**Предмет: «Фармацевтическая химия-4»**

**Тема №2: «Производные изохинолина»**

Изохинолин отличается от хинолина расположением атома азота в гетероциклической системе:

  

 **Хинолин Изохинолин**

Из многочисленных алкалоидов, производных изохинолина, в медицине применяют в основном производные 1-бензилизохинолина, морфинана и апорфина.

 

 морфинан апорфин 1-бензилизохинолин

(фенантренизохинолин)

Морфинан и апорфин представляют собой довольно сложные конденсированные гетероциклические системы. Они включают частично гидрированное ароматическое ядро фенантрена, некоторые из циклов которого одновременно со­ставляют тетрагидроизохинолин (тетрагидрометилизохинолин).

 

 **тетрагидроизохинолин**

Морфинан представляет собой довольно сложную гетероциклическую систему, состоящую из частично гидрированного с пиперидином. Однако, обычно его рассматривают как конденсированную систему фенантрена с изохинолином.

Источником получения алкалоидов, производных 1-бензилизохинолина, апорфина и морфинана (фенантренизохинолина), является опий.

Опий - млечный сок незрелых плодов мака снотворного *(Papaversomniferum L.),* семейство мако­вых - *Papaveraceae,* содержит ценнейшие в медицинском отношении алкалоиды, в том числе морфин, наркотин, папаве­рин, кодеин, тебаин. Эти алкалоиды либо сами применяются в качестве лекарственных средств, либо являются источни­ками получения их полусинтетических аналогов. В опии содержится около 25 различных видов алкалоидов. Они состав­ляют 20-25% общей массы опия и находятся в основном в виде солей меконовой (|3-окси-у-пирон-а,а'-дикарбоновой), молочной и серной кислот:



 Меконовая кислота молочная кислота

Для извлечения и разделения алкалоидов, содержащихся не только в маковых головках, но и во всем растении, исполь­зуют физико-химические методы, главным образом различные виды хроматографии и электрофореза.

Наряду с алкалоидами, производными 1-бензилизохинолина, морфинана, апорфина, нашли применение в медицине их полусинтетические аналоги. Сравнительно небольшие изменения химической структуры природных веществ в одних случаях не меняли фармакологического действия и нередко усиливали его.

В других случаях активность менялась и даже происходило образование антагонистов опиатных алкалоидов.

Также будут рассмотрены синтетические производные пиперидина и циклогексана, являющиеся структурной основой конденсированных систем морфинана и апорфина. Это явилось предпосылкой для поиска среди более простых органических соединений синтетических аналогов опийных алкалоидов.

**Производные бензилизохинолина**

O

C

H

3

7

6

8

1

2

3

4

5

O

3

H

C

N

O

3

H

C

C

H

2

O

3

H

C

5

4

6

3

1

2

R

R

1

v

ə

y

a

C

2

0

H

2

1

N

O

4

H

C

l

.

HCl

**Папаверина гидрохлорид 6,7-Диметокси-1-(3/,4/-диметоксибензил)-**

**-изохинолина гидрохлорид**

Папаверин впервые выделен Мерком в 1884 г. из опия, который содержит 0,4-1,5% этого алкалоида. В 1910 г. был осу­ществлен синтез папаверина. Синтезируют папаверин из вератрового альдегида (3,4-диметоксибензальдсгида) и гиппуровой кислоты или другими методами.

N

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

+

O

3

H

C

C

H

2

C

O

C

l

O

C

H

3

-

H

C

l

I

I

I

I

I

I

N

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

C

O

C

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

-

H

2

O

I

V

N

O

3

H

C

O

3

H

C

-

2

H

O

3

H

C

C

H

2

O

3

H

C

V

N

O

3

H

C

O

3

H

C

O

3

H

C

O

3

H

C

C

H

2

H

C

l

P

a

p

a

v

e

r

i

n

h

i

d

r

o

x

l

o

r

i

d

Природный и синтетический папаверин идентичны в фармакологическом отноше­нии. Применяют папаверина гидрохлорид и его полусинтетический аналог дротаверина гидрохлорид. Они различаются по физическим свойствам. Папаверина гидрохлорид - белое, а дротаверина гидрохлорид - окрашенное вещество. Оба умеренно растворимы в воде. Папаверина гидрохлорид мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире, дротаверина гидрохлорид растворим в этаноле, легко - в хлороформе, мало - в ацетоне.

C

H

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

N

H

H

C

l

.

Дротаверина гидрохлорид

**1-(3,4-Диэтоксибензилиден-6,7-диэтокси-1,2,3,4-**

**-тетерагидроизохинолина гидрохлорид**

Подлинность папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида устанавливают по ИК-спектру в области 4000-400 см"1, который должен соответствовать спектру сравнения, а также по УФ-спектрам. УФ-спектр в области 270-350 нм раствора папаверина гидрохлорида имеет два максимума в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты (285 и 309 нм), а в об­ласти 230-270 нм - один максимум при 251 нм (в том же растворителе) и в этаноле - четыре максимума поглощения (238, 280, 315, 325 нм). УФ-спектр дротаверина гидрохлорида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты, снятый в области 220-420 нм, имеет максимумы поглощения при 241, 302, 353 нм и минимумы - при 223, 262 и 322 нм. Идентифицировать папаверина гидрохлорид (в 0,0025%-ном растворе) можно по второй производной УФ-спектра поглощения, найденной ме­тодом численного дифференцирования. Этот метод более объективен, чем анализ по положениям максимумов поглощения.

Испытания производных бензилизохинолина основаны на химических реакциях с общеалкалоидными и специальны­ми реактивами, реакциях замещения галогенами (бром, йод) и окисления с образованием окрашенных и флуоресцирую­щих веществ, а также на кислотно-основных свойствах.

Для идентификации папаверина и дротаверина гидрохлоридов широко используют *специальные* реактивы на алкалои­ды, Применение некоторых из них основано на окислении папаверина.

Так, под действием концентрированной азотной кислоты папаверина гидрохлорид приобретает желтое окрашивание, которое переходит в оранжевое при нагревании на водяной бане. При нагревании его с концентрированной серной кислотой появляется фиолетовое окрашивание.

Нагревание дротаверина гидрохлорида с концентрированной серной кислотой в присутствии следов хлорида железа (III) приводит к появлению зеленого окрашивания, которое от добавления азотной кислоты переходит в коричнево-красное.

Окрашенные продукты образуются также при взаимодействии папаверина гидрохлорида с реактивом Марки. При по­следующем добавлении бромной воды и раствора аммиака появляется фиолетовый осадок, который после растворения в этаноле окрашивает раствор в фиолетово-красный цвет. Реакция является специфичной для папаверина и используется при его фотоколориметрическом определении. Сущность этой реакции заключается в том, что после обработки папаве­рина реактивом Марки образуется сульфат метиленбиспапаверина, который легко окисляется, приобретая окрашивание. С увеличением концентрации этанола цвет раствора изменяется от фиолетово-красного до фиолетово-синего:

O

3

H

C

O

3

H

C

N

H

+

O

C

H

3

O

C

H

3

+

O

C

H

3

N

H

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

S

O

4

2

-

Положительную реакцию (зеленое окрашивание) дает папаверина гидрохлорид с раствором молибдата аммония в кон­центрированной серной кислоте (реактив Фреде). При его обработке уксусным ангидридом и концентрированной серной кислотой после нагревания на водяной бане появляется желтое окрашивание с зеленой флуоресценцией. Голубым светом флуоресцируют продукты взаимодействия папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида с перманганатом калия в кислой среде.

Папаверина гидрохлорид дает также некоторые осадочные реакции. Бромная вода выделяет из раствора желтый осадок бромпапаверина гидробромида СгоН2о04ЫВг • НВг; спиртовой раствор йода - темно-красные кристаллы гидройодида дийодпапаверина C20H19O4N ■ Ь ■ HI; пикриновая кислота осаждает желтый пикрат (т. пл. 220°С). Осадки образуются также с ре­активами Драгендорфа, Майера

Папаверина и дротаверина гидрохлориды дают положительную реакцию на хлорид-ион. Под действием ацетата натрия происходит выделение осадка основания папаверина, после очистки и высушивания которо­го т. пл. должна быть 145-147°С. Из раствора дротаверина гидрохлорида выпадает осадок под действием гидроксида натрия.

Содержание посторонних примесей в дротаверина гидрохлориде (не более ] %) устанавливают методами ТСХ и ВЭЖХ.

Папаверина гидрохлорид количественно определяют методом неводного титрования в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (индикатор кристаллический фиолетовый), а также методом нейтрализации в спиртовой среде (ин­дикатор фенолфталеин) и аргентометрическим методом по хлорид-иону.

