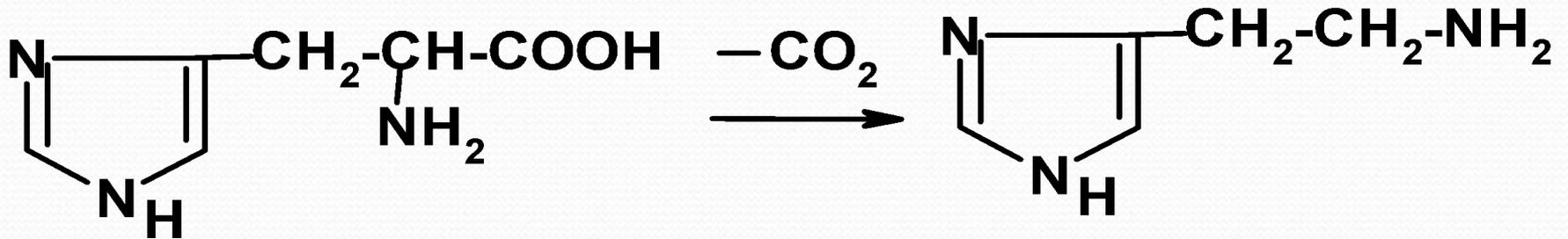


Противогистаминные препараты

Лекция № 4

Противогистаминные препараты – группа лекарственных средств, осуществляющих конкурентную блокаду рецепторов гистамина в организме, что приводит к торможению опосредуемых им эффектов.

Гистамин – 4 аминоэтилими-дазол является биогенным амином, который образуется в организме из аминокислоты.



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

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

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

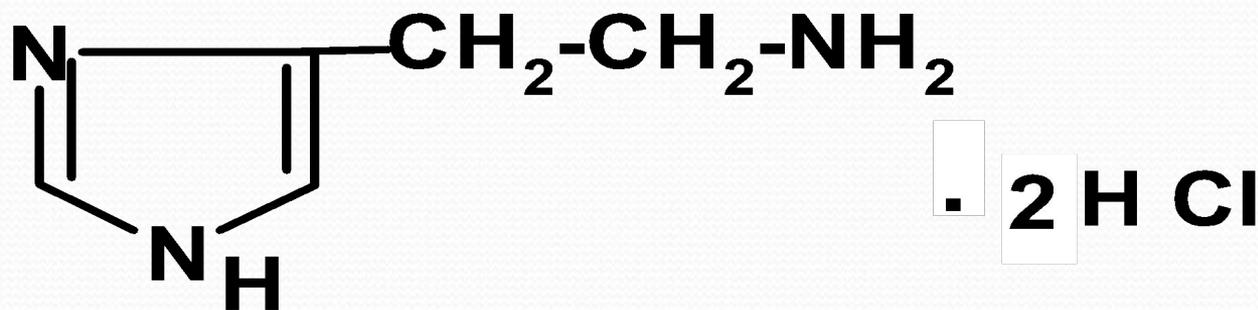
При возбуждении H_2 -рецепторов – усиливается секреция желудочного сока, регулируется тонус гладких мышц матки, кишечника.

H₁- и H₂-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

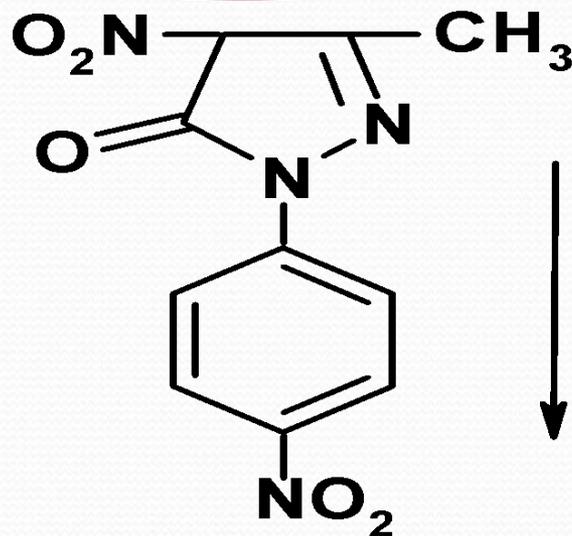


Получают путём бактериального расщепления гистидина или путём синтеза.

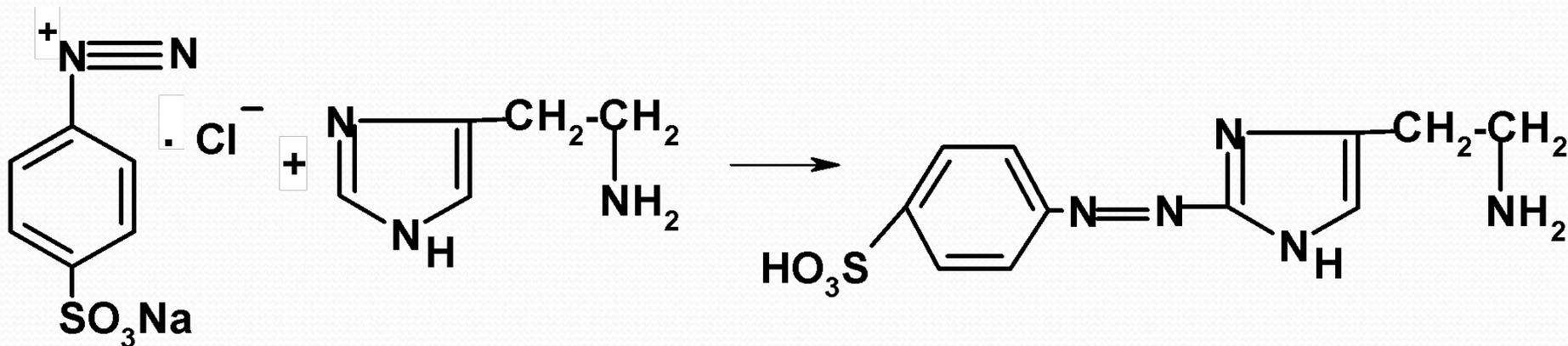
Гистамина дигидрохлорид – белое гигроскопичное кристаллическое вещество. Легко растворим в воде, умеренно – в этаноле, практически нерастворим в эфире и ацетоне.

Подлинность:

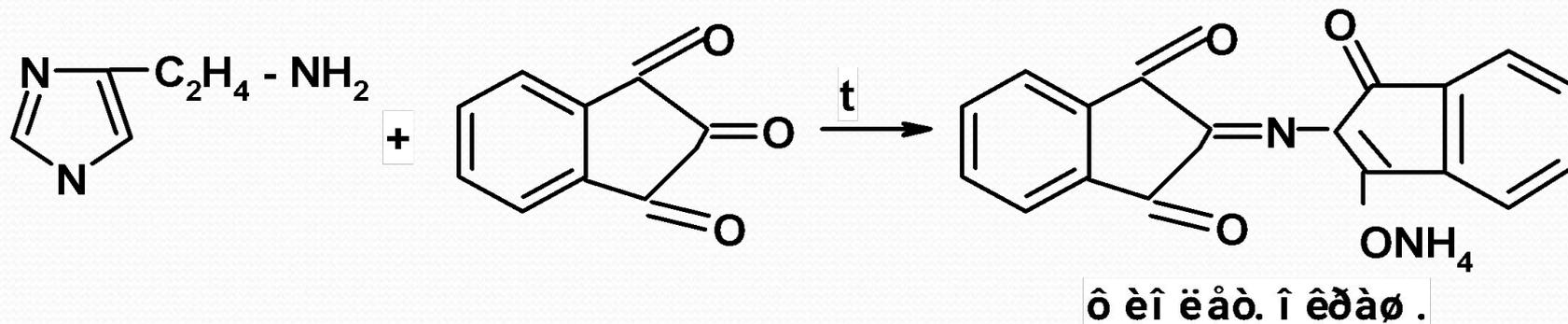
1. Температура плавления пикролоната гистамина (**t** плавл. **250°C**):



