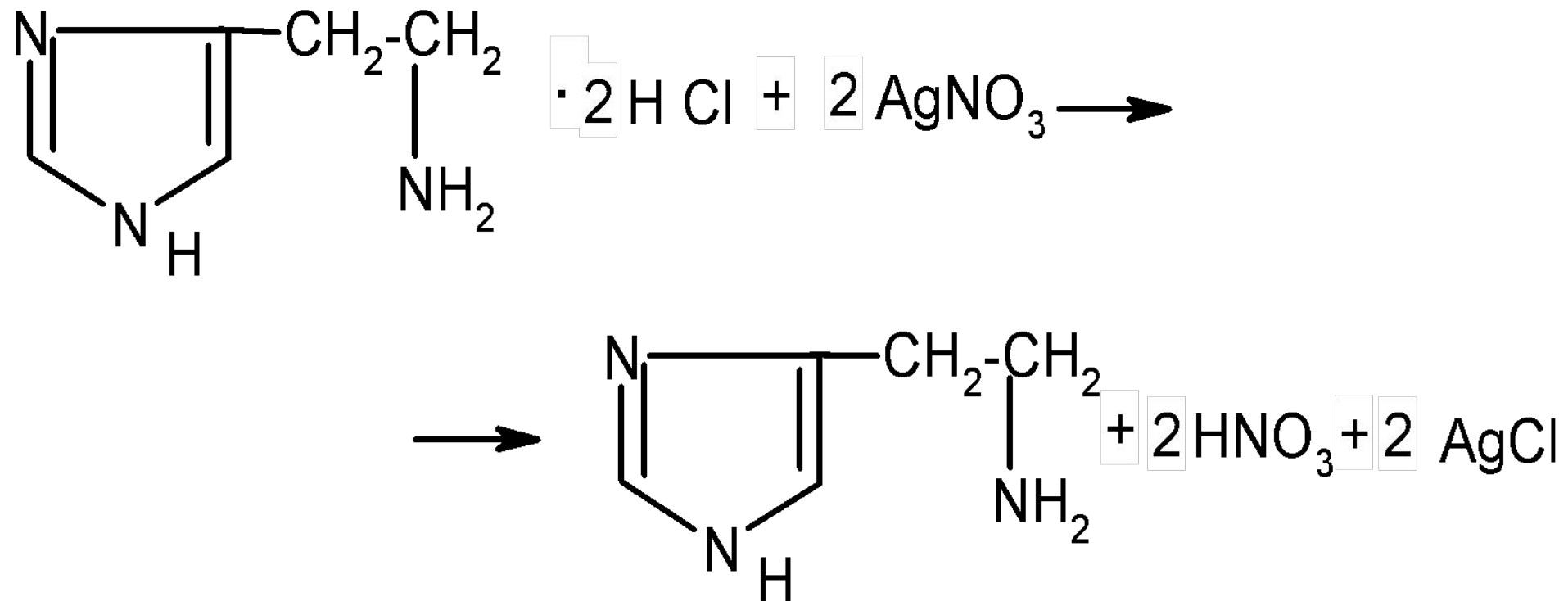
Колич.

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.