Для количественного определения дротаверина гидрохлорида ФС рекомендует метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и ацетата ртути (II). Мож­но использовать также два варианта метода нейтрализации. Один основан на титровании 0,1 М раствором гидроксида на­трия с индикатором фенолфталеином в присутствии хлороформа (для извлечения выделяющегося основания дротавери­на), а другой выполняют в тех же условиях, но вместо хлороформа растворителем служит этанол. В нем растворимы дро­таверина гидрохлорид (при нагревании на водяной бане) и его основание. Дротаверина гидрохлорид можно определить обратным аргентометрическим методом.

Фотометрические методы используют для определения производных бензилизохинолина в лекарственных формах. Экстракционно-фотометрическое определение папаверина гидрохлорида основано на измерении светопоглощения ком­плексного соединения с изотиоцианатом аммония и хлоридом железа (III), а также на избирательном взаимодействии с красителем оранжевым Ж. Определение папаверина гидрохлорида спектрофотометрическим методом выполняют при rex же длинах волн и в тех же растворителях, в которых испытывают на подлинность. Содержание рассчитывают по стан­дартному образцу.

Дротаверина гидрохлорид в таблетках определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 353 нм (растворитель 0,1 М раствор хлороводородной кислоты).

Известны также методики экстракционно-титриметрического определения папаверина и дротаверина гидрохлоридов с использованием в качестве титранта лаурилсульфата натрия.

Хранят папаверина и дротаверина гидрохлориды по списку Б в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света ме­сте, чтобы не допустить окисления. Растворы папаверина гидрохлорида при хранении под действием света и кислорода воздуха приобретают желтое окрашивание. Установлено, что это обусловлено образованием продуктов окисления - соля­нокислых растворов папаверинола и папаверальдина.

Папаверина гидрохлорид и дротаверина гидрохлорид применяют в качестве спазмолитических средств при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры органов брюшной полости, а также при бронхиальной астме. Назначают па­паверина гидрохлорид внутрь по 0,02-0,05 г или подкожно по 1-2 мл 1-2%-ного раствора, дротаверина гидрохлорид при тех же показаниях внутрь по 0,04-0,08 г 2-3 раза в день или внутримышечно по 2-4 мл 2%-ного раствора.

**Алкалоиды, производные морфинана (фенантренизохинолина), и их полусинтетические аналоги**

Алкалоиды морфин, кодеин и их полусинтетический аналог — этилморфин являются наркотическими анальгетиками (опиатами). Они сходны по химической структуре (здесь и далее сплошной и пунктирной линией в формулах показано различное положение заместителей у пространственных изомеров).

Их общая формула:

**«Структура-активность» в ряду производных морфинана.**

Анальгетическими (анальгезируюшими) средствами, или анальгетиками (от греч. algos - боль и an - без), на­зывают лекарственные средства, обладающие специфи­ческой способностью ослаблять или устранять чувство боли.

Анальгетическое (болеутоляющее) действие могут оказывать не только собственно анальгетики, но и дру­гие вещества, относящиеся к разным фармакологичес­ким группам. Так, анальгетическим эффектом могут об­ладать препараты, применяемые для наркоза (общего обезболивания), и некоторые из них в соответствующих концентрациях и дозах (например, трихлорэтилен, за­­кись азота) используются специально для анальгезии. Местно-анестезирующие средства по существу своего действия также являются аналь­гетическими. При болях, связан­ных со спазмами гладкой мускулатуры, болеутоляющее действие могут оказать спазмолитические и холинолитические средства.

Под анальгетическими в собственном смысле слова подразумевают средства, доминирующим эффектом ко­торых является анальгезия, наступающая в результате резорбтивного действия и не сопровождающаяся в тера­певтических дозах выключением сознания и выражен­ным нарушением двигательных функций.

По химической природе, характеру и механизмам фар­макологической активности современные анальгетики делят на две основные группы.

**А. Наркотические анальгетики,** включающие морфин и близкие к нему алкалоиды (опиаты), и синтетические соединения, обладающие опиатоподобными свойствами (опиоиды).

**Б. Ненаркотические анальгетики,** включающие синтетические производные салициловой кислоты, пиразолона, анилина и других соединений.

Для **наркотических анальгетиков** характерны следую­щие основные особенности.

**Применение морфина и его производных в медицине.**

**МОРФИН (Morphinum).**

 

Выпускается в виде гидрохлорида и сульфата.

СИНОНИМЫ: Morphine hydrochloride, Morphinum hydrochloricum.

Белые игольчатые кристаллы или белый кристалли­ческий порошок, слегка желтеющий при хранении. Мед­ленно растворим в воде, трудно растворим в спирте (1:50). Несовместим со щелочами.

Является основным представителем группы наркоти­ческих анальгетиков. Отличается сильным болеутоляю­щим действием. Понижая возбудимость болевых цент­ров, оказывает также противошоковое действие при трав­мах. В больших дозах вызывает снотворный эффект, ко­торый наиболее выражен при нарушениях сна, связанных с болевыми ощущениями.

Морфин вызывает выраженную эйфорию, и при его повторном применении быстро развивается болезненное пристрастие (морфинизм).

Морфин оказывает тормозящее влияние на условные рефлексы, понижает сумма

Характерным для действия морфина является угне­тение дыхательного центра. Малые дозы вызывают урежение и увеличение глубины дыхательных движений; большие дозы обеспечивают дальнейшее урежение и уменьшение глубины дыхания со снижением легочной вентиляции. Токсические дозы вызывают появление пе­риодического дыхания типа Чейна-Стокса и последу­ющую остановку дыхания.

Возможность развития наркомании и угнетение ды­хания являются крупными недостатками морфина, ог­раничивающими в ряде случаев использование его мощ­ных анальгезирующих свойств.

Морфин быстро всасывается как при приеме внутрь, так и при подкожном введении. Действие развивается че­рез 10-15 мин после введения под кожу и через 20-30 мин после перорального введения. Действие однократ­ной дозы продолжается 3-5 ч.

ФОРМЫ ВЫПУСКА: таблетки по 0,01 г; 1 % раствор в ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл.

**МСТ Континус (MST Continus)\*.**

Пролонгированная лекарственная форма морфина для приема внутрь (таблетки, содержащие по 0,01; 0,03; 0,06; 0,1 или 0,2 г морфина сульфата).

Анальгезия наступает через 2-4 ч и продолжается в течение 12 ч.

Применяют у больных с длительным тяжелым боле­вым синдромом (в основном при онкологических забо­леваниях).

**МОРФИЛОНГ (Morphilongum).**

Пролонгированная лекарственная форма морфина только для внутримышечного введения.

Представляет собой 0,5 % раствор морфина гидрохло­рида в 30 % водном растворе поливинилпирролидона (со­держит в 1 мл 0,0055 г (5,5 мг) морфина).

Прозрачная вязкая жидкость желтого цвета со слабым специфическим запахом поливинилпирролидона, растворимая в воде и спирте.

ФОРМА ВЫПУСКА: в ампулах темного стекла по 2 мл.

**ОМНОПОН (Omnoponum).**

СИНОНИМЫ: Dormopon, Opialum, Pantopon, Papaveratum, Sompon.

Смесь гидрохлоридов алкалоидов опия; содержит 48-50 % морфина и 32-35 % других алкалоидов.

Порошок от кремового до коричневато-желтого цвета. Растворим в воде (1:15), трудно растворим в спирте (1: 50). Водный раствор при взбалтывании сильно пенится.

ФОРМА ВЫПУСКА: 1% и 2% растворы в ампулах по 1 мл.

**ЭТИЛМОРФИНА ГИДРОХЛОРИД**

**(Aethylmorphini hydrochloridum).**



Получается полусинтетическим путем из морфина.

Синонимы: Дионин, Ethylmorphini hydrochloridum, Ethylmorphine hydrochloride, Aethylmorphin, Aethylmorphinum hydrochloricum, Codethyline, Diolan, Dioninum, Ethylmorphin.

Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Растворим в воде (1:12) и спирте (1:25). По общему действию на организм близок к кодеину. Применяют внутрь для успокоения кашля при хронических бронхитах, туберкулезе легких и т. д., а также как болеутоляющее средство. Дозы для взрослых 0,01-0,03 г на прием. Детям старше 2 лет назначают по 0,001-0,0075 г на прием в зависимости от возраста.

Этилморфина гидрохлорид применяют также иногда в офтальмологической практике. При введении в конъюнктивальный мешок растворы препарата вызывают гиперемию с последующей анестезией и временным отеком конъюнктивы; препарат действует успокаивающе на глаза при кератите, инфильтратах роговой оболочки, воспалении радужной оболочки и других заболеваниях глаз. Применяют в глазной практике в виде капель и мазей.

Хранение: список А. В хорошо укупоренных банках оранжевого стекла таблетки - в защищенном от света месте.

**КОДЕИН (Codeinum).**



Метилморфин. Алкалоид, содержащийся в опии; получается также полусинтетическим путем. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. На воздухе выветривается. Медленно и мало растворим в холодной воде (1:50), растворим (1:17) в горячей воде, легко растворим в спирте.