2. Образование азокрасителя с диазотированной сульфаниловой кислотой - красное окрашивание:

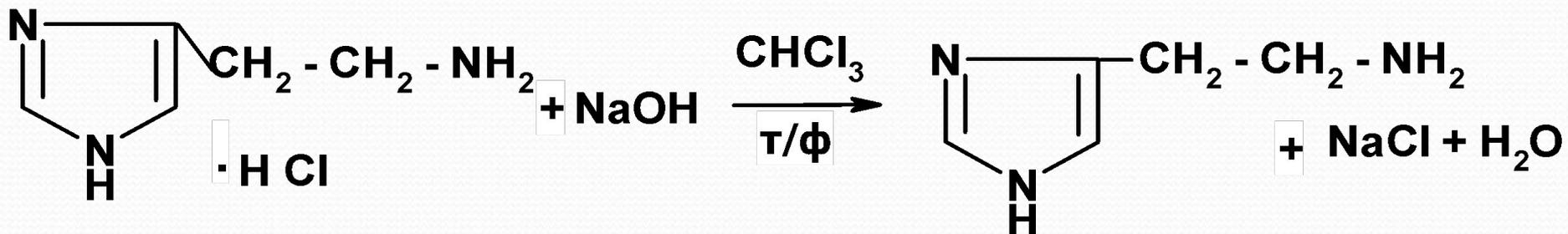


3. Нингидриновая проба

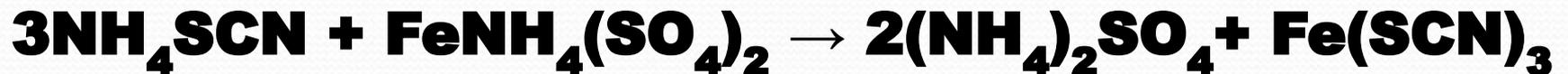
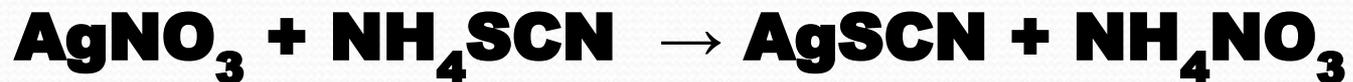
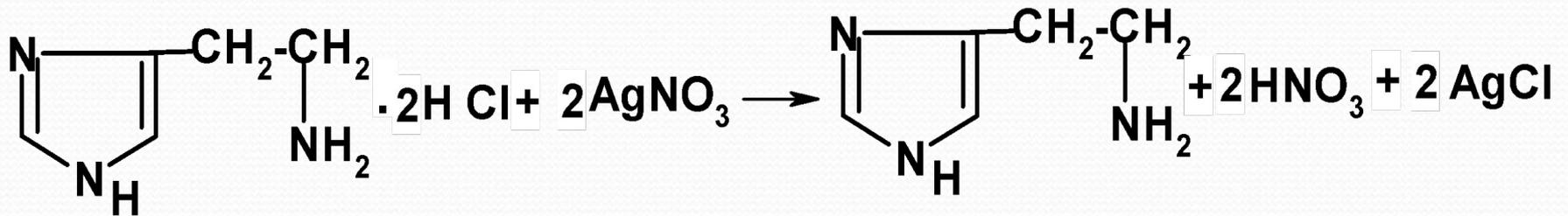


Количественное определение:

1. Алкалиметрия (в среде хлороформа)



2. Обратный аргентометрический метод



Применение: при полиартритах, мигрени, ревматизме, бронхиальной астме. Вводят только подкожно и внутримышечно по **0,1-0,5 мг 1%** раствора.

Хранение: в защищенном от света месте в плотно укупоренной таре.

Антигистаминные препараты. Для лечения и предупреждения аллергических заболеваний. Основными являются вещества-блокаторы H_1 -рецепторов и H_2 -рецепторов.

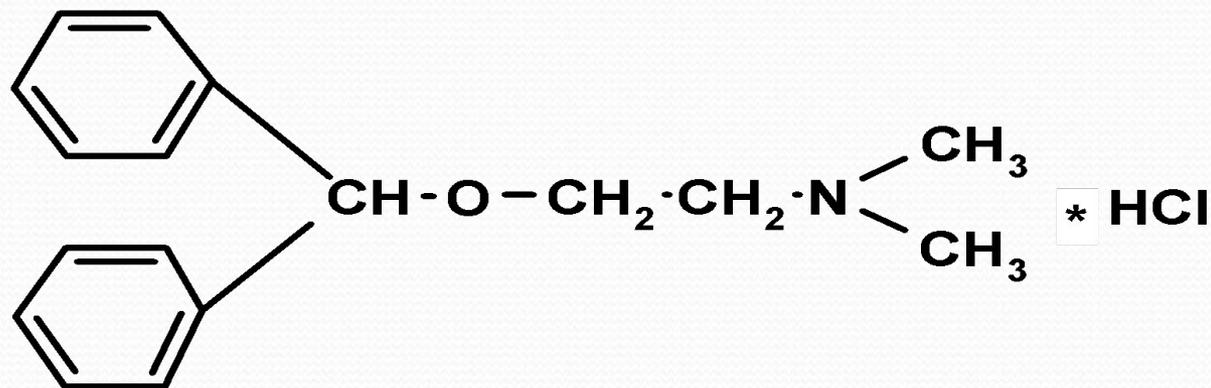
С **1950** г. было создано значительное количество противогистаминных средств и изучен механизм их действия.

Антигистаминные препараты были синтезированы в ряду различных групп азотсодержащих органических соединений.

ПРОИЗВОДНЫЕ ЭТИЛЕНДИАМИНА И ДИМЕТИЛАМИНАЭТАНОЛА

Дифенгидрамина гидрохлорид (МНН)

Димедрол



простой эфир бензгидрола и диметиламиноэтанола

Белый кристаллический порошок, очень легко растворим в воде **(1:1)**, легко в этаноле **(1:2)** и хлороформе.