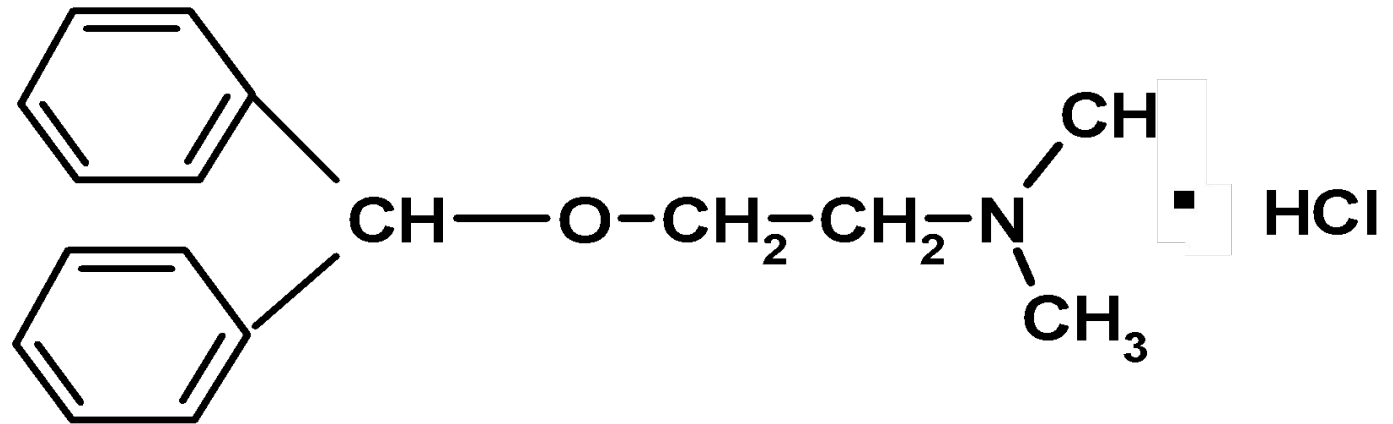
###

## **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:

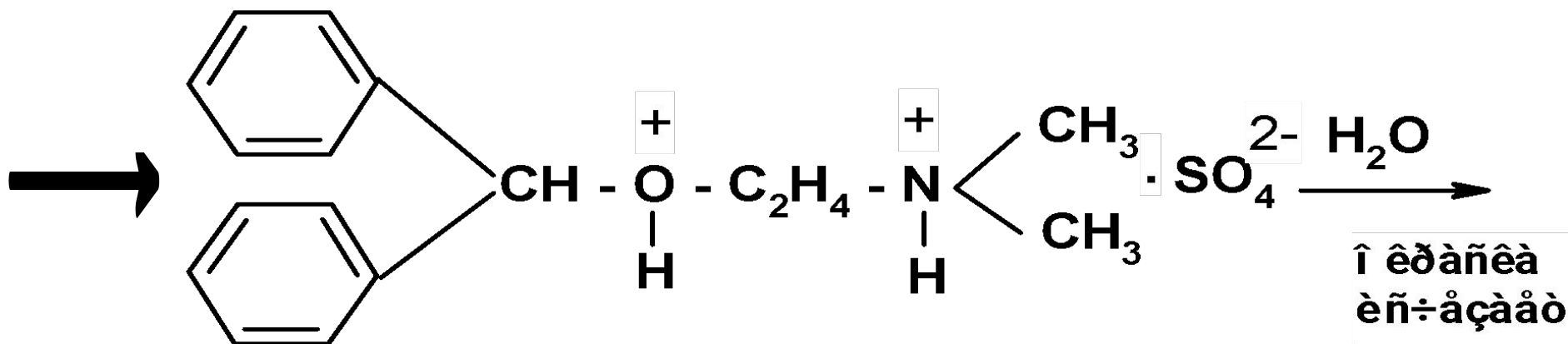
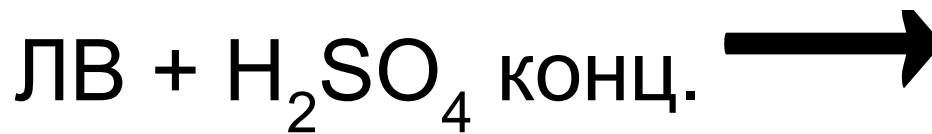
ТСХ (1

ИК-, УФ-спектр, t плавл.,

пятно с опред. Rf)