Водный и спиртовой растворы имеют щелочную реакцию.

По характеру действия кодеин близок к морфину, но болеутоляющие свойства выражены слабее; сильно выражена способность уменьшать возбудимость кашлевого центра. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание. Меньше тормозит также деятельность желудочно-кишечного тракта, однако может вызвать запор.

Применяют главным образом для успокоения кашля. В сочетании с ненаркотическими анальгетиками (анальгин), кофеином, фенобарбиталом применяется при головных болях, невралгиях и т.п.

Входит в состав микстуры Бехтерева, применяемой в качестве успокаивающего средства. Назначают внутрь в порошках, таблетках и растворах взрослым по 0,01 0,02 г на прием; детям старше 2 лет - по 0,001-0,0075 г на прием в зависимости от возраста. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,05 г, суточная 0,2 г. Детям до 2 лет кодеин не назначают.

Формы выпуска: порошок и таблетки по 0,015 г (с гидрокарбонатом натрия).

Кодеин входит в состав следующих комбинированных таблеток.

Таблетки (Tabulettae). Состав: кодеина 0,015 г, натрия гидрокарбоната и терпингидрата по 0,25 г. (Tabulettae contra tussim). Состав: кодеина 0,02 г, травы термопсиса в порошке 0,01 г, натрия гидрокарбоната и корня солодки в порошке по 0,2 г. Кодтерпин и таблетки от кашля назначают в качестве противокашлевых и отхаркивающих средств по 1 таблетке 2-3 раза в день.

Кодеин является также составной частью таблеток. Хранение кодеина и содержащих его лекарственных форм: список Б.

Порошок - в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света; таблетки - в защищенном от света месте. В связи с тем, что при повторном применении кодеина могут наблюдаться явления пристрастия, он отпускается с такими же ограничениями, как и другие наркотические анальгетики.

**НАЛОКСОН (Naloxonum) .**



(-)N-Аллил-14-оксинордигидроморфинон, или (-)-17-аллил-4,5α -эпокси 3,14-дигидроксиморфинан-6-он.

Синонимы: Naloxone hydrochloride, Narcan, Narcanti.

По химической структуре налоксон близок к налорфину, при атоме азота он также содержит аллильный радикал и отличается главным образом наличием оксо (= О) заместителя вместо гидроксила (-ОН) в положении 14.

Фармакологически налоксон отличается тем, что является опиатным антагонистом, лишенным морфиноподобной активности. Действует он по типу конкурентного антагонизма, блокируя связывание агонистов или вытесняя их из опиатных рецепторов. Наибольшее сродство налоксон имеет к m- и х-рецепторам. В больших дозах препарат может давать небольшой агонистический эффект, не имеющий, однако, практического значения.

Вводят налоксон внутримышечно или внутривенно, при приеме внутрь малоэффективен, так как быстро метаболизируется в печени. При парентеральном введении действует быстро (через 1-3 мин), но относительно непродолжительно (от 0,5 до 3-4 ч) в зависимости от дозы и способа применения.

Форма выпуска: в ампулах по 1 мл, содержащих 0,4 мг налоксона гидрохлорида. Выпускается также специальная лекарственная форма для применения у новорожденных - *Narcan neonatal* с содержанием 0,02 мг налоксона в 1 мл раствора.

**НАЛТРЕКСОН (Naltrexonum).**



 **(5Р,14С)-9а-циклопропил-метил-4,5α-епокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-он-**

 **гидрохлорид**

N-Циклопропилметил-14-оксинордигидроморфинона гидрохлорид. Синонимы: Antaxone, Nalorex, Naltrexone hydrochloride, Trexan.

Химически отличается от налоксона наличием в молекуле вместо аллильной группы циклического (метилциклопропильного) радикала.

Фармакологически является антагонистом опиатных рецепторов. По сравнению с налоксоном отличается большей активностью; эффективен при приеме внутрь.

Форма выпуска: таблетки по 0,05 г (50 мг).

**НАЛОРФИН (Nalorphini hydrochloridum).**

N-аллилнорморфина гидрохлорид.

 

Синонимы: Анторфин, Anarcon, Lethidron, Nalorphine hydrochloride, Nalline, Norfin и др.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок (на воздухе и на свету темнеет). Легко растворим в воде, трудно - в спирте. По химическому строению налорфин близок к морфину и отличается лишь наличием аллильного остатка вместо метильного при атоме азота пиперидинового кольца. Эта относительно небольшая модификация структуры морфина привела к получению соединения, оказавшегося не только агонистом, но и антагонистом по отношению к опиатным рецепторам. Налорфин в силу агонистического действия оказывает аналгетический эффект, однако в значительно меньшей степени, чем морфин. Как антагонист он ослабляет угнетение дыхания, понижение артериального давления.

В настоящее время налорфин для этой цели практически не используется; его заменил налоксон. Присущее налорфину умеренное аналгезирующее действие не может быть использовано в практических целях, так как он может вызывать психическое возбуждение, тревожное состояние, галлюцинации. В случае применения налоксона в качестве антидота опиатов его вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно.

Форма выпуска: 0,5% раствор в ампулах по 1 мл (для взрослых) и 0,05% раствор в ампулах по 0,5 мл (для новорожденных).

Хранение: список А. В банках оранжевого стекла; ампулы - в защищенном от света месте.

**Синтетические производные пиперидина и циклогексана**

Решение проблемы получения синтетических аналогов морфина, не вызывающих побочных эффектов, в частности пристрастия, осуществлялось среди различных групп органических соединений, в том числе производных пиперидина и циклогексана.

 

 **пиперидин циклогексан**

В результате проведения широких химических и фармакологических исследований было установлено, что ряд синтези­рованных соединений обладает анальгетической активностью, у других она отсутствовала. Весьма перспективными ока­зались производные пиперидина с общей формулой (II). Идея создания эффективных анальгезирующих средств в этой группе родилась в результате исследования химического строения фенантренизохинолиновой структуры морфина и дру­гих алкалоидов, содержащихся в опии.

Общая формула анальгезирующих средств, производных пиперидина (II), может быть рассмотрена как синтетический аналог фенил-М-метилпиперидиновой части молекулы морфина. Это особенно на­глядно, если несколько видоизменить написание формулы морфина (I) :

 

 морфин

Высокоактивным (но не лишенным всех отрицательных эффектов морфина) среди производных (II) оказался тримепиридина гидрохлорид (промедол). Очень близок к нему по химической структуре и действию фснтанил, а так­же трамадол, отличающиеся наличием в молекуле ядра циклогексана вместо пиперидина.

Лоперамида гидрохло­рид, являющийся производным пиперидина (близким по структуре к тримепиридину), и тригексифенидила гидро­хлорид, содержащий в молекуле пиперидиновый цикл и циклогексановое ядро, анальгезирующего действия не проявля­ют.

Указанные лекарственные вещества являются производными 4-окси­пи­пе­ридина (пиперидола), 4-ами­нопиперидина и циклогексанола.

**ТРИМЕПИРИДИНА ГИДРОХЛОРИД (Trimeperidine Hydrochloride, ПРОМЕДОЛ**)



Химическое название:

1,2,5-триметил-4-фенил-4-пропионилоксипиперидин, 1,2,5-Триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид.

**Cинонимы**: Dimethylmeperidine, Promedol, Isopromedol, Trimeperidin, Тримеперидин.

Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте. Является синтетическим производным фенилпиперидина и по химичес­кому строению может рассматриваться как аналог фенил­-N-ме­тил­пи­пе­ри­ди­новой части молекулы морфина.

**ТРАМАДОЛА ГИДРОХЛОРИД (Tramadol Hydrochloride).**



 (±)-транс-2-[(Диметиламино)метил]-1-(*м*-метоксифенил)циклогексанола

 гидрохлорид

СИНОНИМЫ: Маброн, Протрадон, Традол, Трамагит, Трамал, Crispin, Mabron, Melanate, Protradon, Tradol, Tramagi, Tramal.

Относится к группе агонистов-антагонистов опиатных рецепторов. Обладает высокой анальгетической активно­стью, дает быстрый и длительный эффект. Уступает, од­нако, по активности морфину (применяется соответ­ственно в больших дозах).

ФОРМЫ ВЫПУСКА: капсулы по 0,05 г в упаковке по 10 и 20 штук; капли (с содержанием в 1 мл 0,1 г препарата) во флаконах в упаковке по 10 штук; 5 % раствор в ампулах по 1 и 2 мл в упаковке по 5 и 50 ампул; ректальные свечи по 0,1 г в упаковке по 5 штук.

Применяется только по назначению врача.

**ФЕНТАНИЛ** (Phentanylum; Фентанйл Житрате).

 

**1-(2-Фенилэтил)-4-(N-пропионилфениламино)-пиперидин.**

Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде. Легко растворим в спирте. Выпускается в виде цитрата (Phentanyli citras, Phentanylum citricum).