Подлинность

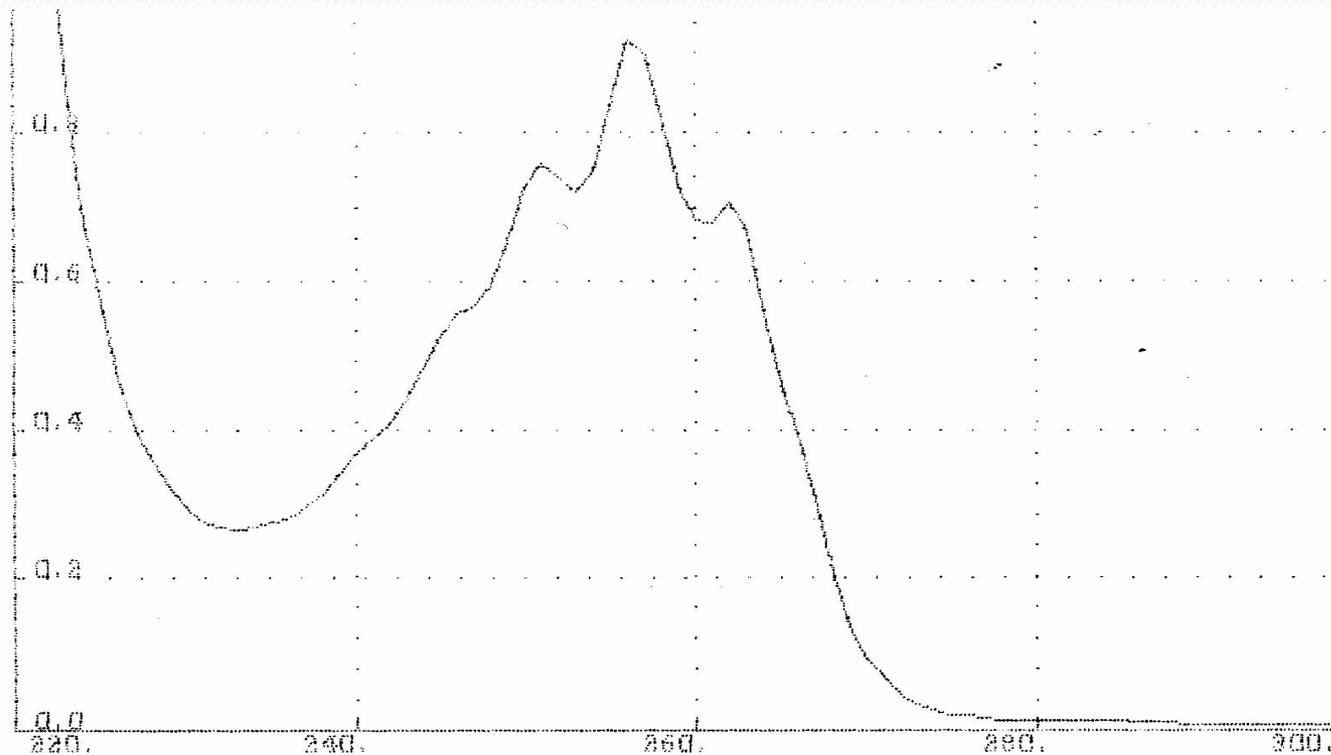
Физико-химические характеристики

1. ИК-спектр

2. УФ-спектр **0,05%** в спирте

max **253, 258, 264** нм

min **244, 255, 263** нм



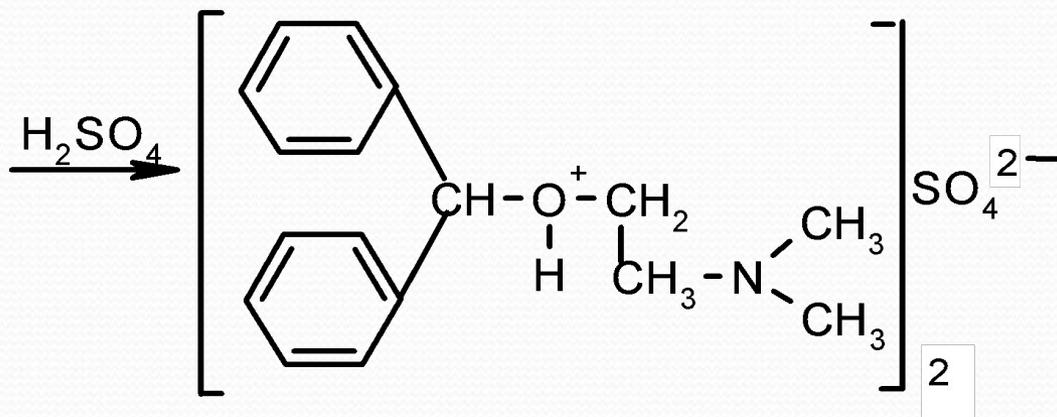
3. Температура плавления 167-172°C

4. ТСХ – одно пятно

Химические свойства

1. Простая эфирная связь - с концентрированной серной кислотой.
При смачивании порошка появляется ярко-желтое окрашивание, переходящее в коричнево-красное (соль оксония)

димедрол

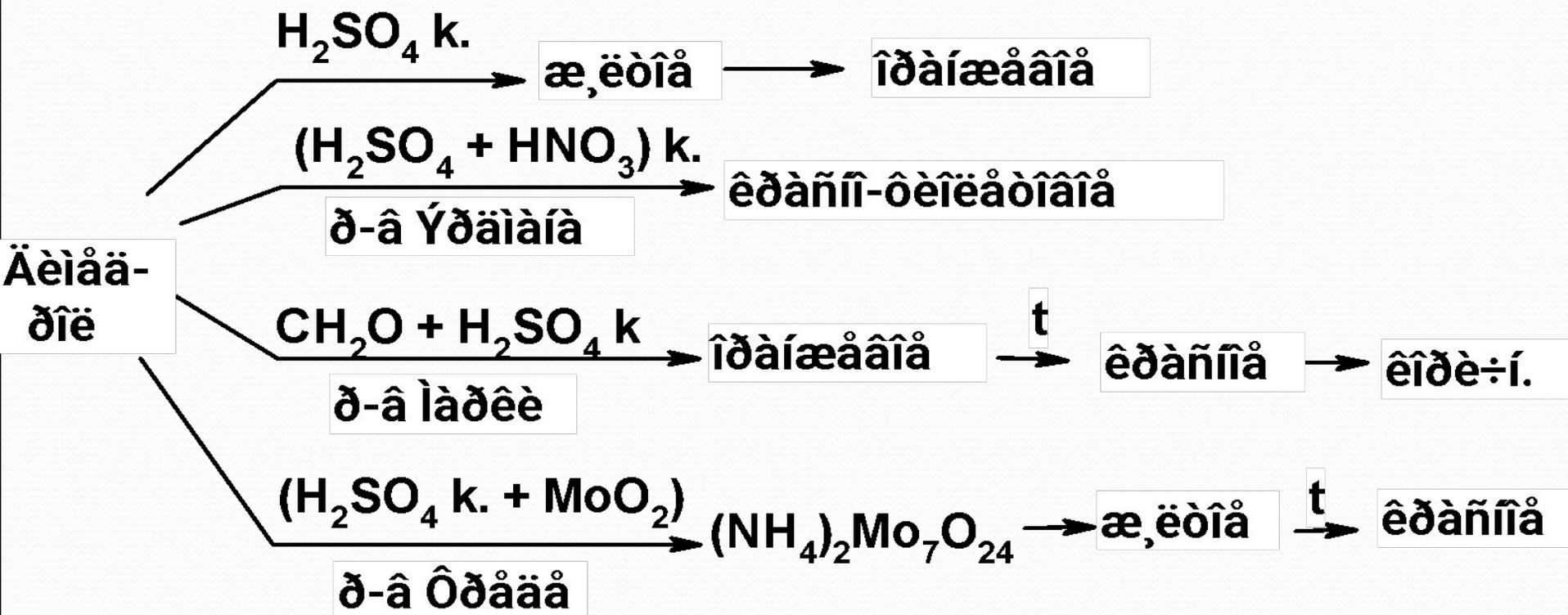


2. Третичная аминогруппа - реакции с осадительными (общеалкалоидными) реактивами.

3. Алифатическая амино-группа - с раствором нингидрина – желто-коричневое окрашивание.

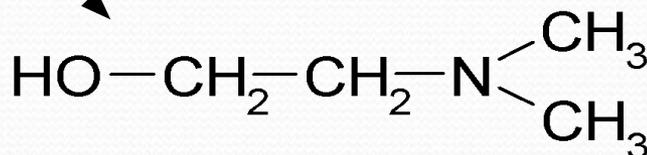
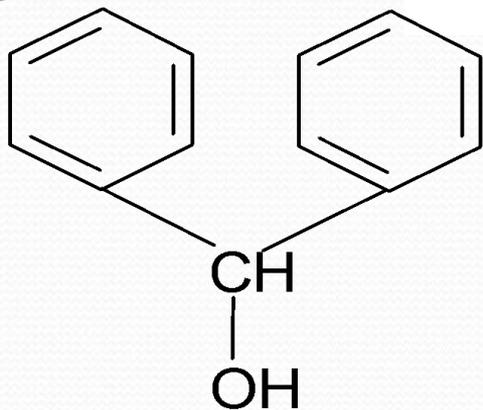
4. Реакция гидролиза с кислотами – бензгидрол, для которого определяют температуру плавления.

