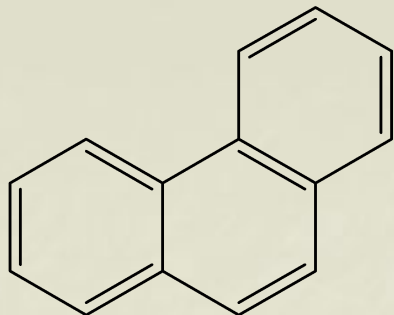
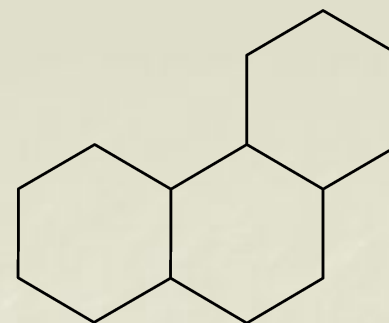


# ЛЕКЦИЯ 3

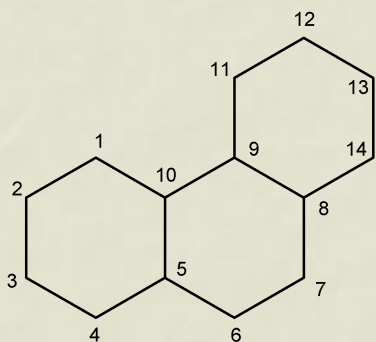
## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОПЕНТАНПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА



**Фенантрен** - ароматическая конденсированная система, содержащая три бензольных ядра



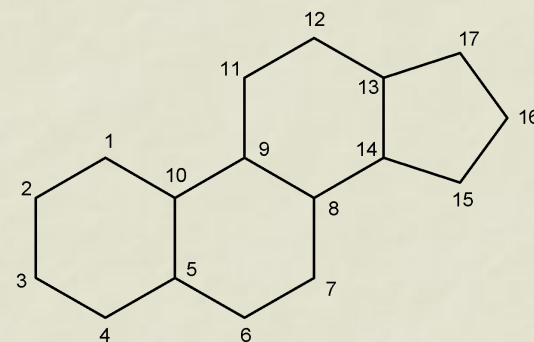
**Пергидрофенантрен** - полностью гидрированная форма фенантрена, ароматические свойства отсутствуют