Синонимы: Сентонил, Fentanil, Fentanylcitrat, Fentanyli citras, Fentanyl citrate, Fentanest, Haldid, Leptanal, Sentonyl, Sublimaze.

Является синтетическим анальгетиком, производным фенилпиперидина. По химической структуре частично сходен с промедолом. Оказывает сильное, но кратковременное (при разовом введении) аналгезирующее действие. К фентанилу могут развиться привыкание и болезненное пристрастие. Форма выпуска: 0,005% раствор в ампулах по 2 и 5 мл. Хранение: список А. Отпуск и применение производят по правилам, установленным для морфина и других наркотических аналгетиков. В связи с высокой активностью препарата при работе с ним (на производстве) необходимо соблюдать осторожность (работать в помещении под тягой, в перчатках).

**БУТОРФАНОЛ** **(Butorphanolum)**

( - ) -17- (Циклобутилметил)-морфинан-3,14-диол.

Синонимы: Морадол, Moradol, Stadol, Torate, Torbugesic, Torgesic, Torbutrol, Verstadol. Буторфанол является сильным аналгетиком для парентерального применения. Относится к группе антагонистов-агонистов опиатных рецепторов и близок в этом отношении к пентазоцину и нальбуфину. По силе действия, скорости наступления эффекта и длительности действия близок к морфину

Форма выпуска: в ампулах по 1 мл, содержащих по 0,002 г (2 мг) буторфанола тартрата, в упаковке по 50 штук. Хранение: с учетом правил хранения наркотических анальгетиков.

**Производные апорфина.**

**АПОМОРФИН (Ароmorphinum).**



Апоморфин является полусинтетическим алкалоидом, получаемым из морфина при воздействии на него хлористоводородной кислотой. При этом удаляется характерный для алкалоидов морфина кислородный мостик и в результате молекулярной перегруппировки образуется новое четырехциклическое соединение. Апоморфин сохраняет некоторые фармакологические свойства морфина.

Как рвотное средство апоморфина гидрохлорид применяют при необходимости быстрого удаления из желудка токсических веществ и недоброкачественных продуктов питания, особенно когда невозможно произвести промывание желудка.

Формы выпуска: порошок; 1% раствор в ампулах по 1 мл в упаковке по 5 или 10 ампул.

Хранение: список А. Порошок содержат в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, ампулы - в защищенном от света месте.

**Стереоизомерия в ряду производных морфинана.**

Стереоизомерия или хиральность (от греческого «ceir» – рука) – характерная особенность большинства природных органических соединений. Это явление предполагает существование двух структурно идентичных форм молекулы с противоположной пространственной ориентацией. Такие молекулы называются стереоизомерами или энантиомерами и представляют собой зеркальное отражение друг друга. Изомерия характерна для веществ, проявляющих оптическую активность, то есть способных вращать плоскополяризованный луч света.

Вещества, отклоняющие плоскость луча вправо, называются правовращающими (D от лат. dextro – правый), влево – левовращающими (L от лат. laevo – левый) изомерами. В настоящее время существует и другая, так называемая, R,S-номенклатура оптических изомеров, позволяющая более точно описать конфигурацию вещества.

Впервые существование стереоизомеров продемонстрировал Луи Пастер в середине XIX века. Ему удалось разделить D- и L-изомеры винной кислоты. В 1874 г. голландский химик и первый лауреат Нобелевской премии по химии Я.Х. Вант-Гофф и его французский коллега Ж.А. Ле Бель предложили модель оптической изомерии, в соответствии с которой пространственная структура молекулы органического вещества формируется вокруг асимметрического центра. Роль такого центра наиболее часто выполняет атом углерода, реже - азота или серы. Эта модель до сих пор остается основой стереохимии.

**Морфин**

Если в молекуле имеется несколько хиральных центров, то способность вращать плоскость поляризованного света учитывается суммарным количеством таких центров. Соответственно данное вещество обладает стереоизбирательным действием. К примеру можно привести морфин, обладающие анальгетической активностью имеет в молекуле 5 ассиметричных атомов углерода (С5, С6, С9, С 13, С 14).

Практически морфин должен иметь 32 оптических изомера, но в связи с наличием в его молекуле кольцевой цепочки, возникшей с помощью этиламинного мостика С9-С13, он обладает только 16ю оптическими изомерами. Все эи изомеры были получены и изучены.

В итоге было изучено не только конфигурация хирального центра, но и указатели вращающие луч. Из них С5, С6, С9- левовращающие, а С13, С14 правовращающие.

Природный морфин один из левовращающих изомеров. Синтезированный же морфин правовращающий изомер и не обладает анальгетической активностью.

Физические свойства изомеров несколько различаются, особенно - показатели оптического вращения

 

 *l*-морфин или *d*-морфин или

(5R,6S,9R, 13S,14R)-морфин; (5S,6R,9S, 13R,14S)-морфин;

 анальгетическое действие анальгетическое действие отсутствует

Моногидрат морфина: Бесцветные призматические кристаллы, горького вкуса.

Химическая формула: C17H21NO4 (по системе Хилла)

**Физические свойства морфина гидрохлорида.**

Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок; слегка желтеющий или сереющий при хранении.

 Медленно растворим в воде, трудно растворим в спирте (1:50). Несовместим со щелочами. Растворы стерилизуют при +100°C в течение 30 мин, для стабилизации прибавляют 0,1 н. раствор хлористоводородной кислоты до рН 3,0-3,5.

 Удельное вращение водного раствора −97…-99 (2%).

**Методы получения и синтеза морфина, его производных и синтетических аналогов.**

**Получение морфина.**

Источником получения алкалоидов, производных 1-бензилизохинолина и мофинана (фенантренизохинолина), является опий.

Опий - млечный сок незрелых плодов мака снотворного (Papaver sоm­ni­ferum) содержит ценнейшие в медицинском отношении алкалоиды, в том числе морфин, наркотин, папаверин, кодеин, тебаин. Эти алкалоиды либо са­ми применяются в качестве лекарственных средств, либо являются ис­точ­никами получения их полусинтетических аналогов.

В опии содержится более 25 различных алкалоидов. Они составляют 20-25% общей массы опия и находятся в основном, в виде солей меконовой (β-окси-γ-пирон-α,α΄-дикарбоновой), молочной и серной кислот.

 

 Меконовая Молочная

 кислота кислота

Морфин - один из главных алкалоидов опия. Морфин и другие мор­фи­но­вые алкалоиды встречаются в растениях рода мак, стефания, синомениум, лу­носемянник. Реже они встречаются в родах кротон, коккулюс, триклизия, окотея.

Получают морфин практически только из застывшего млечного сока (опия), выделяюут из коробочек опий-содержащего мака. Содержание мор­фи­на в сыром опии достигает 10-20%, минимальные концентрации около 3%. Имеет пентациклическое строение и обладает структурным сход­ст­вом с рядом других природных и синтетических опиоидов (в частности, Кодеином, Налбуфином и Налтрексоном).

Из морфина можно синтезировать героин.

Впервые морфин был выделен немецким фармакологом Фридрихом Сертюнером из опиума в 1804 году. Именно Ф. Сертюнер дал морфину его название по имени бога сновидений в греческой мифологии -- Морфея, сына Гипноса, бога сна.

Морфин был первым алкалоидом, полученым в очищенном виде. Однако распространение морфин получил после изобретения инъекционной иглы в 1853 году.

Он использовался для облегчения боли. Кроме того, его применяли в качестве "лечения" опиумной и алкогольной зависимости. Широкое применение морфина во время Американской гражданской войны, привело к возникновению "армейской болезни" (морфиновой зависимости) у более 400 тысяч человек.

В 1874 году из морфина синтезировали диацетилморфин, более известный как героин. До синтеза героина морфин был наиболее распространённым наркотическим анальгетиком в мире.

В конце XIX века немецкие солдаты и офицеры, возвращавшиеся с франко-прусской войны 1870-1871 годов оказывались морфинистами едва ли не в половине случаев. Многие солдаты в условиях военных действий кололи себе морфин, ставший в то время доступным и модным успокаивающим средством.

В 1879 году в одной из работ появилось описание болезни, получившей название "солдатской". В то время почти любые болезни в аме­ри­канской армии лечили опием. В 1880 году, на международной конференции, было заявлено о появлении новой болезни "наркомания", вызванной злоупотреблением наркотическими веществами.

Полный синтез морфина осуществлен лишь в 1952 году, но его длительность и сложность (первоначально было включено 17 стадий) делает нецелесообразным его коммерческую реализацию.

В настоящее время предложено несколько различных методов синтеза, но природный морфин по-прежнему дешевле синтетического.

Кроме алкалоидов в состав опия входят углеводы, белки, смолы, воски, жиры, пигменты и другие вещества. Разделение такой многокомпонентной смеси представляет очень сложный и трудоемкий процесс.