5. Со специальными реактивами (реакции окисления):



Посторонние примеси

димедрол



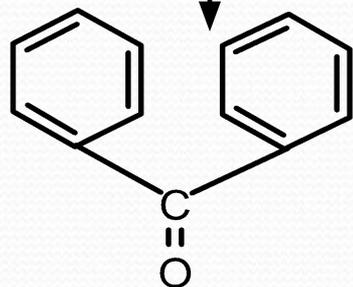
бензгидрол 1%

диметиламиноэтанол 0,2%

[O]

УФ-
свет

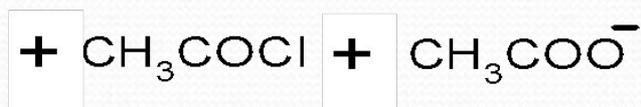
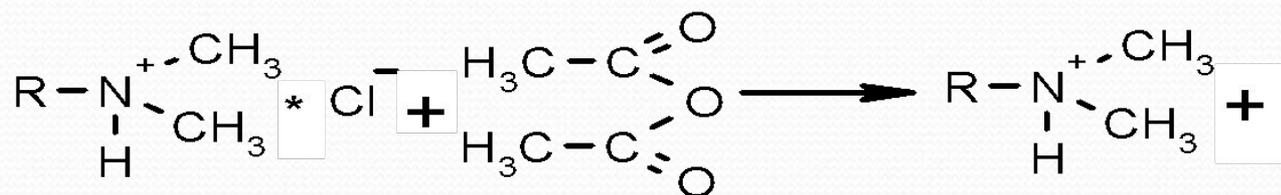
нингидрин



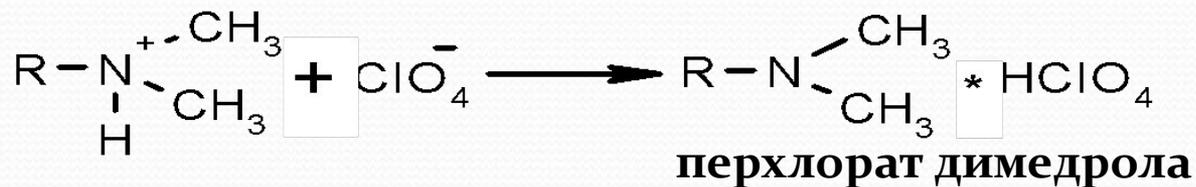
бензофенон 0,5%

Количественный анализ

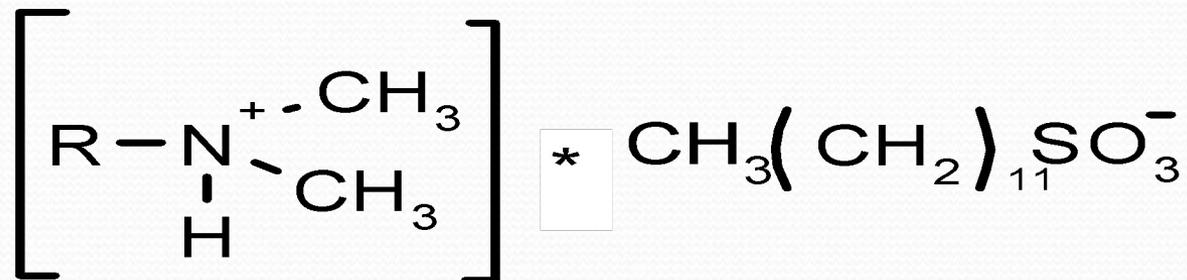
**1. неводное титрование в среде уксусного ангидрида,
титрант – HClO_4 , индикатор - кристаллический фиолетовый**



ацетоний



2. экстракционное титрование (USP), в среде хлороформа, индикатор - диметиловый желтый



3. УФ-спектрофотометрия $\lambda - 257$ нм
растворы, таблетки,
тест растворение,
тест однородность дозирования

4. по хлорид-иону - аргентометрия по Фаянсу и по Фольгарду

Применение:

антигистаминное средство с выраженным снотворным эффектом, таблетки по **0,02** и **0,05** г; растворы для инъекций **1%**; суппозитории по **0,02** г

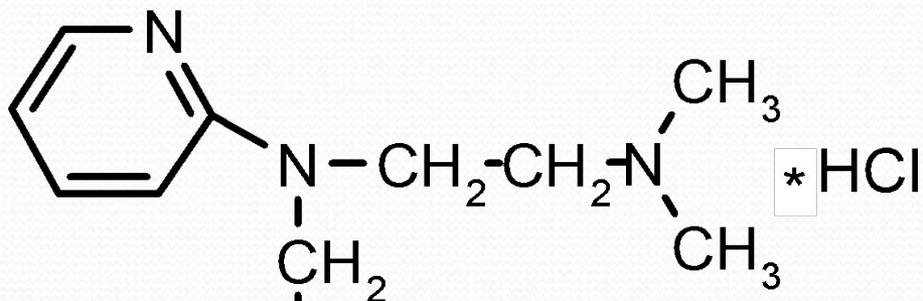
Хранение:

в защищенном от влаги и света месте, т.к. может подвергаться гидролизу и окислению.

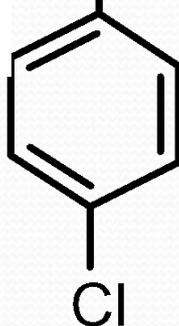
Хлоропирамин (МНН)

Супрастин

аминопиридин



п-хлорбензил



диметиламиноэтил

Диметиламиноэтил-п-хлорбензил
-аминопиридина гидрохлорид

Белый кристаллический порошок, растворим в воде.

Подлинность

1. УФ-спектр

а) в воде макс **243** и **305** нм

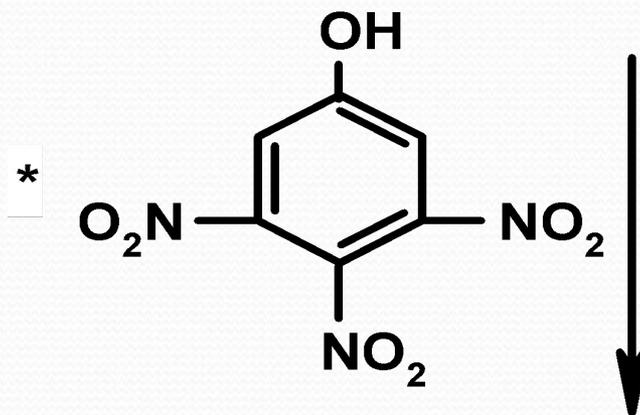
б) в HCl макс **235** и **313** нм

min **258** нм

2. ТСХ с СО

3. Основные свойства:

[супрастин-
основание]



желтое окрашивание хлороформа

3. Осадки со многими осадительными реактивами.

4. Cl^- ион с нитратом серебра \rightarrow белый осадок.

Примеси (не более 2%):

Метод - ТСХ

проявитель - пары I_2 или реактив Драгендорфа (KBiI_4)

Количественный анализ

1. метод Кьельдаля

2. экстракционное титрование

титрант - лаурилсульфат натрия,

среда - хлороформ,

индикатор – диметиловый желтый в смеси с метиленовым синим

3. Спектрофотометрия λ – 243 нм – в воде,
тест растворения
табл. λ – **313** нм в **НСI**

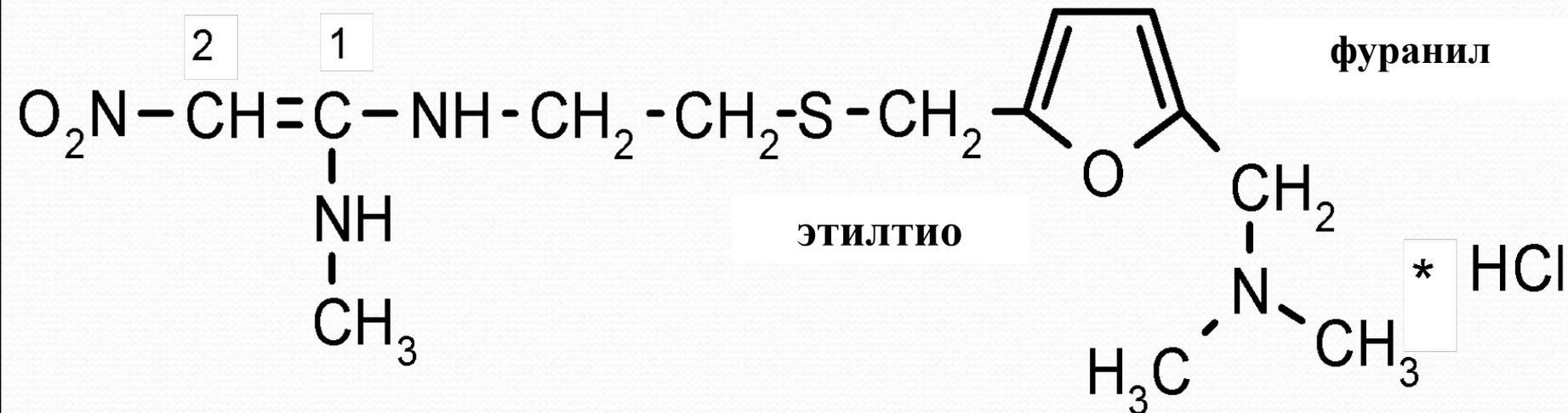
4. неводное титрование
среда-ЛУК,
титрант - **НСIО₄**,
индикатор - кристаллический фиолетовый

Применяется как антигистаминное средство, блокирует **H₁**-рецепторы, вызывает сонливость. Назначают при аллергии и бронхиальной астме. табл. **0,025** г.
раствор для инъекций **0,2%**.