+



конденсация

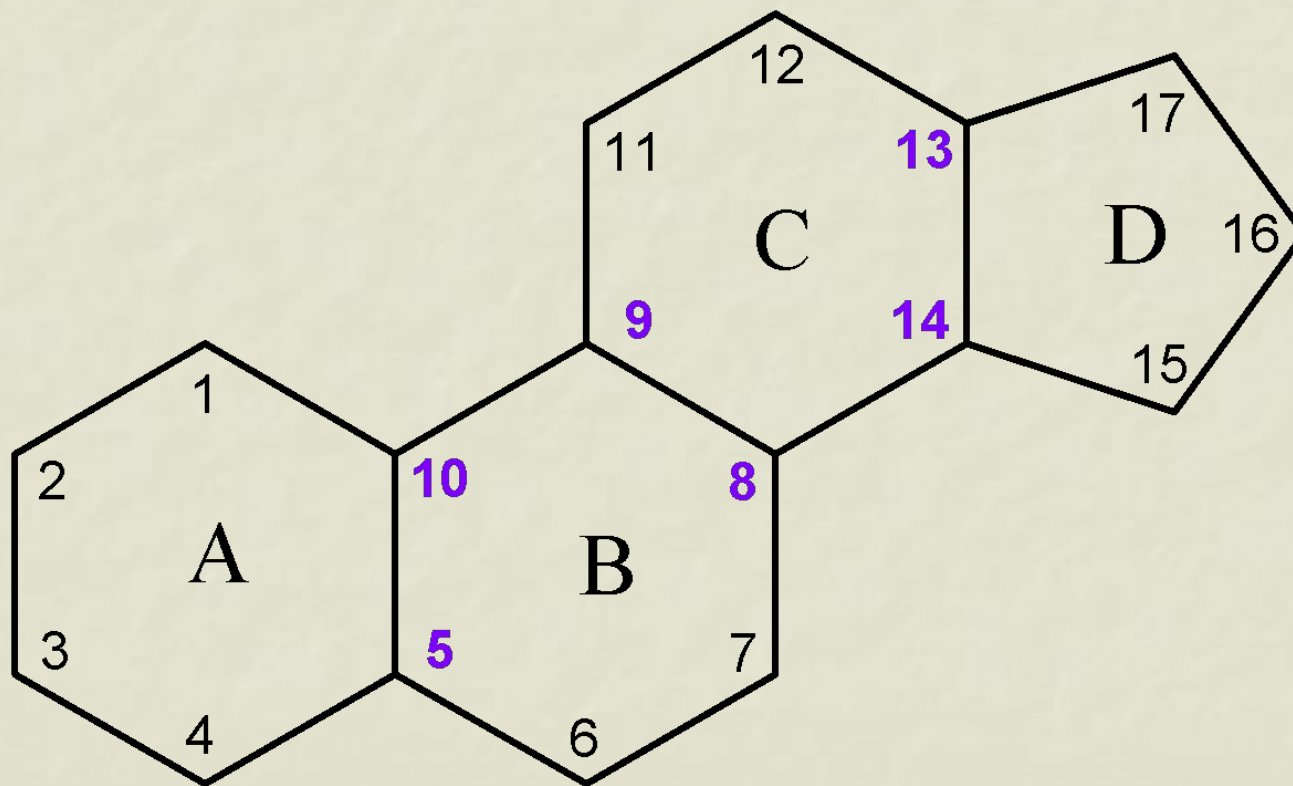


**Пергидрофенантрен**

**Циклопентан**

**Циклопентанпергидрофенантрен (ЦППФ)**

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



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

# Классификация ЛС – производных ЦППФ

**1. Кардиостероиды (сердечные гликозиды)**

**2. Витамины группы D (кальциферолы)**

**3. Стероидные гормоны:**

Кортикостероиды

Андрогены

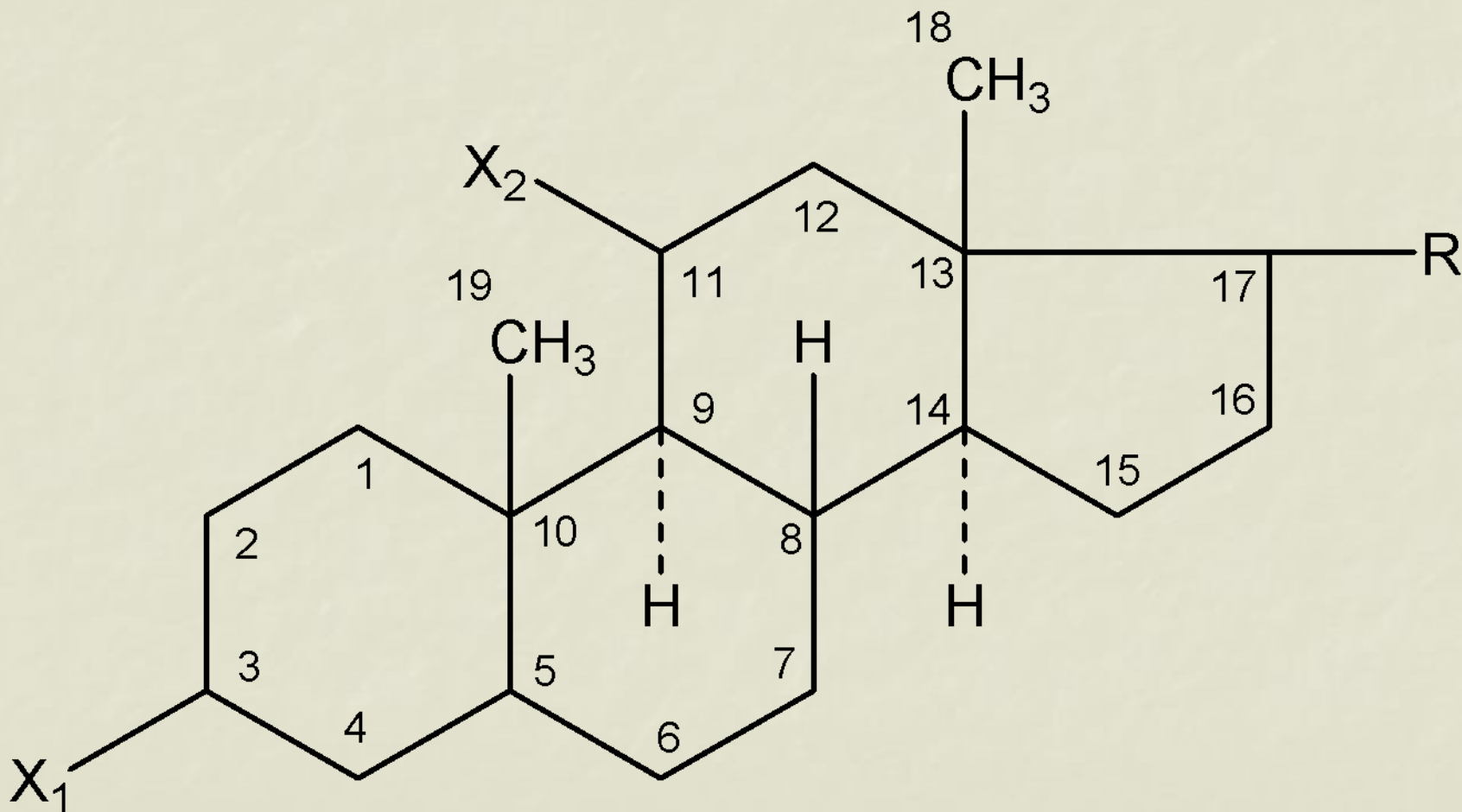
Эстрогены

Гестагены

Анаболические стероиды

# СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

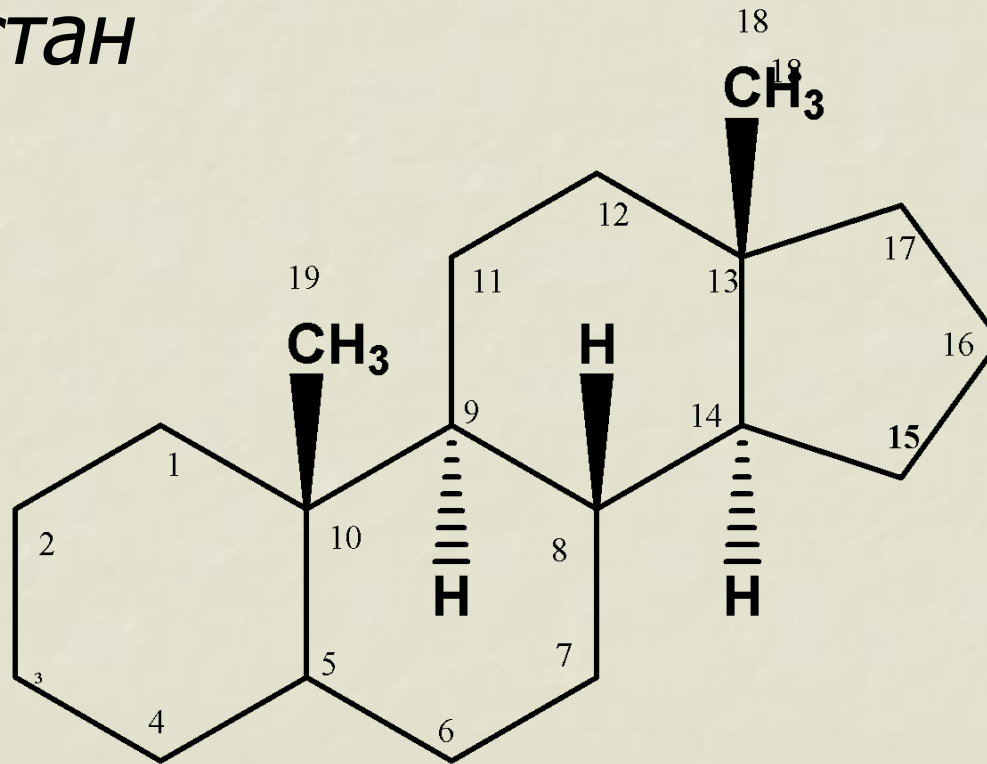
Общая формула стероидных гормонов может быть представлена следующим образом:



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

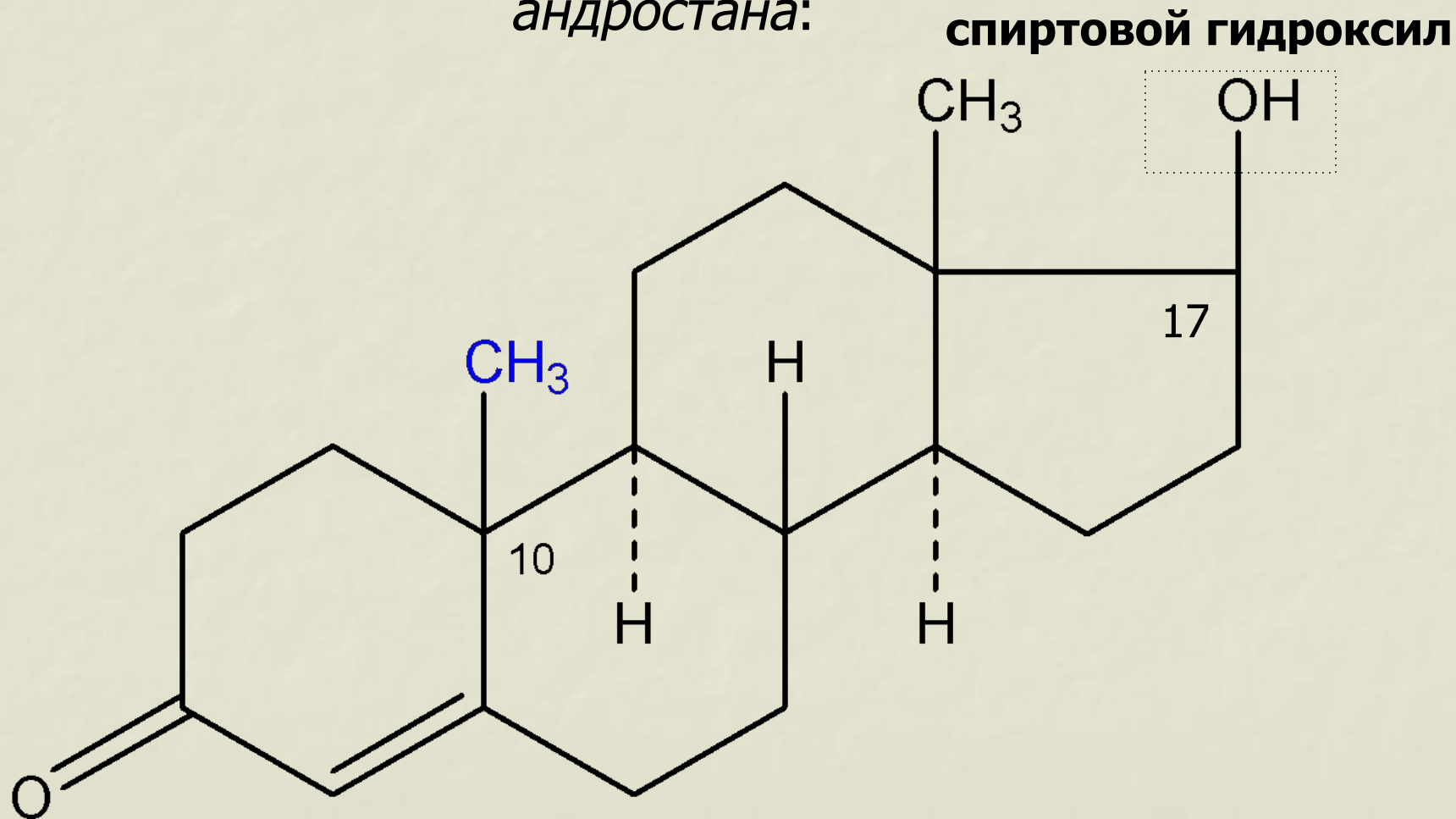
# Андрогены и их полусинтетические аналоги, синтетические анаболические стероиды

- *андростан*



# Андрогены и их полусинтетические аналоги, синтетические анаболические стероиды

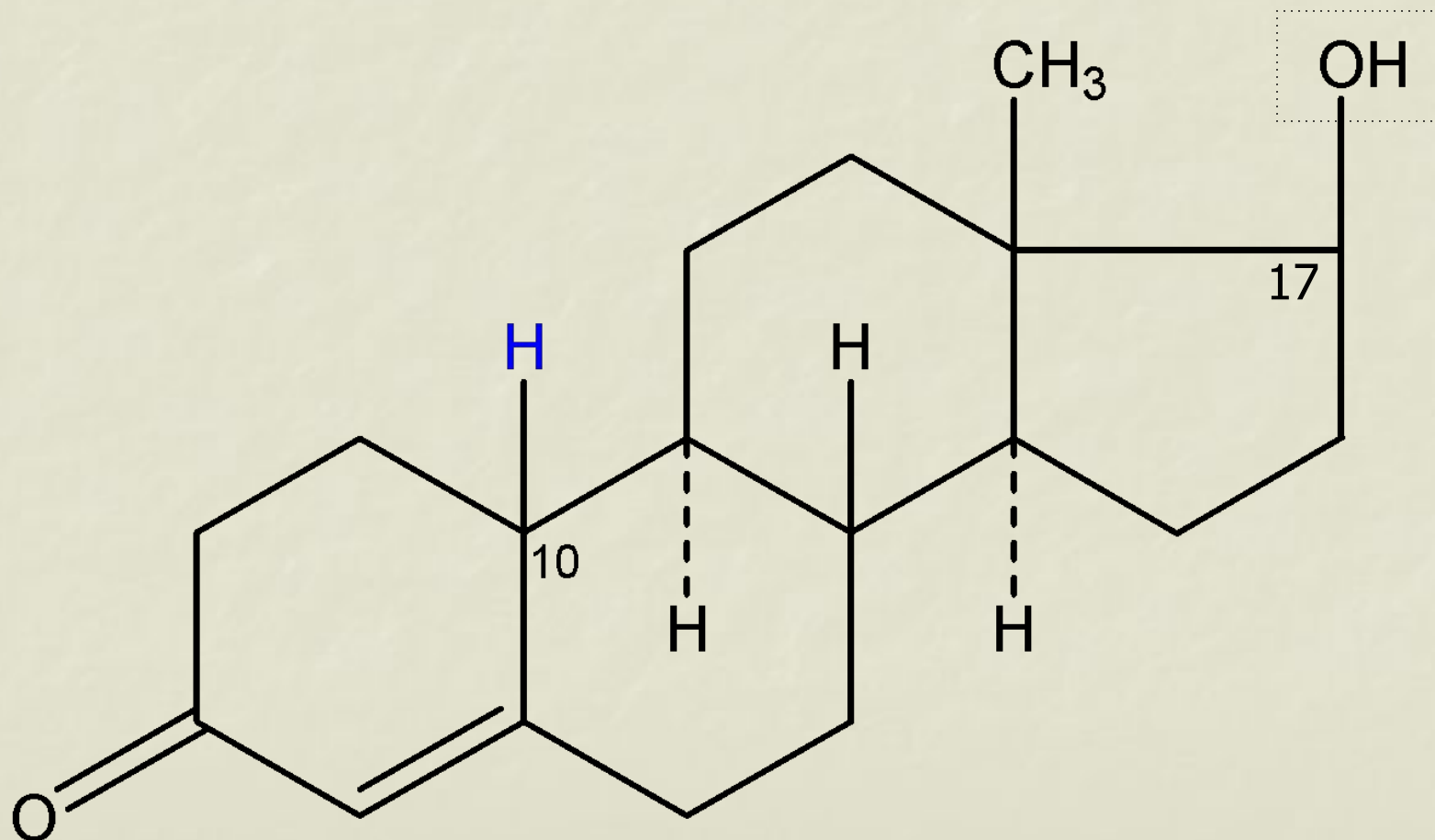
Структурной основой андрогенов является производное  
*андростана*:



**тестостерон**

Структурной основой анаболических стероидов является производное *андростана*:

**спиртовой гидроксил**



**19-нортестостерон**



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

### **Основные физиологические эффекты:**

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

### **Основные патологические эффекты (недостаток):**

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

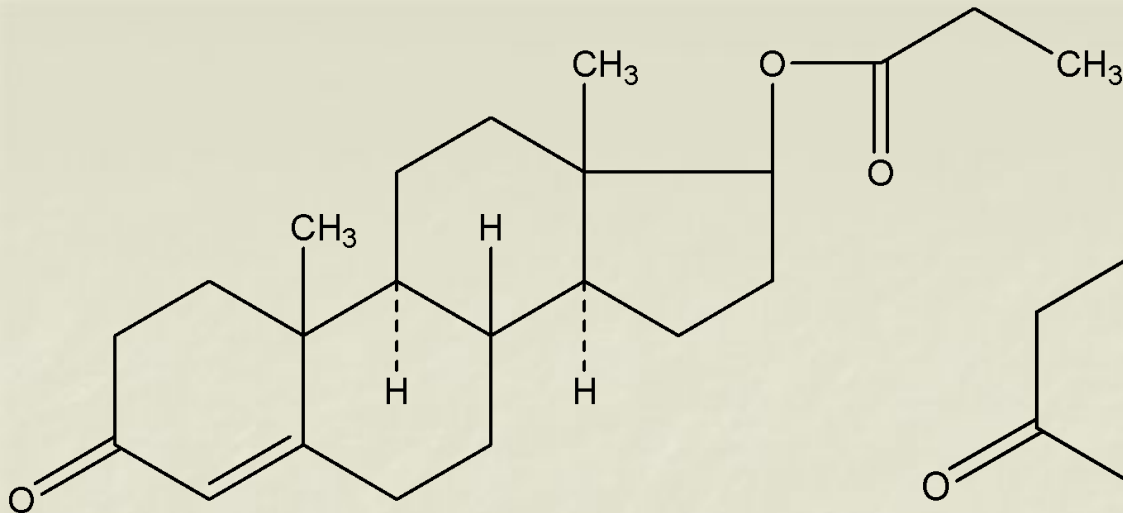
**Лекарственные субстанции андрогенов и анаболических стероидов представляют собой *белые кристаллические вещества с кремовым оттенком. Они практически не растворимы в воде, легко растворимы в спирте, растворимы в хлороформе и эфире.***

## **Андрогены:**

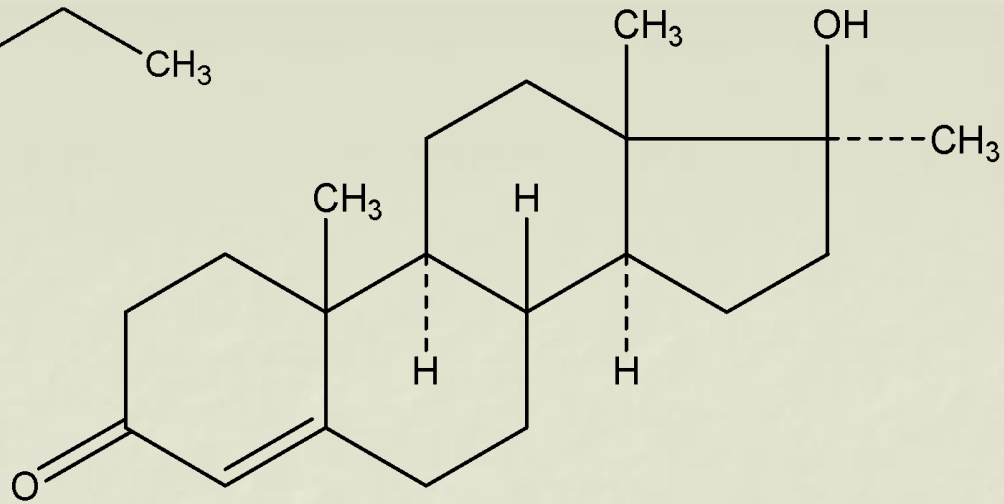
- Тестостерона пропионат
- Метилтестостерон
- Метандриол (нет в ЕФ 6.0)
- Метандиенон (нет в ЕФ 6.0)

## **Анаболические стероиды:**

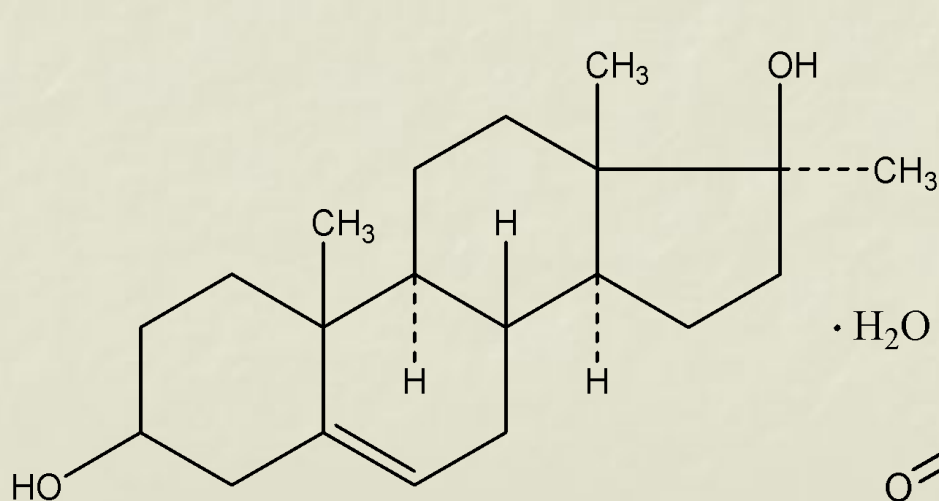
- Ретаболил (нандролона деканоат)
- Феноболин (нандролона фенилпропионат)