# Химические р-ции

## 1) Простая эфирная группировка



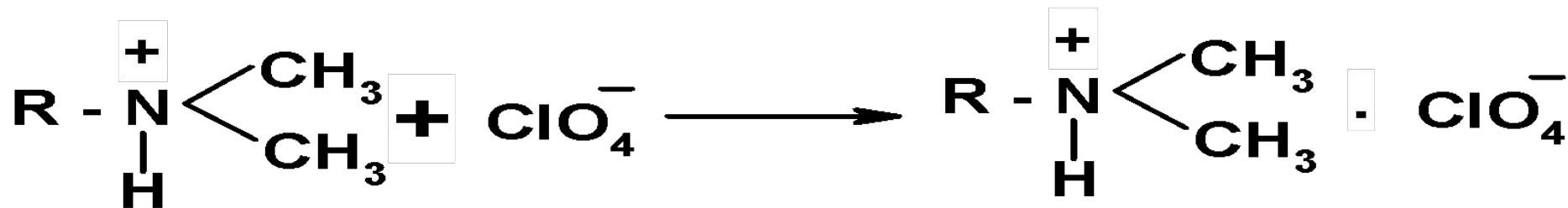
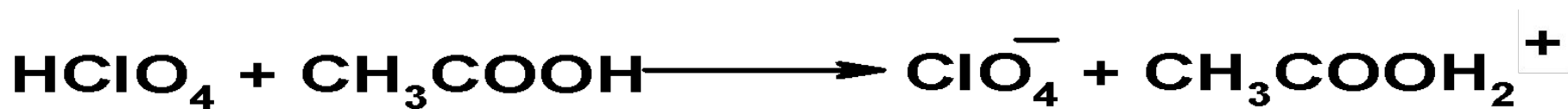
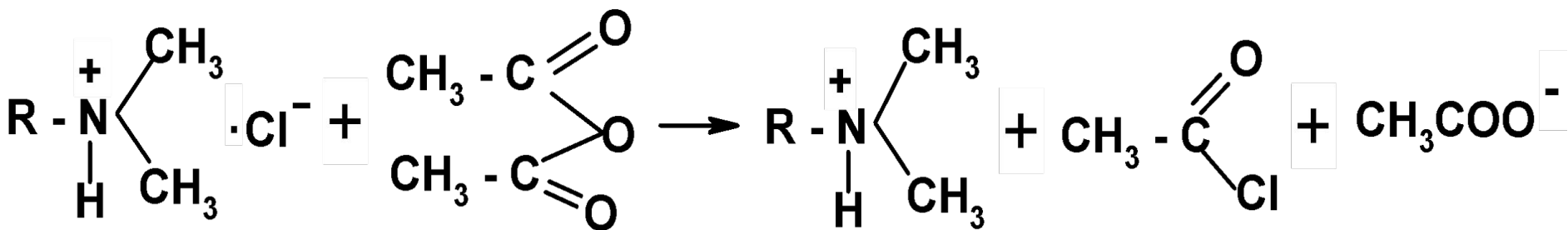
î êñî í èââàÿ ñî ëü  
ÿðêî -æ, èòàÿ  $\longrightarrow$  èèðî è÷í î -êðàñí àÿ

2) С осадительными реактивами – окрашенные осадки.