Алкалоиды из опия извлекают теплой водой (при 50-550С), затем фильтрат концентрируют в вакууме про 60-700С. В нерастворившейся части содержится около 2/3 основания наркотина, который извлекают ди­хлор­этаном. Смесь алкалоидов, содержащихся в концентрированном экстракте (в виде солей), разделяют различными методами.

Широко применяют для этого метод, предложенный С.И. Каневской и Б.А. Клячкиной, позволяющий произвести выделение алкалоидов с не­боль­шим выходом и с достаточной степенью чистоты.

Процесс последовательного разделения предварительно извлеченного из опия водного сгущенного экстракта можно представить в виде общей схемы.

**Схема разделения основных алкалоидов**

 **опия по методу Каневской - Клячкиной**

Сгущенный водный экстракт

Маточник (тебаин, кодеин, папаверин)

Водный кислый раствор

(кодеин, тебаин)

Бензольный раствор (папаверин)

Осадок (тебаин)

Фильтрат (кодеин)

Бензол, раствор уксусной кислоты

Раствор аммиака

 *.*

Осадок (наркотин)

Фильтрат (морфина ацетат)

Осадок (морфин)

Спирт, раствор аммиака

Осадок (морфин, наркотин)

Для очистки экстрактов и разделения смесей алколоидов применяют также хроматографические методы, в частности ионообменную хроматографию.

**Полусинтез кодеина.**

Содержание кодеина в опии невелико (0,2-2%), поэтому его получают ме­тодом метилирования морфина. При использовании в качестве ме­ти­ли­ру­ю­щих агентов метилгалогенидов или диметилсульфата образуется смесь раз­лич­ных метилпроизводных, в том числе четвертичных аммониевых со­е­ди­нений, последую­щее разделение которых очень сложно.

В. М. Родионовым и Д. А. Шапошниковым предложен в качестве метилиру­ющего агента для полусинтеза кодеина п-толуолсульфонат три­ме­тил­фениламмония, который дает выход более 90% и практически исключает образование чет­вертичных аммониевых соединений.

*п*-Толуолсульфонат триметилфениламмония получают по схеме:

**C­6H5N(CH3)2 + CH3С6H4SO3CH3 → [C6H5N­­+(CH3)3]CH3C6H4SO3¯**

**диметиланилин метил-п-толуолсульфонат**

**Затем метилируют морфин:**

 **C17H18­О2NОH + [C6H5N+(CH3)3]CH3C6H4SO3­¯ ­ + C2H5ONa →**

 **Морфин**

**C17H18О2NОCH3 + CH3C6H4SО3Na + C2H5OH + C6H5N(CH3)2**

 **кодеин п-толуолсульфонат натрия диметиланилин**

Полусинтетический аналог морфина - этилморфин получают, подобно ко­­деину, из морфина, действуя на него этилирующими агентами (ди­этил­суль­фатом или этилбромидом).

**Полусинтез налтрексона.**

Налтрексон - полусинтетический аналог алкалоидов, производных морфинана, отличается наличием в молекуле метилциклопропильного ра­ди­кала. Такое изменение химической структуры обусловило его действие как «антагониста» морфина.

Синтез налтрексона осуществляют из опийного алкалоида тебаина. При действии на него пероксидом водорода проис­ходит ди­гид­рок­си­ли­ро­ва­ние диеновой группы с образованием ендиола. Путем кислотного гидролиза полукетольную груп­пу в ендиоле превращают в кетонную и одновременно гид­ролизуют метоксильную группу. Гидрированием двойной связи в ен­ке­толе получают оксиморфон. Действием бромциана удаляют метильную груп­пу и проводят N-алкилирование галогеналкилом:

 

 **Тебаин ендиол**



 **енкетол оксиморфон**



 **налтрексон**

Морфин, налтрексон и этилморфин применяют в виде гидрохлоридов, а к о д е и н - в виде основания и фосфата. Все препараты представляют собой крис­таллогидраты. Образование солей обусловлено наличием третичного атома азота, придающего основные свойства алкалоидам и их аналогам.

По физическим свойствам препараты этой группы представляют собой белые кристаллические вещества без запаха, горького вкуса. Кодеин и его фосфат на воздухе постепенно выветриваются, теряя кристаллизационную воду.

**Методы анализа морфина, его производных и аналогов.**

Алкалоиды морфин и кодеин сходны по химической структуре (здесь и далее сплошной и пунктирной линией в формулах показано различное положение замес­тителей у пространственных изомеров):

 

 **Морфин кодеин**

Они представляют собой N-метилпроизводные морфинана, кон­ден­си­рованного с фурановым циклом. В молекуле морфина содержатся две гидроксильные группы, одна из которых имеет фенольный характер (в ароматическом ядре), а другая - спиртовой. Кодеин представляет собой

По физическим свойствам препараты этой группы представляют собой белые кристаллические вещества без запаха, горького вкуса. Кодеин и его фосфат на воздухе постепенно выветриваются, теряя кристаллизационную воду.

Препараты алкалоидов, производных морфинана, и их синтетические анало­ги могут существовать в виде оптических изомеров и рацематов. В качестве одной из характеристик морфина гидрохлорида ГФ X рекомендует устанавливать удель­ное вращение растворов.

За исключением кодеина (медленно и мало растворимого в воде), препараты легко растворимы или растворимы в воде, морфина гидрохлорид медленно раст­ворим. В спирте и хлороформе легко растворимо только основание кодеина. Ос­тальные препараты трудно или мало растворимы в спирте, очень мало или мало растворимы в эфире и хлороформе.

Качественный анализ алкалоидов осуществляют с помощью физии­чес­ких методов (установление температуры плавления, удельного вра­щения, растворимости), химических методов (реакции осаждения, цвет­ные реакции) и физико-химических методов.

Для идентификации алкалоидов в различных объектах очень широко используют осадительные или «общеалкалоидные реактивы». Известно более 200 таких реактивов, которые образуют с алкалоидами (и другими органическими основаниями) нерастворимые в воде простые или комплексные соли. Наиболее общеупотребительные осадительные реактивы, как правило, представляют собой комплексные неорганические соединения и органические соединения кислого характера.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название реактива | Химический состав | Цвет образующегося осадка |
|  Раствор йода в йодиде калия (реактив Вагнера – Бушарда) | К[I3] | Бурый  |
| Раствор йодида висмута в йодиде калия (реактив Драгендорфа) | К[BiI4] | Оранжевый или красный |
| Раствор йодида ртути в йодиде калия (реактив Майера) | К2[HgI3] | Белый или светло-желтый |
| Раствор йодида кадмия в йодиде калия (реактив Марме) | К2[CdI4] | Белый или светло-желтый |
| Фосфорновольфрамовая кислота (реактив Шейблера) | H3PO4-12WO3-2H2O | Белый |
| Фосфорномолибденовая кислота (реактив Зонненштейна) | H3PO4-12MoO3-2H2O | Бурый или светло-желтый |
| Кремневольфрамовая кислота (реактив Бертрана) | SiO2-12WO3-2H2O | Белый |
| Хлорная ртуть (сулема) | HgCl2 | Белый |
| Платинохлористоводородная кислота | H2[PtCl6] | Белый |
| Золотохлористоводородная кислота | H[AuCl4]-4H2O | Желтый |

Осадительные реакции нередко используют для испытания под­лин­ности препаратов алкалоидов.

При выполнении этих реакций выпадают аморфные или крис-тал­ли­ческие осадки. Последние нередко имеют характерную температуру плавления, которая также может быть использована для идентификации алкалоида.

Чувствительность реактивов различна. Наименее чувствительна пик­ри­новая кислота, наиболее чувствительны фосфорновольфрамовая, фос­фор­но­мо­либденовая и кремневольфрамовая кислоты.

При установлении подлинности препаратов ГФ X рекомендует выполнять реакции на анионы связанных кислот. Хлорид-ион в препаратах морфина и этилморфина открывают реакцией с раствором нитрата серебра. Фосфат-ион в кодеи­не фосфате обнаруживают с помощью того же реактива по выделению желтого осадка фосфата серебра:

 Н­­3РО4 + 3AgNО3 → Ag3PО4 + 3HNО3

Общим испытанием по ГФ X на препараты солей алкалоидов и их аналогов является реакция осаждения оснований из растворов при прибавлении раствора аммиака (морфина гидрохлорид) или раствора гидроксида натрия (кодеина фос­фат). Выделенные основания имеют характерную температуру плавления.

Основание морфина от других препаратов этой группы отличается тем, что растворяется в избытке гидроксида натрия ввиду наличия в молекуле фенольного гидроксила. Эта особенность химической структуры морфина позволила разрабо­тать для него и ряд других отличительных реакций.

Так, при взаимодействии с диазосоединениями он образует азокрасители, например, с диазотированной сульфаниловой кислотой:

 

Подобно фенолам морфин легко окисляется. Он восстанавливает свободный иод из иодатов, а под действием раствора гексацианоферрата (III) калия в кислой среде морфин окисляется в оксидиморфин:

 

 

При последующем добавлении к реакционной смеси раствора хлорида желе­за (III) происходит образование берлинской лазури – гексацианоферрата (II)же­леза (III) калия, в результате чего появляется синее окрашивание:

 K4[Fe(CN)6] + FeCl3 → KFe[Fe(CN)6] ↓ + ЗКС1

Кодеин ввиду отсутствия фенольного гидроксила этой реакции не дает.