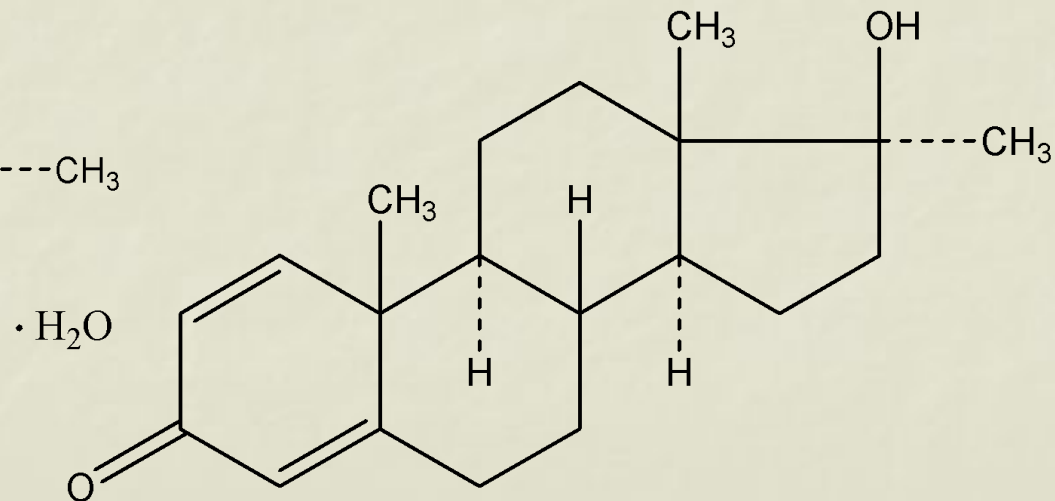
**Тестостерона пропионат**



**Метилтестостерон**

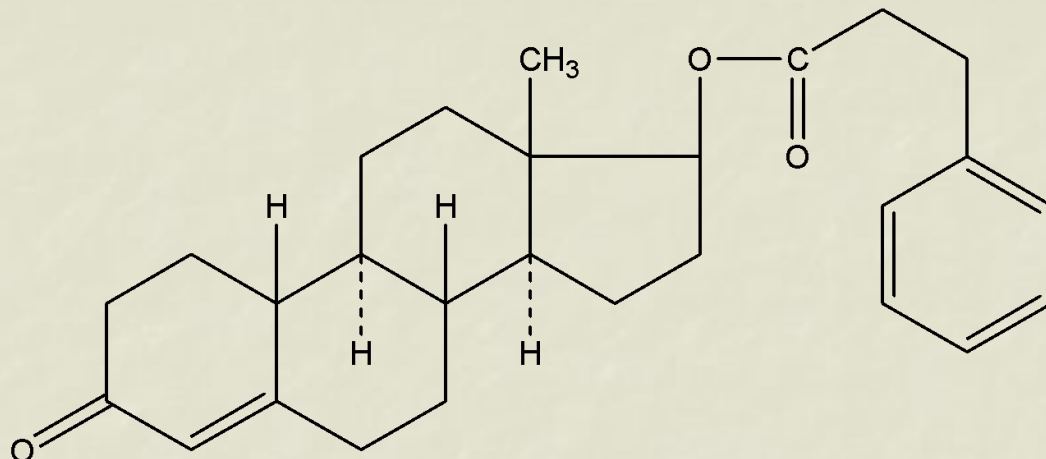


**Метандриол  
(Метиландростендиол)**

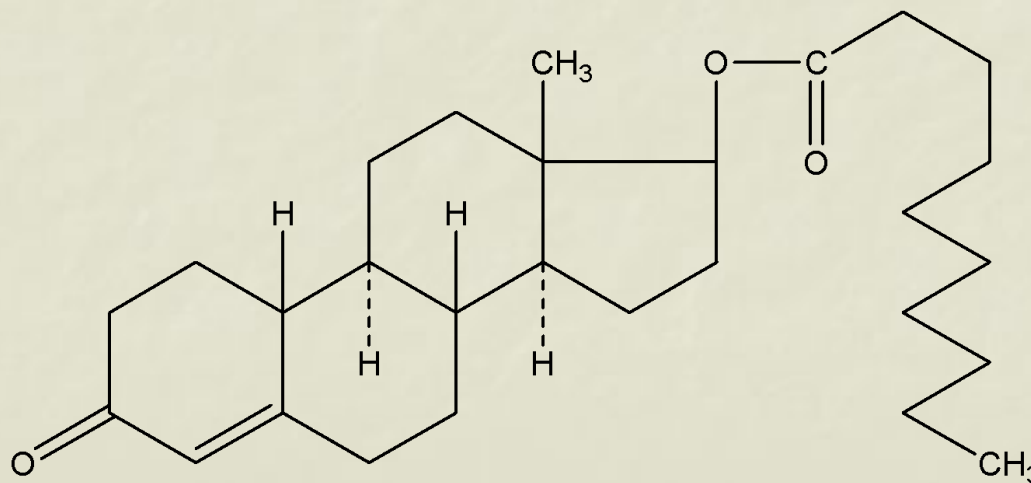


**Метандиенон  
(Метандростенолон)**

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



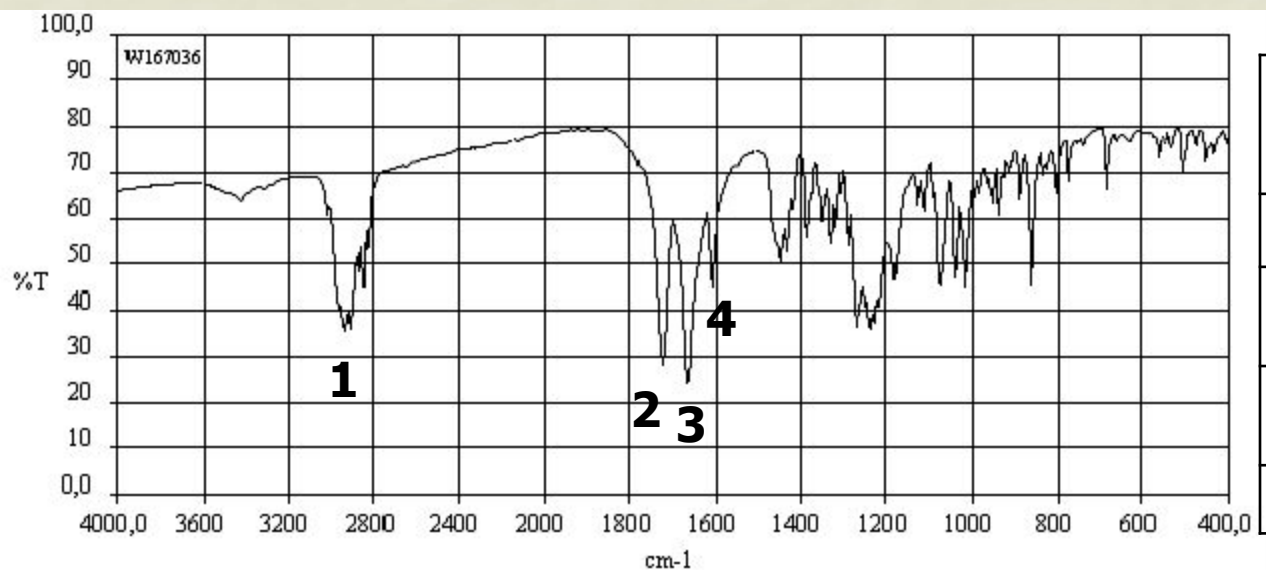
**Нандролонa фенилпропионат (Феноболин)**