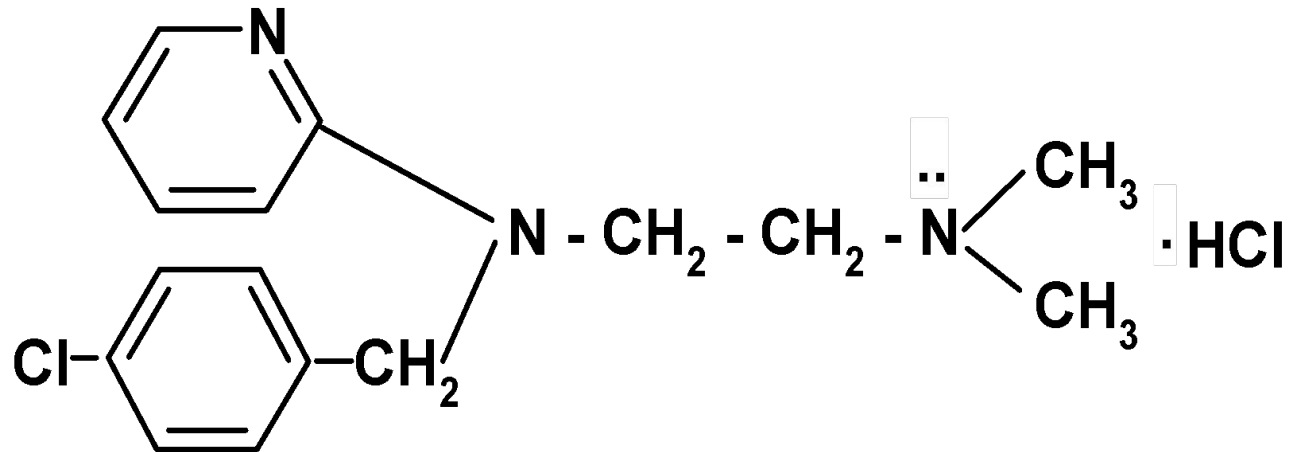
3) Хлорид-ион с раствором серебра нитрата

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

(среда –  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ ; титрант  $\text{HClO}_4$ ; инд. – крист.фиол  
параллельно – К.О.



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



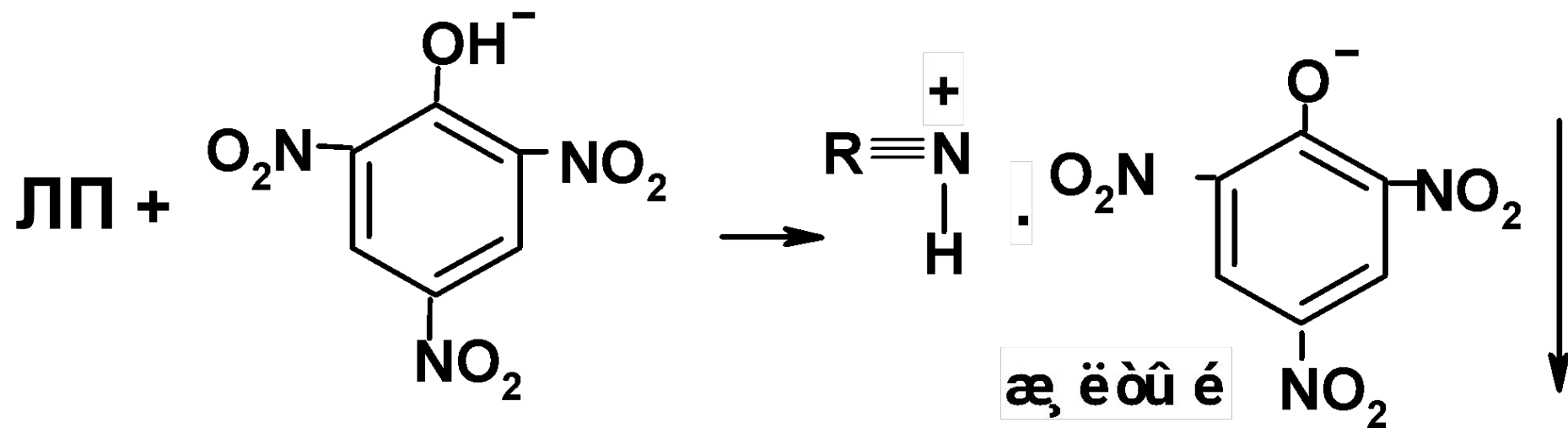
Бел. кристал. пор., р-рим в воде.

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



• 3) Осадки с осадительными реактивами

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



**Кол.** - 0,1 М  $\text{HClO}_4$  в смеси уксусн. ангидрида и безводн.  $\text{CH}_3\text{COOH}$  в присутствии ртути(II) ацетата [ $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ]; (индик – кристал. фиолет.)

*Хлоропирамин* - блокатор  $\text{H}_1$ -гистаминовых  
рецепторов.