Хранение: при комнатной температуре, в защищенном от света месте.

Вторая группа антигистаминных препаратов - блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов - противоязвенные средства.

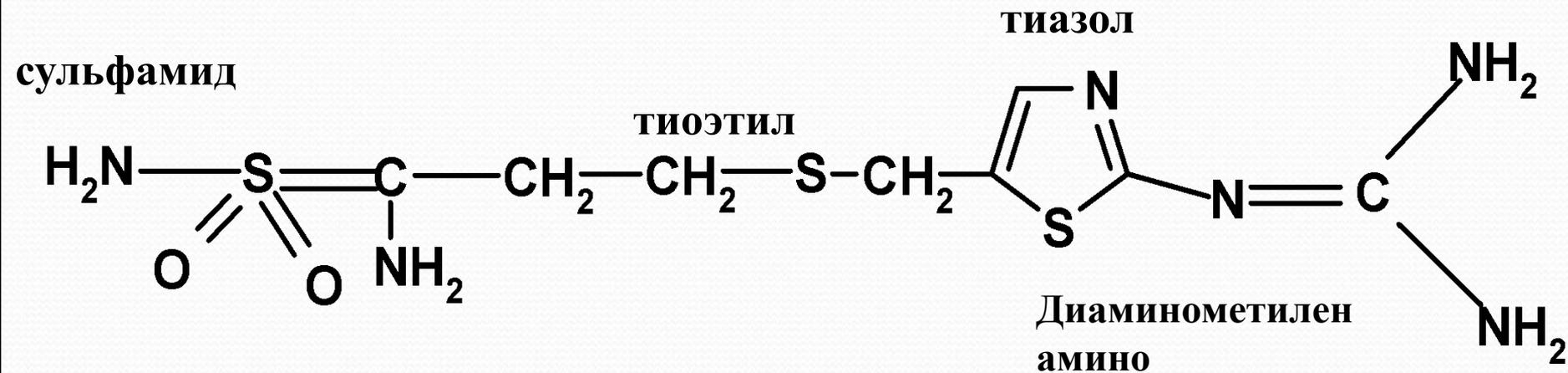
Ранитидина гидрохлорид
Ranitidine hydrochloridum, Зантак



N-метил,2-нитро-1,1-этилендиамин

диметил-аминометил

Фамотидин
Famotidine, (гастроседин)



Физические свойства:

Ранитидин – тонкий белый порошок, чувствителен к действию света и влаги. Растворим в воде, умеренно - в этаноле.

Фамотидин – белый или желтовато-белый кристаллический порошок, чувствителен к свету. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в органических растворителях .

Подлинность:

Идентификацию проводят, используя физико-химические характеристики.

1. ИК-спектр в сравнении со спектром СО

2. УФ-спектр Ранитидина в метаноле мах при 324 нм

в воде мах при 229 и 315 нм

Фамотидин в фосфорном буферном растворе: мах при

265 нм

3. ТСХ

4. Температура плавления (ранитидина)

5. Химические свойства:

- **основные свойства – осадки с осадитель-ными (общеалкалоидными) реактивами**
- **ранитидин - по хлорид-иону.**

Количественный анализ.

1. Неводное титрование

2. Алкалиметрия (точку конца титрования определяют потенциометрически).

3. ВЭЖХ

Ранитидин чувствителен к свету и влаге.

Хранить в плотно закупоренной таре, без доступа света, тепла и влаги.

При работе с ранитидином рекомендуется одевать респиратор, перчатки и защитные очки, чтобы избежать контакта с глазами, кожей и слизистой.

Применение

Препараты способны блокировать гистаминовые H_2 -рецепторы, снижая тем самым секрецию соляной кислоты, в связи с чем применяются как противоязвенные средства.

Ранитидин таблетки по **0,15 г.**

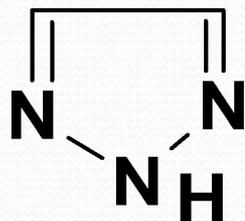
Раствор для инъекций **2%.**

Фамотидин таблетки по **0,02** и **0,04 г.**

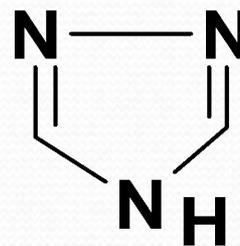
порошок в ампулах по **0,02 г** для инъекций.

Производные триазола

Триазолы – пятичленные гетероциклы, содержащие три атома азота.



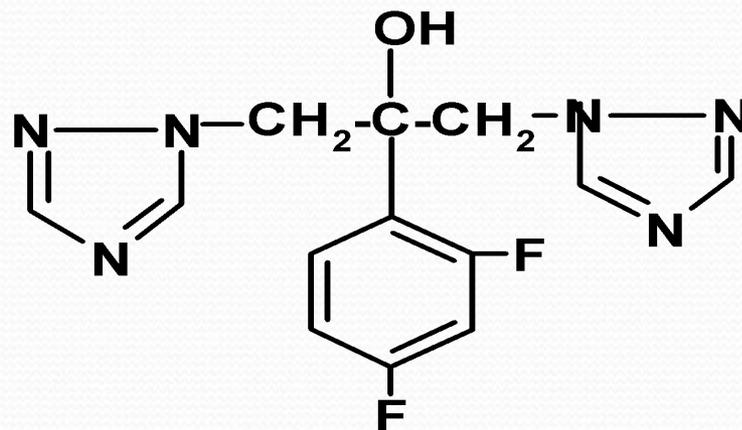
1,2,3-триазол



1,3,4-триазол

Триазолы - слабые основания, плохо вступают в реакции электрофильного замещения, устойчивы к действию окислителей.

Флуконазол, **Flukonazole**, Дифлюкан, **Diflucan**



Белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, мало - в спирте.

Подлинность:

Идентификацию проводят, используя физико-химические характеристики.

1. ИК-спектр в сравнение со спектром СО

2. УФ-спектры в метаноле в области **220-340** нм.

Химические свойства:

1. Фторид-ионы после спекания со смесью **Na₂CO₃** и **NaNO₂**.
Раствор после выщелачивания водой должен давать белый осадок с раствором **CaCl₂**:



или обесцвечивать раствор железа тиоционата



Количественный анализ

1. неводное титрование:

среда безводная уксусная кислота,
титрант – хлорная кислота (**HClO_4**),
конец титрования – потенциометрически.

2. ВЭЖХ

По механизму действия близок к клотримазолу.

Противогрибковое средство при кандидозах и криптококкозе у больных с ослабленным иммунитетом (в т. ч. при пересадке органов у больных СПИДом).