Морфин в отличие от препаратов кодеина дает положительную ре­ак­цию на фенольный гидроксил [синее окрашивание при взаимодействии с раст­вором хло­рида железа (III)].

ГФ X рекомендует отличать эти препараты ре­­акцией с раство­ром формальдегида в серной кислоте. В присутствии мор­фина возникает пурпур­ное окрашивание, быстро переходящее в фиолетовое, а кодеин сразу же образует сине-фиолетовое окрашивание, усиливающееся при стоянии.

Для идентификации производных морфинана используют реакцию об­ра­зова­ния апоморфина, происходящую в результате воздействия на морфин, кодеин, этилморфин концентрированных серной или соляной кислот:

 

 

 

 апоморфин

Смесь концентрированных азотной и серной кислот окисляет морфин до апомор­фина, который затем под действием азотной кислоты приобретает интенсивное красное окрашивание.

Кодеин образует апоморфин под действием концентриро­ванной серной кислоты; от капли раствора хлорида железа (III) раствор приобре­тает синее окрашивание за счет фенольного гидроксила апоморфина, а при по­следующем добавлении азотной кислоты появляется красное окрашивание, как и у морфина.

Этилморфина гидрохлорид, сходный по химической структуре с ко­де­и­ном, дает в этих условиях совершенно аналогичную реакцию, рекомендуе­мую ГФ X для испытания подлинности.

Под действием концентрированной азотной кислоты морфин при­об­ретает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое. Кодеин и этил­мор­фи­на гидро­хлорид в этих условиях окрашивается в неизменяющийся оран­же­вый цвет.

Характерную реакцию морфин дает с раствором молибдата аммония в кон­центрированной серной кислоте (фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а затем в зеленое).

Этилморфина гидрохлорид при нагревании с концентрированной серной кислотой в при­сутствии ионов железа (III) приобретает зеленое окрашивание, переходящее в фиолетово-синее, а затем от добавления капли азотной кислоты — в красное.

 Морфина гидрохлорид с раствором пероксида водорода в присутствии аммиака и 1 капли сульфата меди приобретает постепенно исчезающее красное окрашивание. Кодеин и его фосфат с раствором селе­нистой кислоты в серной кислоте приобретают зеленое окрашивание, переходящее в синее, а затем в темное желто-зеленое.

Восстановительные свойства морфина гидрохлорида проявляются при взаимодействии с раствором йодата калия. Пос­ле добавления разведенной серной кислоты и хлороформа слой последнего приобретает розово-фиолетовый цвет за счет образовавшегося йода.

При растирании в фарфоровой чашке равных количеств производного морфинана и арсената калия в присутствии не­скольких капель кон­цент­ри­рованной серной кислоты после осторожного нагревания в присутствии морфина появляется темно-зеленое окрашивание, а кодеина и этилморфина — синее. Папаверин в этих условиях приобретает винно-красную окраску. Если растереть небольшое количество морфина или кодеина с сахарозой и осторожно нагреть в присутствии кон­центрированной серной кислоты, то появляется красное окрашивание.

Используют для идентификации также специальные реактивы на алкалоиды. Производные морфинана дают положи­тельную реакцию с реактивом Марки (раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте). Наблюдается пур­пурное окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое. Однако механизм этой реакции различен.

В случае морфина, со­держащего в молекуле свободный фенольный гидроксид, возникает вначале пурпурное окрашивание (продукт окисления серной кислотой), которое быстро переходит в сине-фиолетовое, поскольку образуется ауриновый краситель. В случае ко­деина и этилморфина вначале происходит гидролиз метоксильной (этоксильной) группы, а затем реакция образования ауринового красителя (фиолетовое окрашивание).

Под действием концентрированной азотной кислоты морфин приобретает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое. Кодеин и этилморфина гидрохлорид в этих условиях окрашиваются в неизменяющийся оранжевый цвет. Харак­терную реакцию морфин дает с раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте (фиолетовое окра­шивание, переходящее в синее, а затем в зеленое).

Идентифицировать рассматриваемую группу алкалоидов и их синтетических аналогов можно и на основе использова­ния осадительных (общеалкалоидных) реактивов.

Общим испытанием на соли алкалоидов и их аналогов является реакция осаждения оснований из растворов при при­бавлении аммиака (морфина гидрохлорид) или раствора гидроксида натрия (кодеина фосфат). Выделенные основания имеют характерную температуру плавления. Основание морфина от других лекарственных веществ этой группы отлича­ется тем, что растворяется в избытке гидроксида натрия ввиду наличия в молекуле фенольного гидроксила. Эта особен­ность химической структуры морфина позволила разработать для него и ряд других отличительных реакций.

Этилморфина гидрохлорид в отличие от морфина и кодеина дает реакцию образования йодоформа после гидролиза этоксильной группы и взаимодействия образовавшегося этанола с йодом в щелочной среде.

При нагревании до кипения нескольких крупинок этилморфина гидрохлорида и кристаллов йода в 5 каплях 10%-ного раствора гидроксида натрия появляется характерный запах йодоформа.

Используют также капельную реакцию на фосфаты, связанные с органическим основанием (кодеина фосфат). Если к капле его раствора, нанесенного на фильтровальную бумагу, прибавить по одной капле раствора молибдата аммония, бензидина и насыщенного раствора ацетата натрия, то пятно приобретает синее окрашивание.

При проведении испытаний на чистоту устанавливают допустимое содержание примесей других опийных алкалоидов, используя для этого различные методы.

В морфина гидрохлориде примесь посторонних алкалоидов (оснований) опреде­ляют в хлороформном извлечении методом нейтрализации и методом ТСХ на пластинках Силуфол или Сорбфил, сравни­вая с ГСО морфина и кодеина (не более 0,6%).

В этилморфина гидрохлориде определяют примесь морфина и других ал­калоидов (наркотин, тебаин, нарцеин) с помощью цветных реакций.

Для количественного определения налтрексона гидрохлорида фармакопея США рекомендует метод ВЭЖХ с исполь­зованием стандартного образца налтрексона. Подвижной фазой служит система растворителей 1-октансульфонат натрия- ацетат натрия-триэтаноламин-метанол-ледяная уксусная кислота (до рН 6,5). Детектируют при длине волны 280 нм.

Во избежание окисления все указанные лекарственные вещества необходимо хранить в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в защищенном от света месте. Это тем более необходимо в связи с тем, что все они (за исключением налтрексона) способны терять кристаллизационную воду.

Для установления подлинности кодеина и налтрексона используют ИК-спектры в области 4000-400 см-1 (ФС).

Морфин и его производные имеют в УФ-области спектр поглощения, характерный для всех веществ данной группы.

Поэтому спектрофотометрию широко используют для идентификации и количественного определения в максимумах по­глощения морфина гидрохлорида (растворитель вода или 0,1 М раствор хлороводородной кислоты - при 285 нм, раство­ритель 0,1 М раствор гидроксида натрия - при 297 нм), кодеина (растворитель этанол - при 284 нм или 0,01 М раствор хлороводородной кислоты - при 285 нм), кодеина фосфата (растворитель этанол - при 284 нм и вода - при 285 нм), этилморфина (растворитель вода - при 285 нм и этанол - при 284 нм).

УФ-спектр налтрексона гидрохлорида сравнива­ют со стандартным образцом, максимум поглощения находится при 280 нм.

Идентифицировать препараты рассматриваемой группы алкалоидов и их синтетических аналогов можно и на основе использования других осадительн ы х (общеалкалоидных) реактивов.

При испытании доброкачественности, учитывая способы получения пре­пара­тов, обнаруживают в них примеси других алкалоидов опия, на­при­мер, в морфине. В кодеине, этилморфина гидрохлориде устанавливают от­сут­ствие примеси мор­фина (источника их получения).

Количественное определение морфина гидрохлорида, этилморфина гидро­хлорида и кодеина фосфата по ГФ X выполняют методом неводного титрования. Гидрохлориды (морфин и этилморфин) титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты после добавления ацетата ртути (II) и инди­катора - кристаллического фиолетового:





Кодеина фосфат титруют в среде безводной уксусной кислоты **0,1** н. раствором хлорной кислоты:

 

 

Содержание этих препаратов можно также определять методом нейтрализа­ции в водно-спиртовой среде (индикатор фенолфталеин) с до­бав­ле­нием хлорофор­ма.

Известны также способы обратного ар­ген­то­мет­ри­чес­кого определения морфина гидрохлорида (по хлорид-иону).