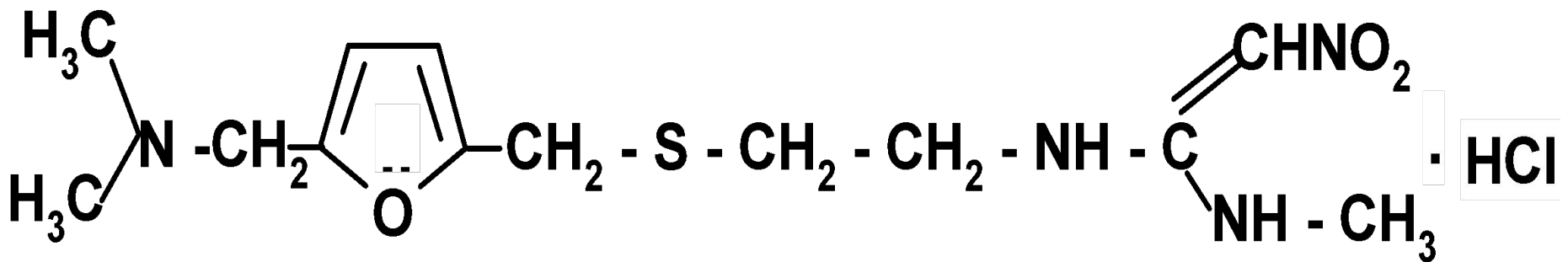
*Противогистаминное,  
противоаллергическое*

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**

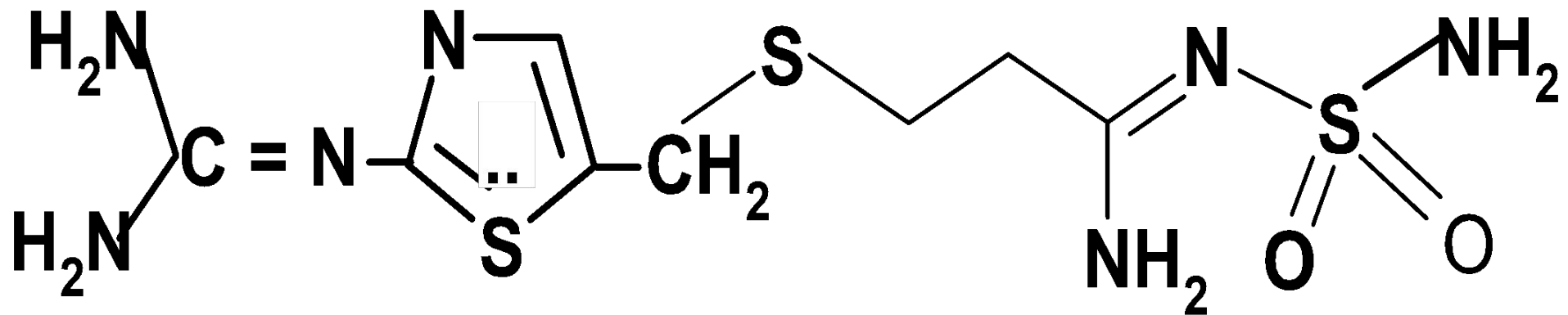
**Колич.** Алкалиметрически (конечную точку титров. опред. потенциометрически).

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

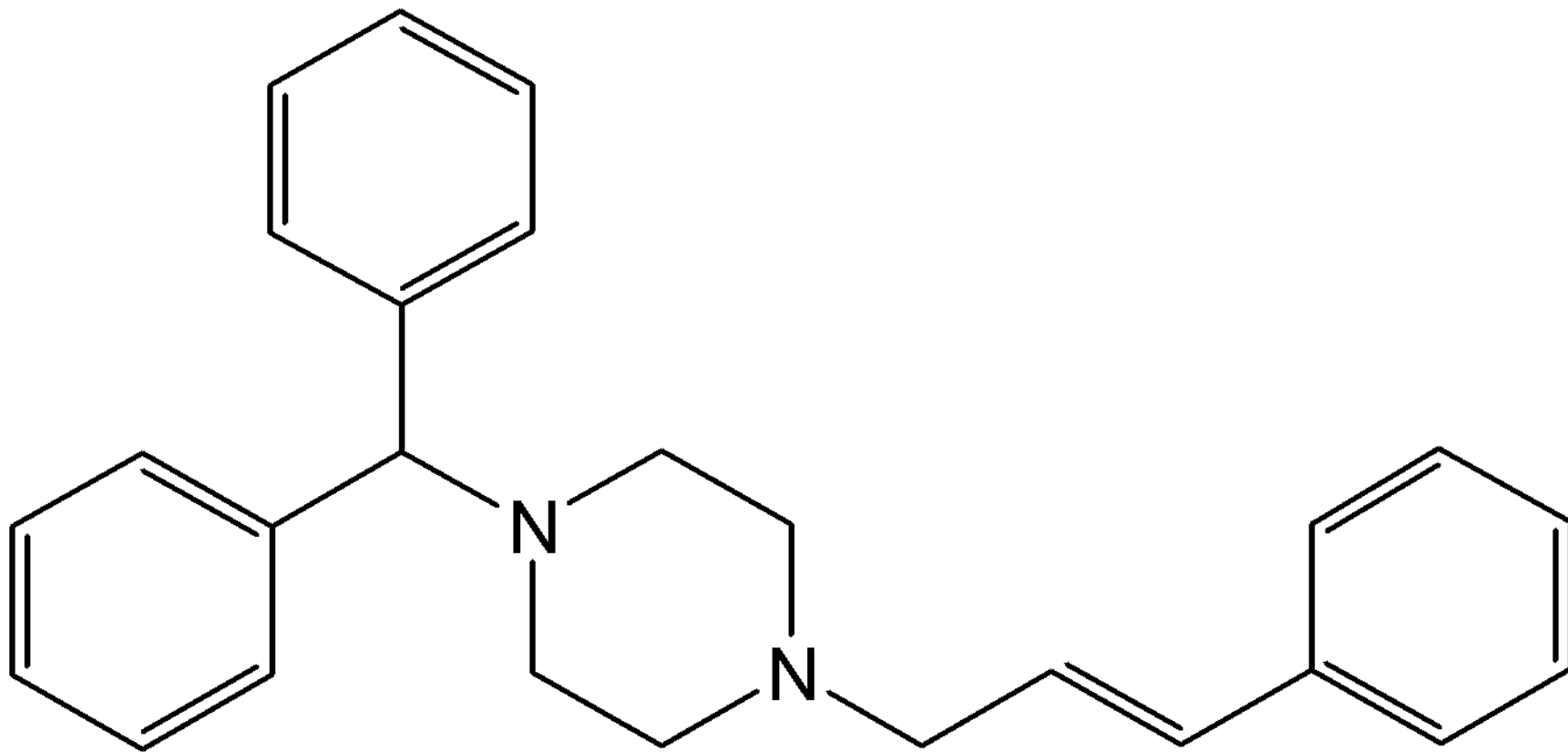
Кол. - 0,1 М  $\text{HClO}_4$  в безводн.  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  
индик – кристал. фиолет.