капсулы по **0,05; 0,1; 0,15, 0,2** г;

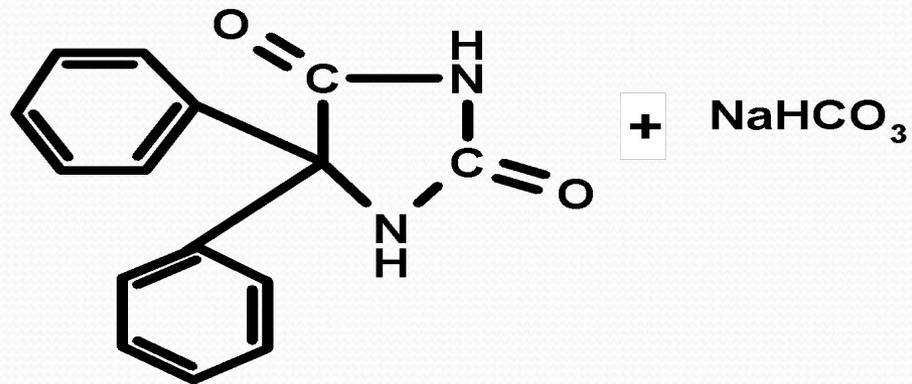
таблетки по **0,2** г;

в порошке во флаконах для приготовления суспензии;

0,2 % раствор для инфузий по **50, 100,200** мл.

Производное имидазолила

Фенитоин, **Phenitoin**,
Дифенин



Выпускается в смеси с натрия гидрокарбонатом **(85:15)**.

Белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, очень мало – в этаноле и хлороформе.

Подлинность:

1)ИК-спектры

2)УФ-спектры

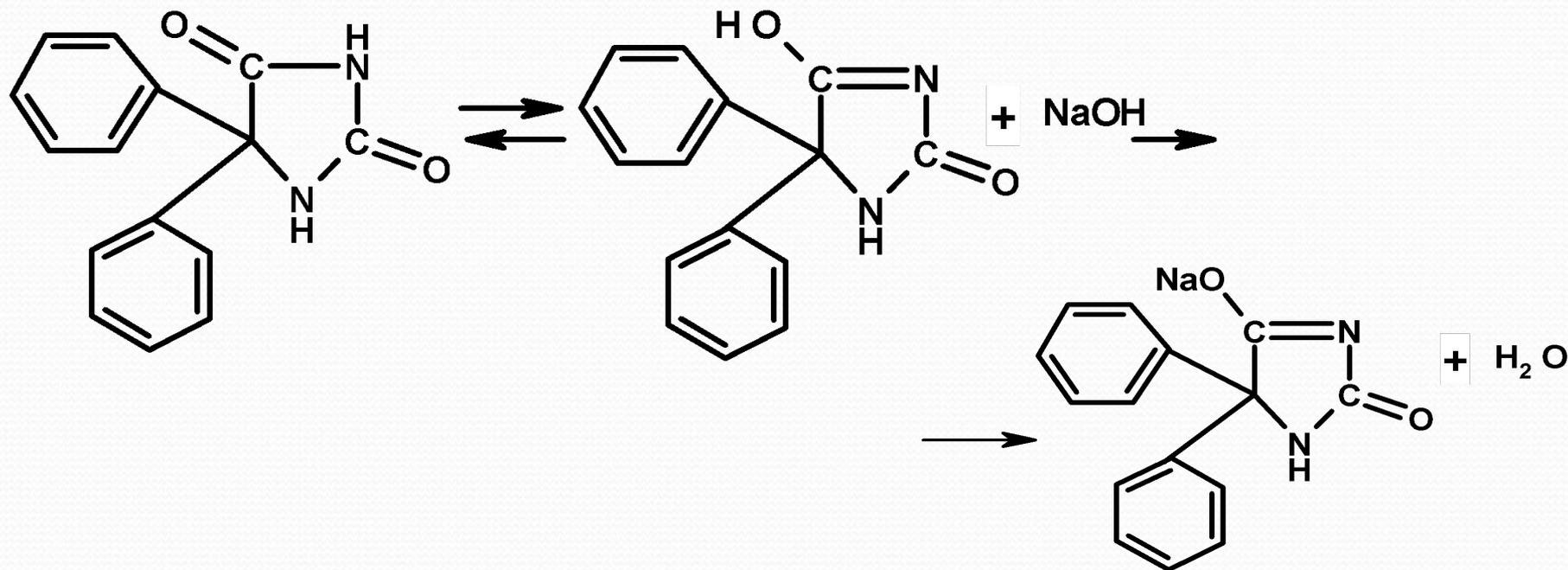
3)Температура плавления (с разложением)

4)к водному раствору добавляют кислоту хлористоводородную разведенную – выделяются пузырьки CO_2 , выпадет белый осадок, его экстрагируют эфиром, выпаривают досуха, определяют температуру плавления основания ЛС.

5. В метанольном растворе ЛС с раствором $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ в присутствии пиперидина – фиолетовое окрашивание, с CuSO_4 –голубое.

Количественное определение

1. Основание ЛС извлекают ацетоном, прибавляют воду, титруют NaOH , индикатор – тимолфталейн:



2. Гравиметрический метод

3. Неводное титрование (как слабая кислота),

среда – диметилформамид,

титрант – раствор метилата натрия,

индикатор – тимоловый синий.

Противосудорожное - без выраженного седативного и снотворного действия, антиаритмическое средство.

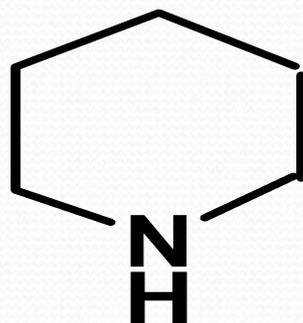
Применение: при лечении эпилепсии, судорожных припадках, сердечной аритмии.

таблетки по **0,117** г;

1% раствор для инъекций в ампулах.

Производные пиперидина

Пиперидин – насыщенный шестичленный гетероцикл с атомом азота

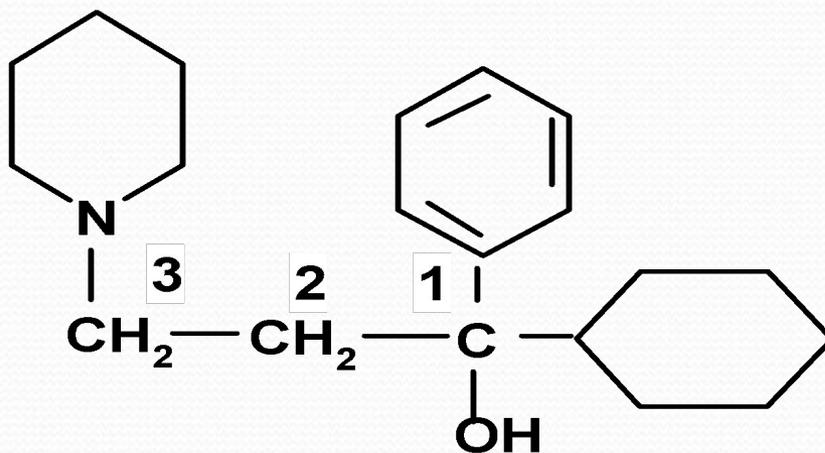


Сильное основание, легко окисляется различными окислителями.

Лекарственные средства производные пиперидина

ЦИКЛОДОЛ

Тригексифенидила гидрохлорид (МНН)



1 фенил -**1** – циклогексил – **3** – (**N** – пиперидина) – пропанола – **1**
гидрохлорид

Белый мелкокристаллический порошок, без запаха. Мало растворим в воде, растворим - в спирте .

Подлинность

1.УФ – спектр в воде

λ_{\max} – 251, 257, 263 нм

λ_{\min} – 253, 261 нм

2. ГЖХ

3. с пикриновой кислотой → жёлтый осадок

4. по хлорид-иону

5. с осадительными реактивами (солью Рейнеке

$(\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{NCS})_4])$,) – светло-розовый осадок

6. С реактивом Майера – белый осадок, с реактивом Фреде – розово-красный.