Кодеин представляет собой сильное основание (по сравнению с другими алкалоидами). Константа диссоциации водных растворов кодеина равна 9∙10-7. Это дает возможность титровать его в водно-спиртовом растворе до образования гидрохлорида (индикатор – метиловый красный):





Из физико-химических методов для количественного определения используют фотоколориметрию (на основе рассмотренных цветных реакций), ионообменную хроматографию, спектрофотометрию в ультрафиолетовой области, полярографию.

**Производные апорфина**

Из производных апорфина в медицинской практике применяют апоморфина гидрохлорид и глауцина гидро­хлорид. Алкалоид глауцин выделяют из травы мачка желтого (Glaucium flavum Grantz) семейства маковых - Papaveraceae.

Апоморфин (3,4-диоксиапорфин) - полусинтетическое вещество. Его получают, нагревая морфин с концентрирован­ной хлороводородной кис­ло­той в автоклаве при 140-150° С. Происходит расщепление фуранового цикла, образование производного дезоксиморфина и потеря молекулы воды, а затем превращение морфинового цикла в апорфиновый:

 

Гидрохлориды апоморфина и глауцина - кристаллические вещества. Изменение окраски кристаллов под действием света или кислорода воздуха обусловлено процессом окисления. Более активно окисляется апоморфин.

Апоморфина гидрохлорид трудно растворим в воде, а глауцина гидрохлорид - медленно растворим в ней с образова­нием слегка мутных растворов. В этаноле апоморфина гидрохлорид трудно растворим, глауцина гидрохлорид умеренно растворим. Оба практически нерастворимы в эфире. В хлороформе апоморфина гидрохлорид практически нерастворим, а глауцина гидрохлорид - растворим.

Установление подлинности основано на использовании реакций окис­ле­ния и осаждения, обусловленных химически­ми свойствами производных апор­фина. В качестве окислителя используют, например, азотную кислоту, от одной капли которой кристаллы апоморфина гидрохлорида окрашиваются в кроваво-красный цвет.

При действии 0,1 М раствором йо­да в присутствии эфира и 5%-ного раст­вора гидрокарбоната натрия водный слой раствора апоморфина гид­ро­хло­­рида при­обретает зеленое окрашивание, а эфирный — красно-фио­ле­то­вое.

Apomorphine Hydrochloride — апомор фина гидрохлорид

Белый, слегка сероватый или желтоватый кристаллический порошок без запаха. На воз­духе и на свету зеленеет.

Удельное вращение от -46 до -52' (1,5%-ный раствор в 0,02 М растворе хлороводо­родной кислоты)

Glaucine Hydrochloride — глауцина гидрохлорид

Мелкокристаллический по­рошок белого или светло-кремового цвета с сероватым или розоватым оттенком. Медленно изменяется под воздействием света с усиле­нием окраски. Гигроскопичен

Апоморфин дает положительную реакцию Витали-Морена (см. производные тропана). Его (0,02 мг) можно обнару­жить в присутствии морфина (10 мг), если смесь обработать раствором аммиака в присутствии хлороформа. Хлороформ­ный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

При действии раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте на кристаллы глауцина гидрохлорида появ­ляется интенсивное зеленое окрашивание, которое последовательно переходит в сине-зеленое, сиреневое, а затем в вишневое.

Для подтверждения подлинности глауцина гидрохлорида выполняют реакции с осадительными (общеалкалоидными) реактивами. При раст­во­ре­нии 0,002 г лекарственного препарата на часовом стекле в 3 каплях воды и добавлении 2 капель реактива Драгендорфа образуется оранжево-красный осадок. Водный раствор глауцина гидрохлорида образует с реакти­вом Майера белый осадок. Выделенное из раствора основание глауцина должно иметь температуру плавления 115-119"С. Оба лекарственных вещества дают положительные реакции на хлориды.

При испытании на чистоту в апоморфина гидрохлориде обнаруживают примесь продуктов окисления (извлекаются эфиром) и примесь источника получения - морфина (по положительной реакции с реактивом Майера).

Для испытания подлинности и количественного определения используют метод УФ-спектрофотометрии. Апоморфи­на гидрохлорид идеен­ти­фицируют по максимуму поглощения при 275 нм (растворитель 0,1 М раствор хлороводородной кислоты), а количественно определяют при длине волны 272 нм (растворитель вода или 0,01 М раствор хлороводородной кислоты). Глауцина гидрохлорид определяют при 300 нм (растворитель вода).

Фотометрическое определение глауцина вы­полняют, используя реакции с фосфорномолибденовой и азотной кислотами, а также с реактивом Марки.

Количественно определяют апоморфина гидрохлорид и глауцина гидрохлорид методом неводного титрования (инди­катор кристаллический фиолетовый), используя растворитель ледяную уксусную кислоту и титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты. Поскольку они оба представляют собой гидрохлориды, титрование выполняют в присутствии ацетата ртути (II). Титровать можно и без добавления ацетата ртути (II), но в таком случае в качестве растворителя используют смесь мура­вьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:10).

Количественное определение глауцина гидрохлорида может быть выполнено косвенным комплексонометрическим методом, основанным на осаждении глауцина раствором йодида кадмия в йодиде калия (реактив Марме). Избыток реак­тива оттитровывают раствором трилона Б с использованием индикатора кислотного хром темно-синего. Относительная погрешность определения около 1,5%,

**Синтетические производные пиперидина и циклогексана**

Решение проблемы получения синтетических аналогов морфина, не вызывающих побочных эффектов, в частности пристрастия, осуществлялось среди различных групп органических соединений, в том числе производных пиперидина и циклогексана.

В результате проведения широких химических и фармакологических исследований было установлено, что ряд синтези­рованных соединений обладает анальгетической активностью, у других она отсутствовала. Весьма перспективными ока­зались производные пиперидина с общей формулой (II). Идея создания эффективных анальгезирующих средств в этой группе родилась в результате исследования химического строения фенантренизохинолиновой структуры морфина и дру­гих алкалоидов, содержащихся в опии. Общая формула анальгезирующих средств, производных пиперидина (II), может быть рассмотрена как синтетический аналог фенил-М-метилпиперидиновой части молекулы морфина. Это особенно на­глядно, если несколько видоизменить написание формулы морфина (I):





Высокоактивным (но не лишенным всех отрицательных эффектов морфина) среди производных (II) оказался тримепиридина гидрохлорид (промедол). Очень близок к нему по химической структуре и действию фснтанил, а так­же трамадол, отличающиеся наличием в молекуле ядра циклогексана вместо пиперидина. Лоперамида гидрохло­рид, являющийся производным пиперидина (близким по структуре ктримепиридину), и тригексифенидила гидро­хлорид, содержащий в молекуле пиперидиновый цикл и циклогексановое ядро, анальгезирующего действия не проявля­ют. Лоперамида гидрохлорид — активное аптидиарейное средство.

Указанные лекарственные вещества являются производными 4-оксипиперидина (пиперидола) (III), 4-ами­нопиперидина (IV) и циклогексанола (V). Производные фенилциклогексилпропанола-1 (VI) оказались эффективными средствами для лечения паркинсонизма.





ОН

Синтез аналогов морфина в ряду производных пиперидола был осуществлен И Н Назаровым с сотр. Тримепиридина гидрохлорид получают из метилвинилаллилкетона по схеме



СН,

метилвинилаллил- кетон

1,2,5-триметил- 4-пиперидон



Фентанил синтезируют восстановлением имина, получаемого конденсацией анилина с N-фенилэтил-у-пиперидоном и последующим действием на него пропионовым ангидридом.



N



N-фенилэтил-у-пиперидон

фентанил

Источником получения тригексифенидила гидрохлорида служит пиперидин, который конденсируют с формальдеги­дом и ацетофеноном. Затем на полученный (З-пиперидинопропиофенон действуют литийциклогексаном (в присутствии хлороводородной кислоты):





тригексифенидила гидрохлорид

Химическая структура

Описание

63.4. Синтетические производные пиперидина и циклогексана

Trimeperidine Hydrochloride - тримепиридина гидрохлорид (Промедол)

Белый кристаллический по­рошок без запаха или со сла­бым запахом

1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид

Phentanyl — фентанил

Белый кристаллический по­рошок. Т. пл. 82-86'С



-(2-фенилэтил)-4-[(1Ч-пропионил)-фениламино]пиперидин

Loperamide Hydrochloride - лоперамида гидрохлорид (Имодиум)

Белый или желтоватый поро­шок. Т. пл. 225'С (с разложе­нием).



4-(4-хлорфенил)-4-окси-Л',Л'-диметил-а,а-дифенил-1-пиперидин-бутанамида гидрохлорид



Trihexyphenidil Hydrochloride — тригексифенидила гидрохлорид (Циклодол)

Белый мелкокристалличес­кий порошок без запаха. Т. пл. 249,5°С (с разложени­ем).