**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  $\text{HClO}_4$

**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)

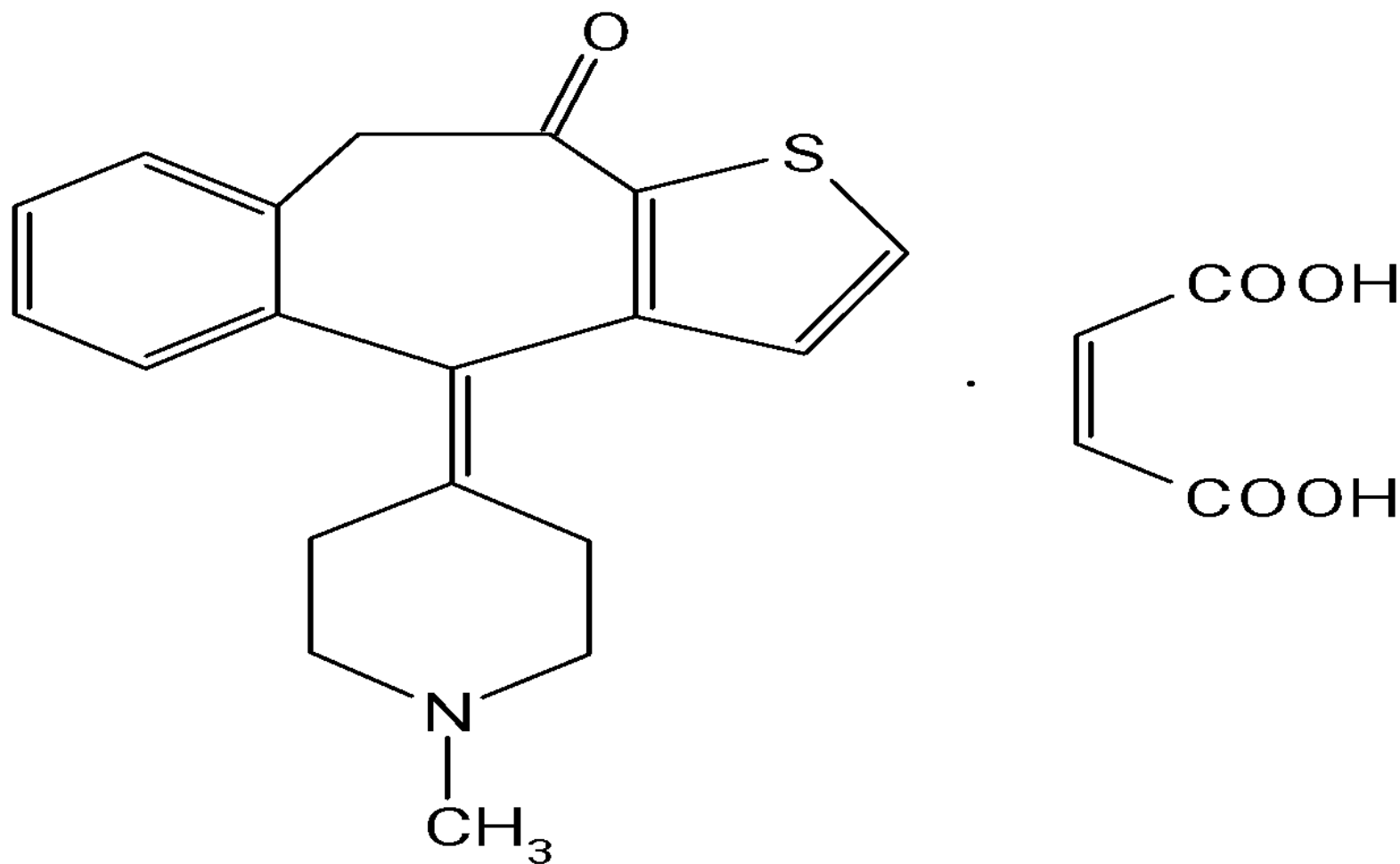
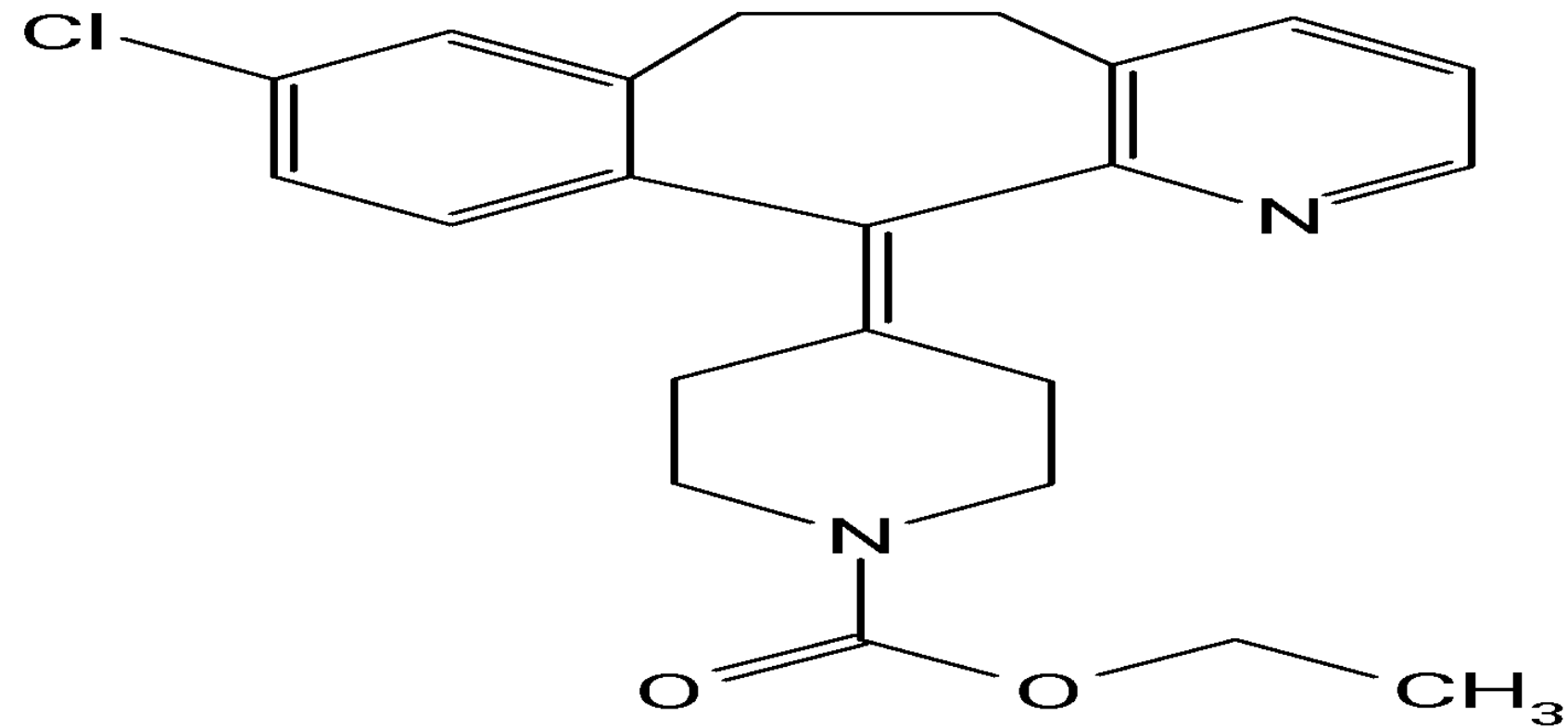