Количественный анализ

1. Неводное титрование слабых оснований в присутствии ацетата ртути (II)

2. Фотометрия табл. λ – 415 нм

однородность дозирования

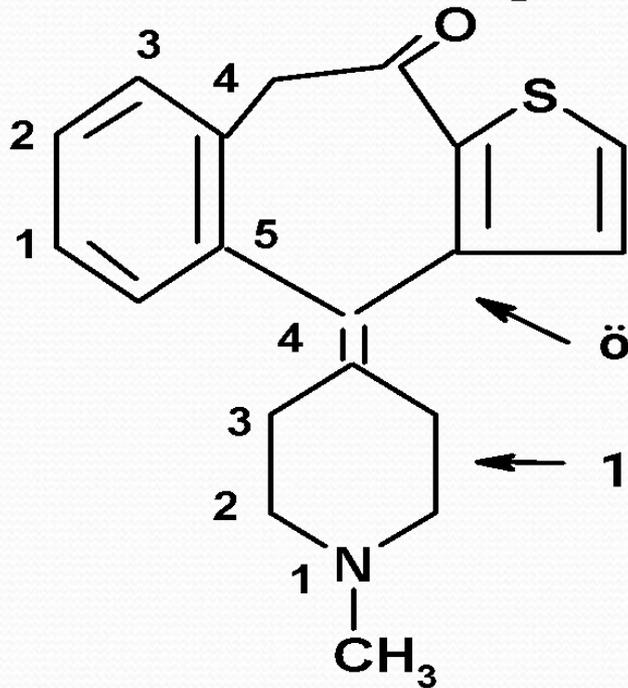
Применение

Циклодол - холинолитическое средство

Используют для лечения паркинсонизма, болезни Паркинсона, спастических параличей . Выпускают таблетки по **0,001** и **0,002г.**

Кетотифен (задитен)

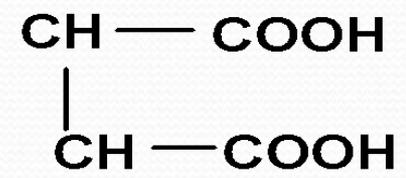
Кетотифен гидрогенфумарат (МНН)



← òèî ô áí

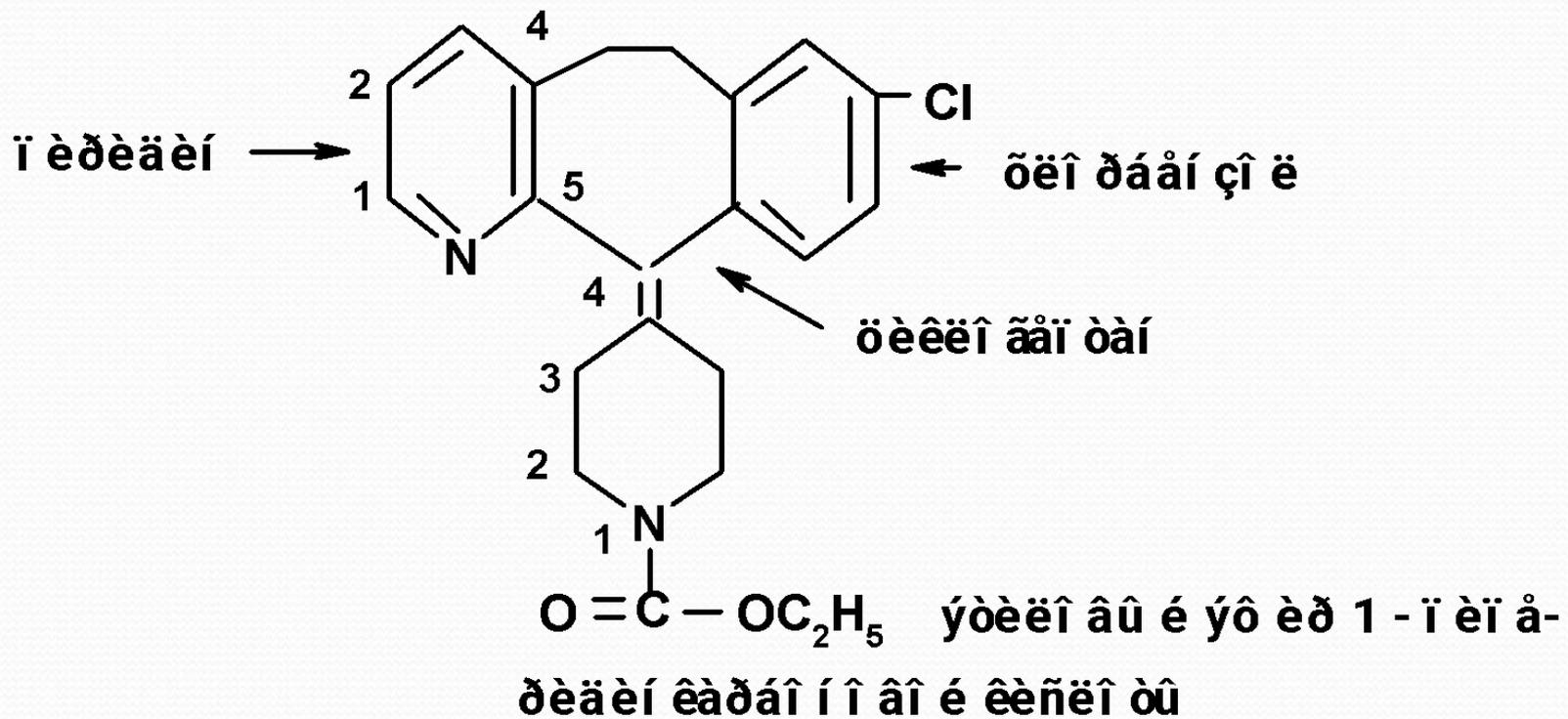
ô óì àďî âàÿ ê-òà

← öèëëî ääî òàí î í



← 1 ì åðèë, 4 ï èí åďèëèäèí

Кларитин Лоратадин (МНН)



Белые или слегка желтовато-белые кристаллические порошки почти без запаха, практически нерастворимы в воде и растворимы в этаноле.

Подлинность кетотифена

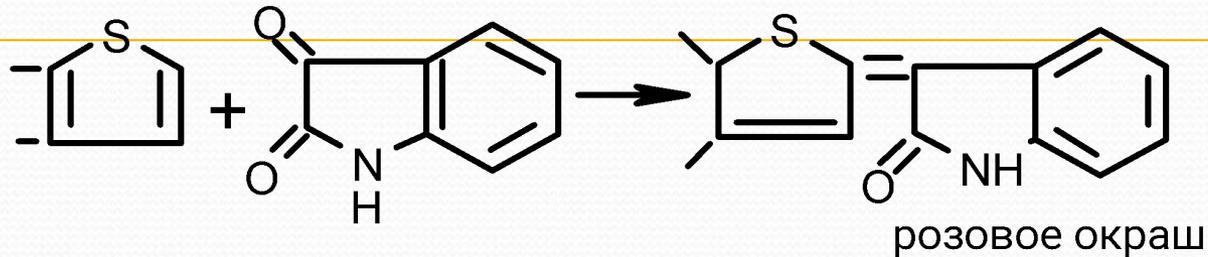
1. УФ – спектр, **max 298** нм
2. ТСХ с ГСО,

Посторонние примеси ТСХ

Примесь **N** – окси кетотифена

Проявитель:

- а) реактив Драгендорфа **KVIJ₄**
- б) изатин



Количественный анализ

Спектрофотометрия

Кларитин
Подлинность

- 1) Спектрофотометрия**
- 2) ВЭЖХ**
- 3) ТСХ, проявитель УФ – свет**

Примеси
ВЭЖХ

Количественный анализ

- 1) ВЭЖХ (однородность дозирования)**
внутренний стандарт – метилтестостерон
- 2) Спектрофотометрия**
Max 280 нм, 0,1 М раствор HCl (тест растворения)

Применение:

Кетотифен и лоратадин оказывают противо-гистаминное и седативное действие.

Лоратадин – противозудное и противоэкссудативное средство.

Их назначают при аллергических ринитах, конъюнктивитах, крапивнице, сенной лихорадке.

Выпускают:

таблетки кетотифена по **0,001** г.