HCI 1-фенил-1-циклогексил-3-(Л'-пиперидино)-пропанола-1гидрохлорид

Tramadol Hydrochloride ~ трамадола гидрохлорид (Трамал)

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелко­кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 180-183'С



HCI

(±)-транс-2-[(диметиламино)метил]-1-(л<-метоксифенил)циклогексанола гидро­хлорид

Рассматриваемые лекарственные вещества представляют собой белые или с желтоватым оттенком кристаллические по­рошки (табл. 63.4). Тримепиридина гидрохлорид и трамадола гилрохлорид легко растворимы в воде. Лоперамида гидро­хлорид и тригексифенидила гидрохлорид мало растворимы, а фентанил практически нерастворим в воде. В метаноле, эта­ноле, хлороформе все они растворимы или легко растворимы. Тримепиридина гидрохлорид и тригексифенидила гидро­хлорид практически нерастворимы в эфире.

Подлинность производных пиперидина и циклогексана устанавливают методами ИК- и УФ-спектрофотометрии. ИК-спектры снимают после прессования в таблетках с бромидом калия в области 4000-400 см­-1 и сравнивают со спектра­ми, приложенными к ФС, или со спектром стандартного образца, снятым в тех же условиях.

Водный раствор тримепиридина гидрохлорида характеризуется в области 250-280 нм наличием максимума светопогло­щения при 255 нм, а раствор в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты — трех максимумов при 251, 257 и 262 нм.

Очень сходен с ним УФ-спектр фентанила в 0,03%-ном растворе лимонной кислоты — он должен иметь два максимума погло­щения при 251 и 257 нм, перегиб при 262 нм. Водный раствор трамадола имеет максимум поглощения при 272 нм и пле­чо в области от 276 до 279 нм. Раствор тригексифенидила гидрохлорида в этаноле характеризуется наличием максимума поглощения при 257 нм, а в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в области 240-280 нм имеет максимумы поглоще­ния при 251, 257, 263 нм и минимумы поглощения при 253 и 261 нм. УФ-спектр лоперамида гидрохлорида в области 250-300 нм должен быть идентичным стандартному образцу. Раствор лоперамида гидрохлорида в смеси изопропанола и хлороводородной кислоты имеет максимумы поглощения при длинах волн 253, 259, 265 и 273 нм.

Для испытания подлинности используются также цветные и осадительные реакции, основанные на наличии в молеку­лах третичного атома азота, хлороводородной кислоты, связанной с органическим основанием, и восстановительных свойств. Гидрохлориды органических оснований должны давать положительную реакцию на хлорид-ионы. Тримепириди­на гидрохлорид и другие соли органических оснований могут быть идентифицированы с помощью осадительных (обще­алкалоидных) реактивов. Тримепиридина гидрохлорид и тригексифенидила гидрохлорид в водных растворах под действи­ем насыщенного раствора пикриновой кислоты образуют желтые осадки пикратов, с реактивом Майера — белые осадки, а с реактивом Фреде — розово-красные (при нагревании).

Для установления подлинности тримепиридина гидрохлорида используют цветную реакцию с раствором формальдеги­да в концентрированной серной кислоте. При осторожном добавлении этого реактива к раствору лекарственного вещес­тва в хлороформе на границе слоев жидкостей появляется кольцо красного цвета. Если вместо раствора формальдегида взять 2%-ный раствор гексаметилентетрамина, то он приобретает красное окрашивание. Появление окраски обусловлено окислительной конденсацией:



При добавлении к нескольким крупинкам тримепиридина гидрохлорида 3-4 капель 1%-ного раствора кобальтинитрита натрия в концентрированной серной кислоте появляется вишневое окрашивание. Если в тех же условиях использовать раствор ванадата аммония в концентрированной серной кислоте, то появляется зеленое окрашивание.

Из раствора тригексифенидила гидрохлорида действием гидроксида натрия выделяют основание, извлекают его эфи­ром, который потом отгоняют. Затем устанавливают температуру плавления основания (114-116°С). Из водного раствора тригексифенидила гидрохлорида после прибавления 2%-ного раствора рейнеката аммония выпадает светло-розовый оса­док рейнеката тригексифенидила.

Фентанил дает цветную реакцию с 1%-ным раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде; при нагревании на во­дяной бане смесь приобретает красно-фиолетовое окрашивание (наличие третичного атома азота). Хлороформное извле­чение из фентанила при рН 5 (в присутствии метилового оранжевого) после добавления 5 мл 1 М раствора хлороводород­ной кислоты дает красноватое окрашивание. Установлено, что в интервале рН 1,5-7,0 фентанил образует ионный ассоци- ат фентанил-метиловый оранжевый, экстрагируемый хлороформом. На этой основе разработана методика экстракцион- но-фотометрического определения фентанила в 0,005%-ном растворе.

Трамадол при растворении в концентрированной серной кислоте приобретает ярко-желтое окрашивание.

Для идентификации тригексифенидила гидрохлорида использован метод ГЖХ. Качественную оценку проводят по зна­чениям относительных объемов удерживания и логарифмических индексов удерживания Ковача. В качестве стандартных образцов используют анестезин и эфедрина гидрохлорид.

Наличие посторонних примесей устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол 20 и методом ВЭЖХ, а содержа­ние остаточных растворителей определяют методом ГЖХ. В тримепиридина гидрохлориде допускается посторонних при­месей не более 0,5%, устанавливаемых на пластинках «Сорбфил ПТСХ ВЭУФ» путем сравнения со свидетелем. В трама- доле методом ВЭЖХ устанавливают содержание примеси цмс-изомера (не более 0,3%).

Примесь (З-пиперидина пропиофенона (промежуточный продукт синтеза) в тригексифенидила гидрохлориде определяют спектрофотометрическим мето­дом при длине волны 247 нм (растворитель смесь воды и хлороводородной кислоты); оптическая плотность 0,1%-ного раствора не должна превышать 0,5.

Количественное определение производных пиперидина и циклогексана выполняют методом неводного титрования. Тримепиридина и лоперамида гидрохлориды определяют подобно другим гидрохлоридам органических оснований, ис­пользуя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту в присутствии ацетата ртути (II). Растворителем при опреде­лении фентанила служит уксусный ангидрид. Трамадол и тригексифенидила гидрохлорид определяют в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:2). Индикатором во всех случаях является кристаллический фиолетовый, титрантом - хлорная кислота (ОД моль/л).

Лоперамида гидрохлорид (по МФ) определяют с индикатором 1 -нафтолбензеином. Коли­чественное определение лоперамида гидрохлорида выполняют также в водной среде методом нейтрализации с потенцио­метрическим установлением конечной точки титрования. Обратным аргентометрическим и йодометрическим методом, основанным на осаждении полийодида, может быть определен тримепиридина гидрохлорид. Для его определения в ле­карственных формах рекомендована спектрофотометрическая (255 нм) и унифицированная экстракционно-фотометри- ческая методика с использованием реактива метилового оранжевого (C.H. Степанюк). Тригексифенидила гидрохлорид количественно определяют методом фотометрического титрования, используя в качестве титранта вольфрамат натрия в кислой среде.

Хранят тримепиридина гидрохлорид, тригексифенидила гидрохлорид и фентанил по списку А, по правилам (РД 64-008-87), установленным для наркотических анальгетиков.

Лоперамида гидрохлорид и трамадол хранят по спис­ку Б. Все указанные лекарственные вещества сохраняют в хорошо укупоренных банках, в сухом, защищенном от света ме­сте, при комнатной температуре. Работу с фентанилом следует проводить в изолированных помещениях под тягой, в ре­зиновых перчатках. По окончании работы руки следует вымыть сначала подкисленной водой, затем водой.

Тримепиридина гидрохлорид применяют в качестве анальгезирующего (наркотического) средства как заменитель мор­фина внутрь по 0,025-0,05 г или подкожно по 1 мл 1-2%-ного раствора. Он хорошо переносим, но при длительном приме­нении возможно привыкание (подобное морфинизму), поэтому отнесен к списку А. Фентанил оказывает сильное, но ко­роткое анальгезирующее действие. Назначают его для снятия острых болей и для подготовки к наркозу. Вводят внутримы­шечно и внутривенно по 1-3 мл 0,005%-ного раствора фентанила цитрата. Трамадол дает сильный и быстрый анальгети- ческий эффект (3-5 часов), не угнетает дыхательный центр, оказывает противокащлевое и седативное действие. Применя­ют в виде капсул по 0,05 г, суппозиториев по 0,1 г, а трамадола гидрохлорид - в виде растворов для инъекций по 1 мл (0,05 г) и 2 мл (0,1 г).

Лоперамида гидрохлорид, проявляющий антидиарейный эффект, применяют при острых и хронических поносах раз­личного генеза в виде таблеток и капсул по 0,002 г или 0,002%-ного раствора для приема внутрь. Тригексифенидила гид­рохлорид - холинолитическое средство. Его применяют для лечения паркинсонизма, болезни Паркинсона, при спасти­ческих параличах в виде таблеток по 0,001 и 0,002 г.