табл. , капсулы 0,010; сироп 0,2% ; глазные капли

# 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 ( $\text{HClO}_4$ )

**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.

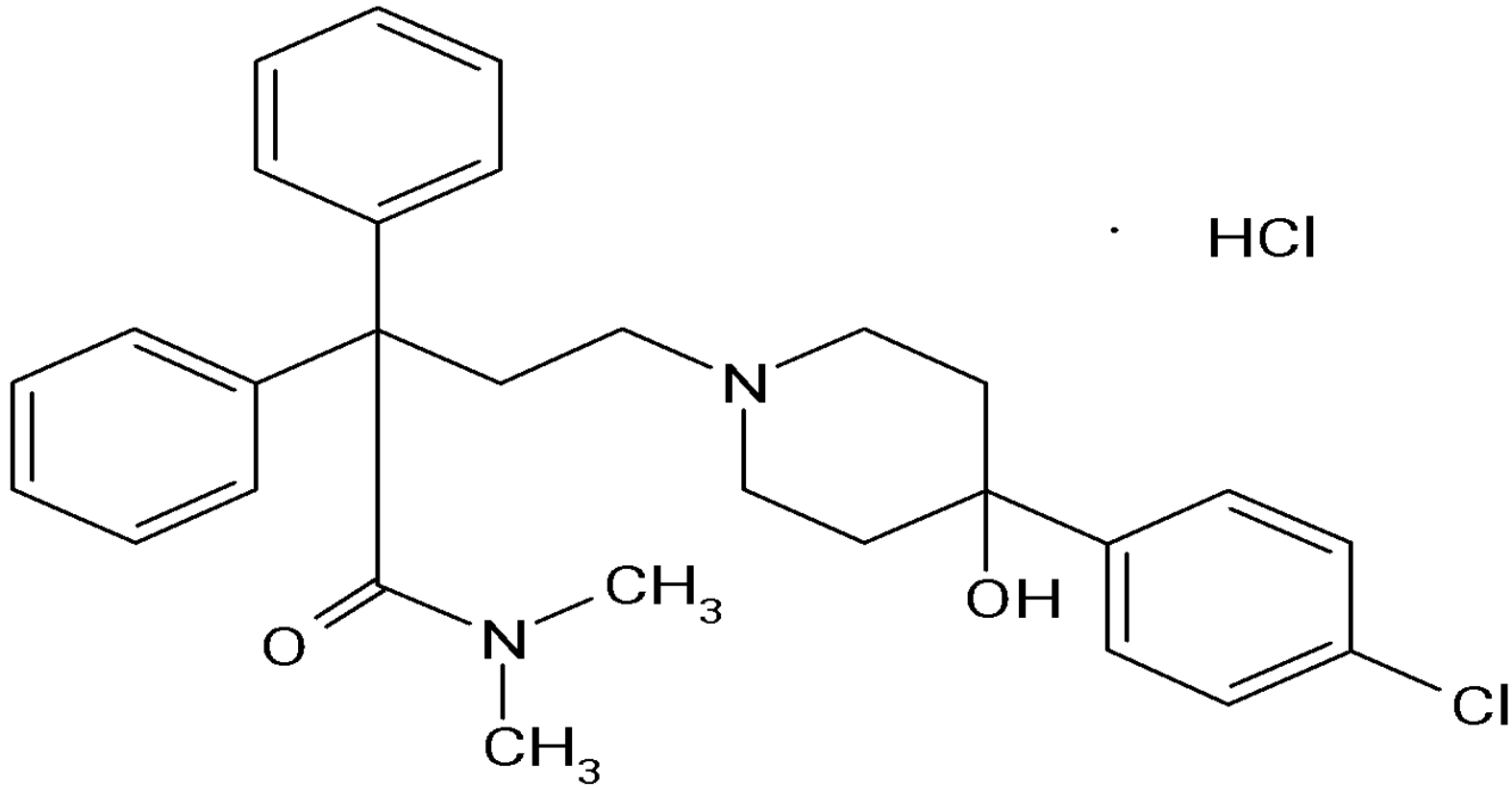
**Назначают оба ЛП** при аллергич. ринитах, конъюнктивитах, крапивнице, сенной лихорадке.



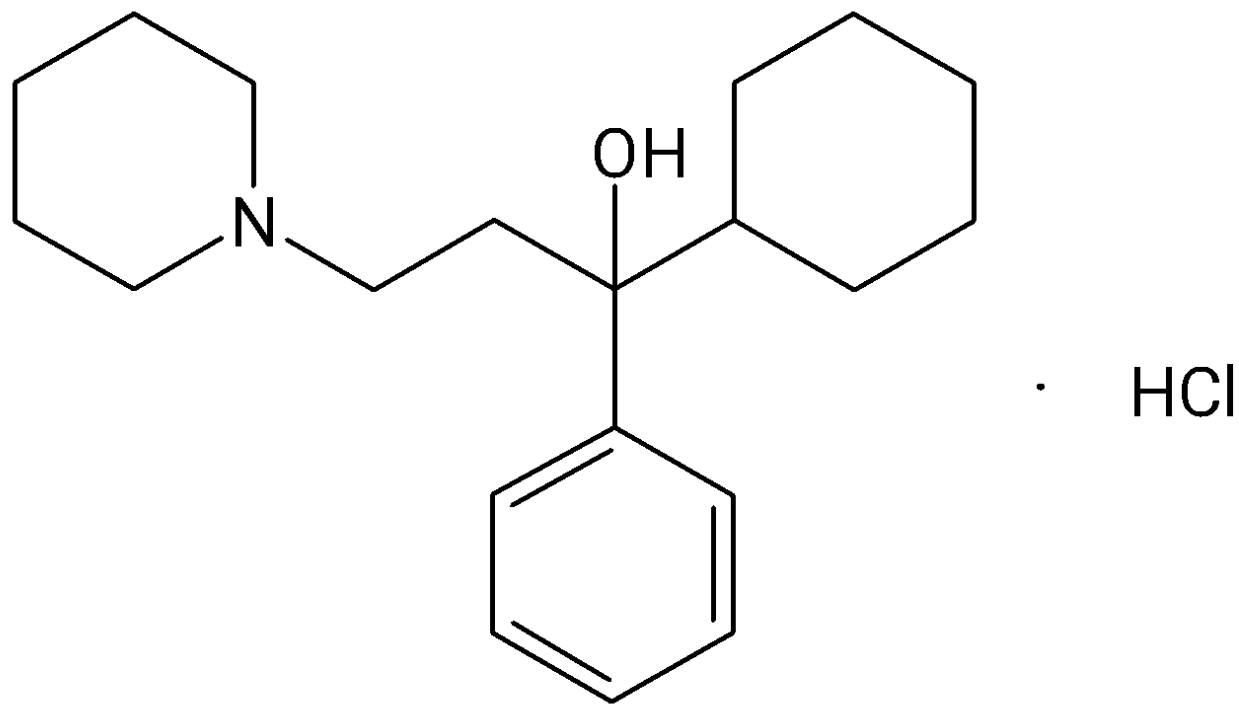
# Производные пиперидина:

Loperamide Hydrochloride,  
гидрохлорид

лоперамида  
(иммодиум)

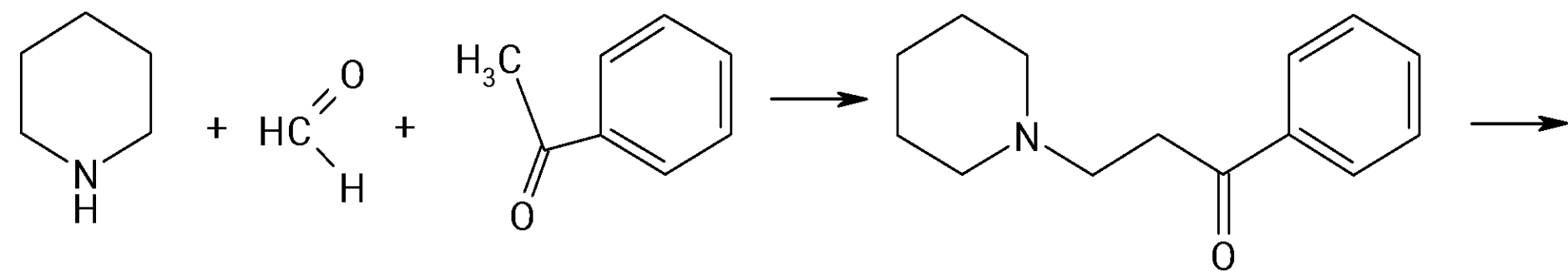


Trihexurphenidil Hydrochloride — тригексифенидила  
гидрохлорид (**Циклодол**)

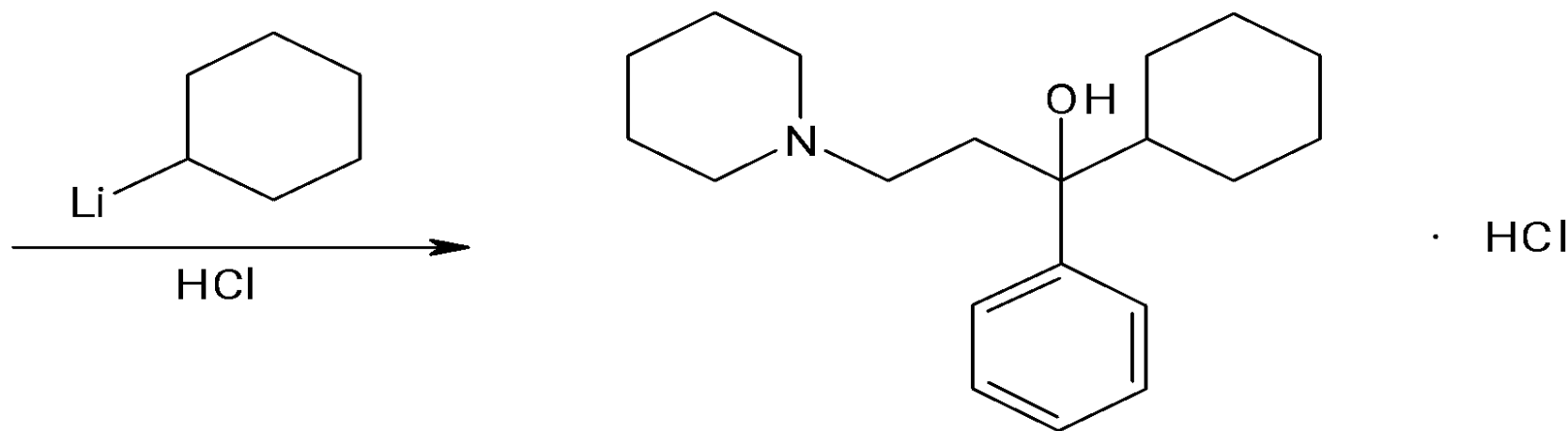


1-фенил-1-циклогексил-3-(*N*-пиперидино)-пропанола-1  
гидрохлорид

**Получение:** пиперидин конденсируют с формальдегидом и ацетофеноном, полученный  $\beta$ -пиперидинопропиофенон сочетают с литийциклогексаном (в присутствии HCl):



$\beta$ -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  $\text{AgNO}_3$   
3) осадительные р-ции (третичный атом азота)

**Количеств. 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.