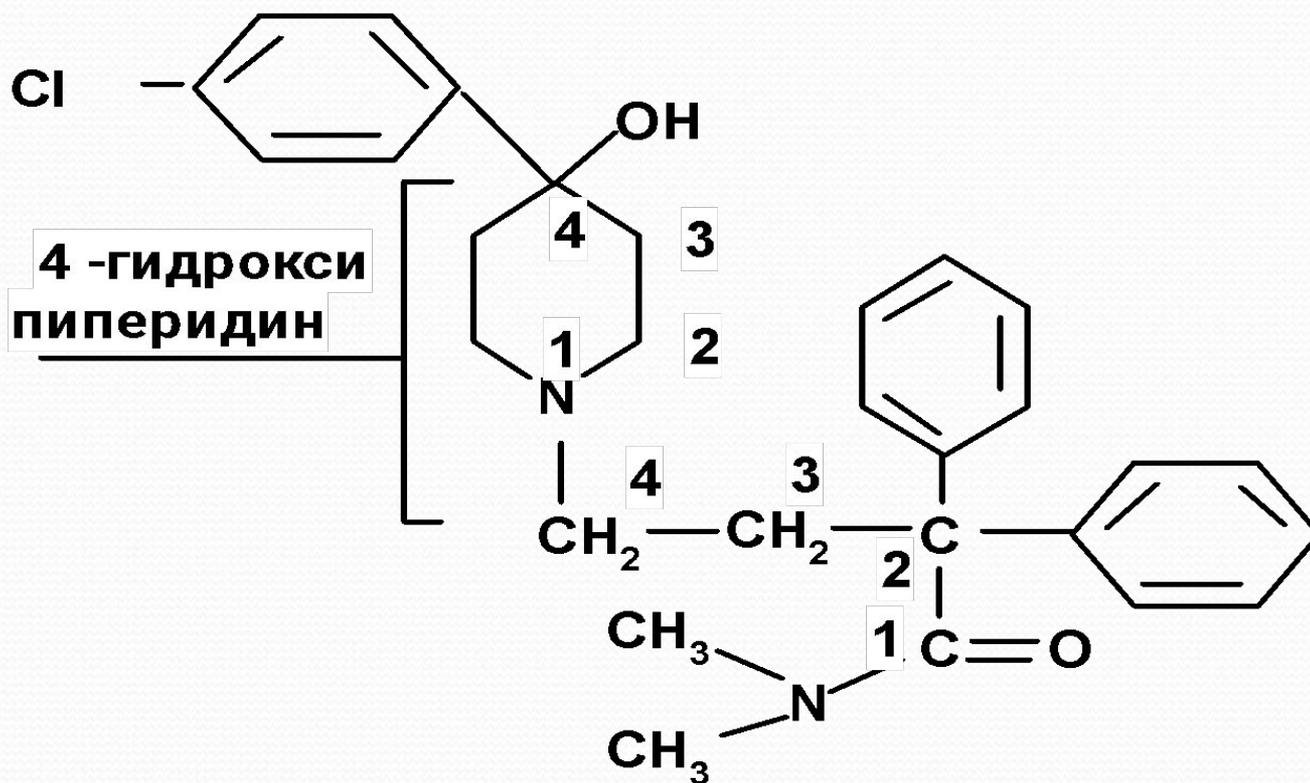
таблетки кларитина по **0,01** г.

Хранение:

в плотно укупоренной таре, защищая от влажности и света.

ИМОДИУМ

Лоперамида гидрохлорид (МНН)



бутирамид (амид масляной кислоты)

Белый или желтоватый порошок, мало растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе

Подлинность

1)ИК – спектр

2)УФ – спектр

1.в изопропаноле

2.в воде λ_{\max} 253, 259, 265 нм

λ_{\min} 255, 262 нм

Примеси

1. ТСХ — пары J_2

2. ВЭЖХ

Количественный анализ

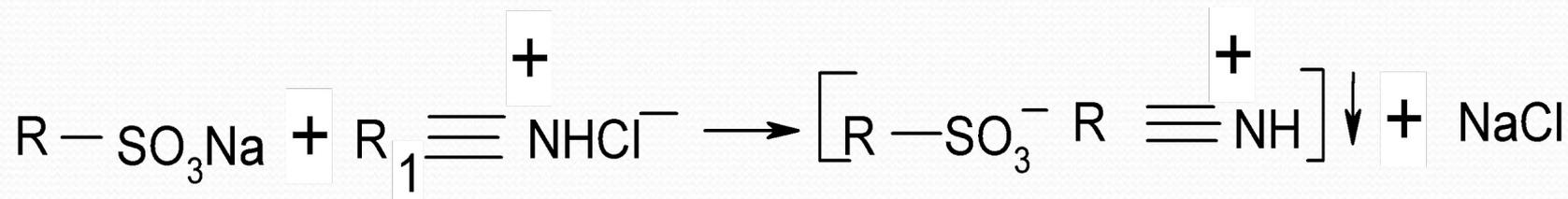
1) метод сжигания в кислороде

поглощ. смесь **0,01М NaOH + H₂O₂**

меркуриметрия с дифенилкарбазоном.

2) экстракционная фотометрия с использованием

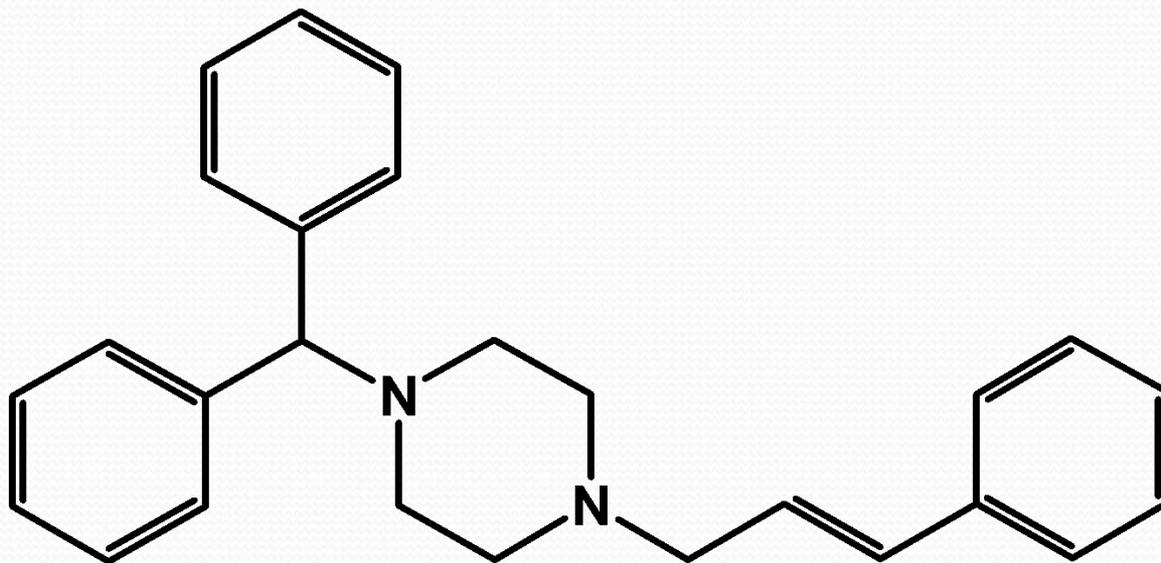
метилового оранжевого



Применение:

проявляет антидиарейный эффект, выпускают в виде таблеток, капсул, **0,002%** раствора для приема внутрь.

Cinnarizine — циннаризин (Стугерон)



Белое или с кремоватым оттенком кристаллическое вещество, практически нерастворимое в воде, мало в этаноле.

Подлинность:

- 1) ИК-спектр,
- 2) УФ-спектр
- 3) Температура плавления **117-121°C**
- 4) с хромотроповой кислотой образует желто-оранжевый осадок

Посторонние примеси:

ТСХ (не более **0,3%**)

Количественное определение:

Неводное титрование , титрант - **HClO_4** ,
среда - уксусный ангидрид,
индикатор – кристаллический фиолетовый

Применение:

Оказывает противогистаминное и спазмолитическое действие.

Хранение:

В сухом, защищенном от света месте.

БЛАГОДАРЮ

ЗА

ВНИМАНИЕ!