**Нандролонa деканоат (Ретаболил)**

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

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



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

**ИК-спектр тестостерона пропионата**

- **Поляриметрия:** определение удельного угла вращения

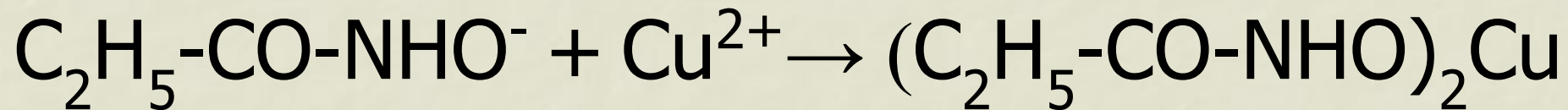
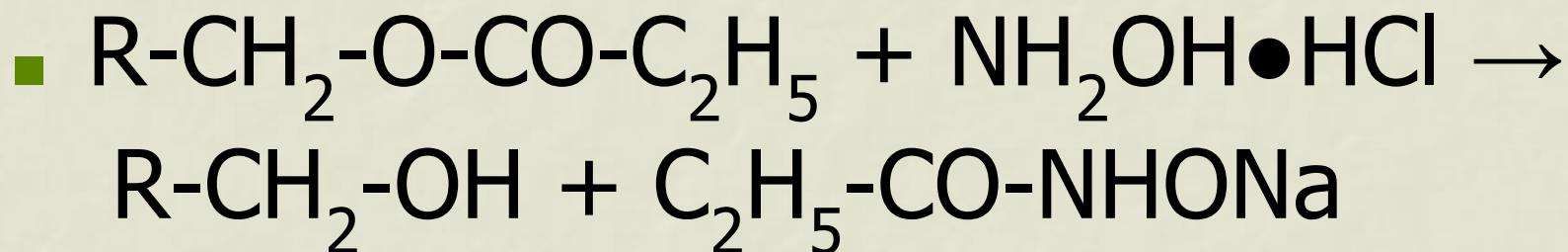
| Вещество                      | $[\alpha]_{20}^D, ^\circ$        |
|-------------------------------|----------------------------------|
| <b>Тестостерона пропионат</b> | <b>+84- +90 (1% в этаноле)</b>   |
| <b>Метилтестостерон</b>       | <b>+162- +168 (1% в этаноле)</b> |
| <b>Нандролона деканоат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

- **Определение  $T_{пл}$ :**

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

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

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



гидроксамат меди (зеленый)

# Оценка чистоты

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

Также проводится определение  
потери в массе при высушивании.



# Количественное определение

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

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

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

# Количественное определение

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

# Хранение

## По списку Б

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

**Для хранения анаболических стероидов требуются специальные условия:**

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

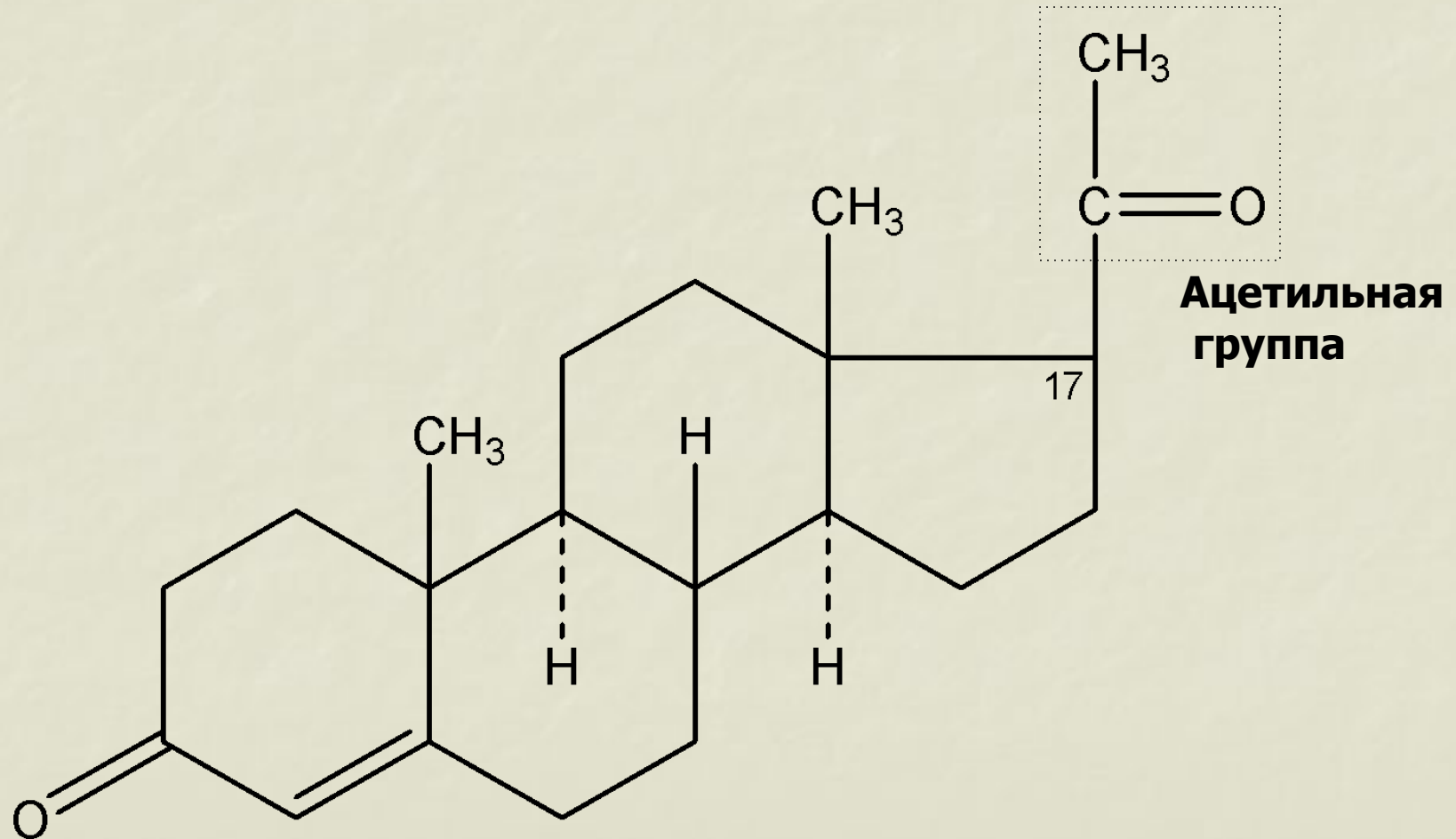
# Применение

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

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

# Гестагены и их полусинтетические аналоги

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



**прогестерон**

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

## **Основные физиологические эффекты:**

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

## **Основные патологические эффекты (недостаток):**

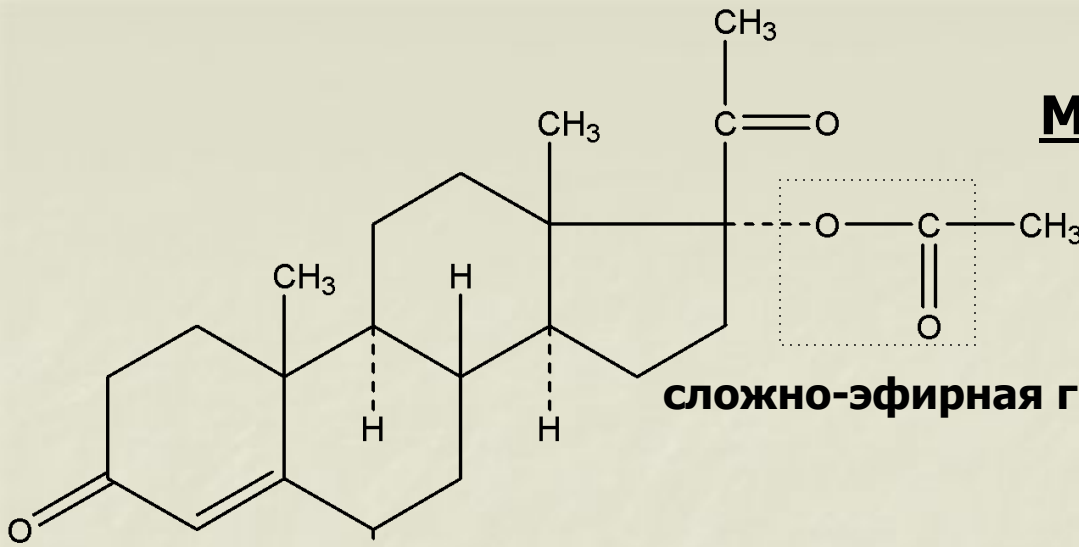
- бесплодие
- нарушение менструального цикла
- спонтанное прерывание беременности

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

## **Лекарственные вещества:**

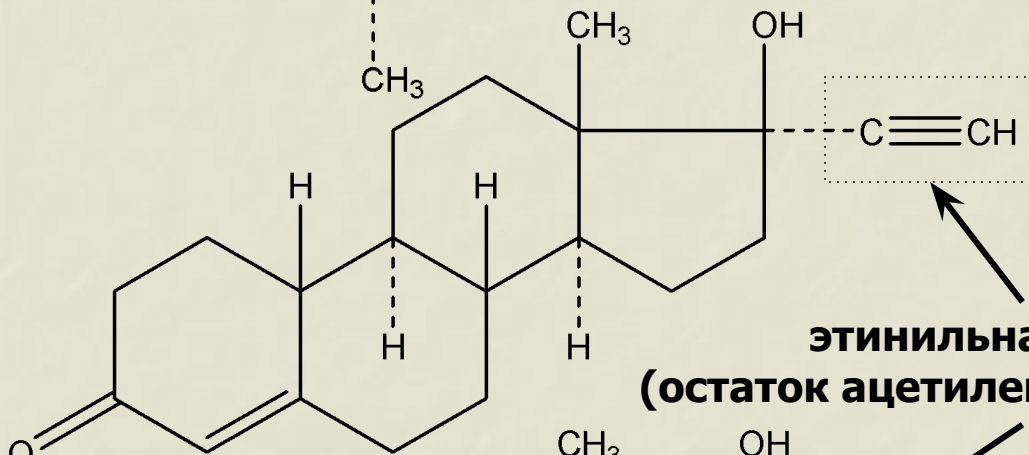
- **Прогестерон**
- **Норэтистерон (Норколут)**
- **Медроксипрогестерона ацетат**
- **Прегнин (Этистерон) (нет в ЕФ 6.0)**

**Медроксипрогестерона ацетат**  
**(Депо-Провера)**

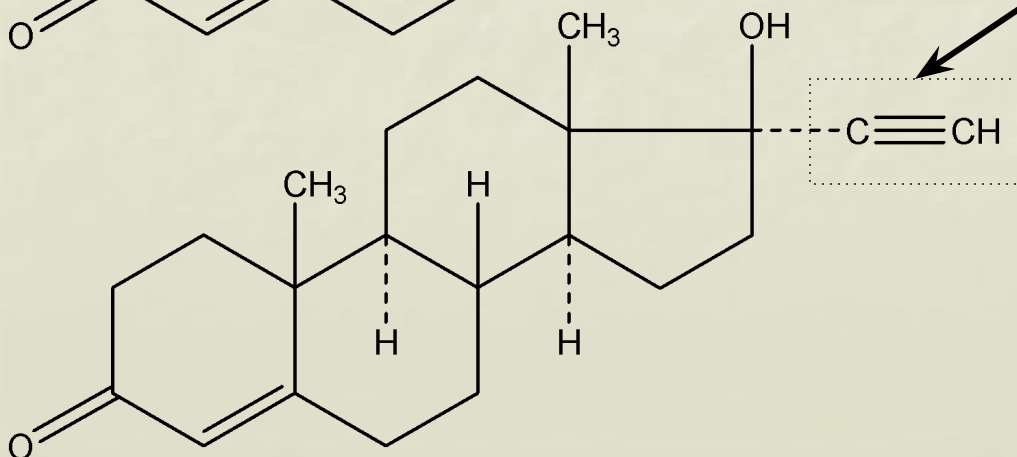


**сложно-эфирная группа**

**Норэтистерон (Норколут)**



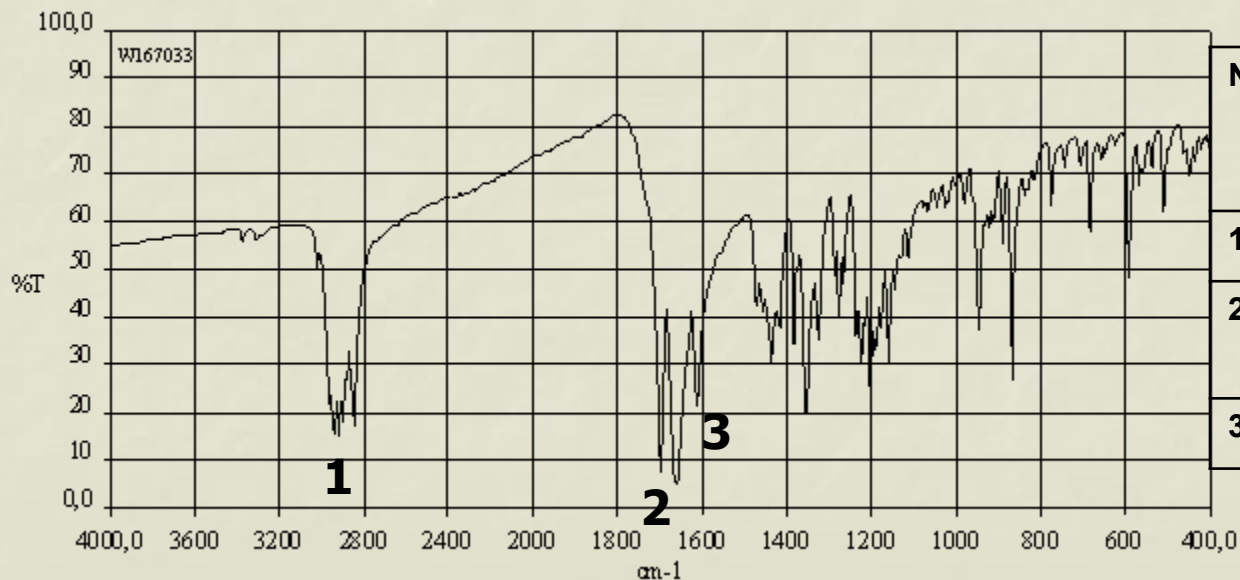
**этинильная группа  
(остаток ацетилена) – СН-кислота**



**Прегнин (Этистерон)**

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

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



| № | Функциональная группа       | Частотный диапазон, см <sup>-1</sup> |
|---|-----------------------------|--------------------------------------|
| 1 | -CH <sub>2</sub> - (алканы) | 2850 - 2950                          |
| 2 | =C=O (кетоны, альдегиды)    | 1700 - 1725                          |
| 3 | =CH- (алкены)               | 1500 - 1660                          |

**ИК-спектр прогестерона**



• **Поляриметрия:** определение удельного угла вращения

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

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

# Оценка чистоты

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

Также проводится определение  
потери в массе при высушивании.

# Количественное определение

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

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

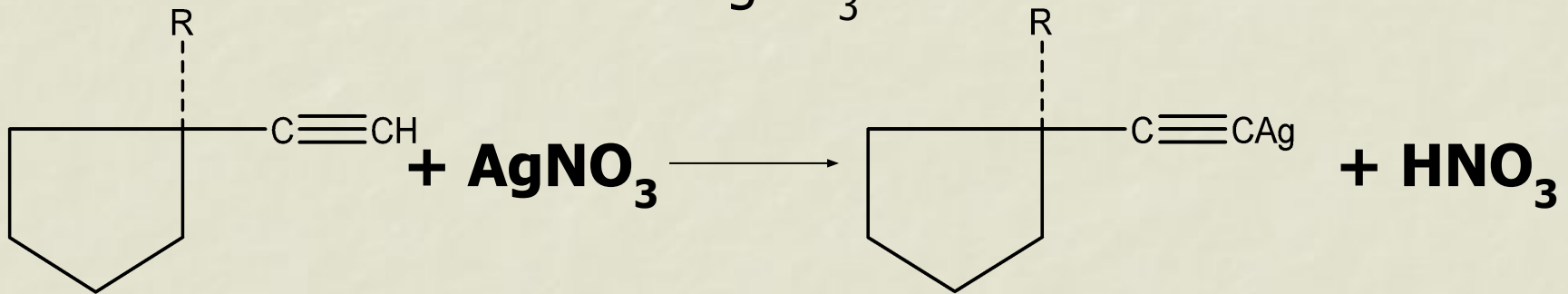
- **A** – величина поглощения при аналитической длине волны;
- $E_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения;
- **C** – концентрация испытуемого раствора;
- **l** – длина оптического пути.

# Количественное определение

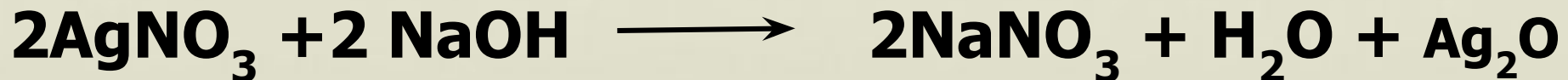
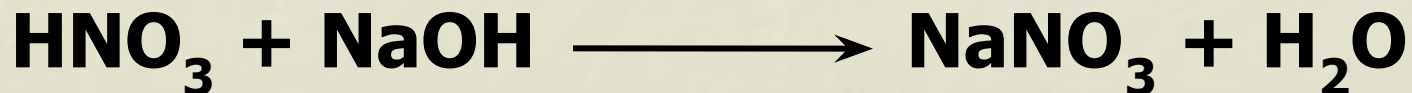
Норэтистерон проявляет слабые кислотные свойства за счёт наличия в структуре остатка ацетилена:

Точную навеску норэтистерона растворяют в тетрагидрофуране, добавляют небольшой избыток раствора

$\text{AgNO}_3$  :



Выделившуюся в эквивалентном количестве азотную кислоту оттитровывают гидроксидом натрия:



КТТ определяется потенциометрически

# Хранение

## По списку Б

**В хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света**

# Применение

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

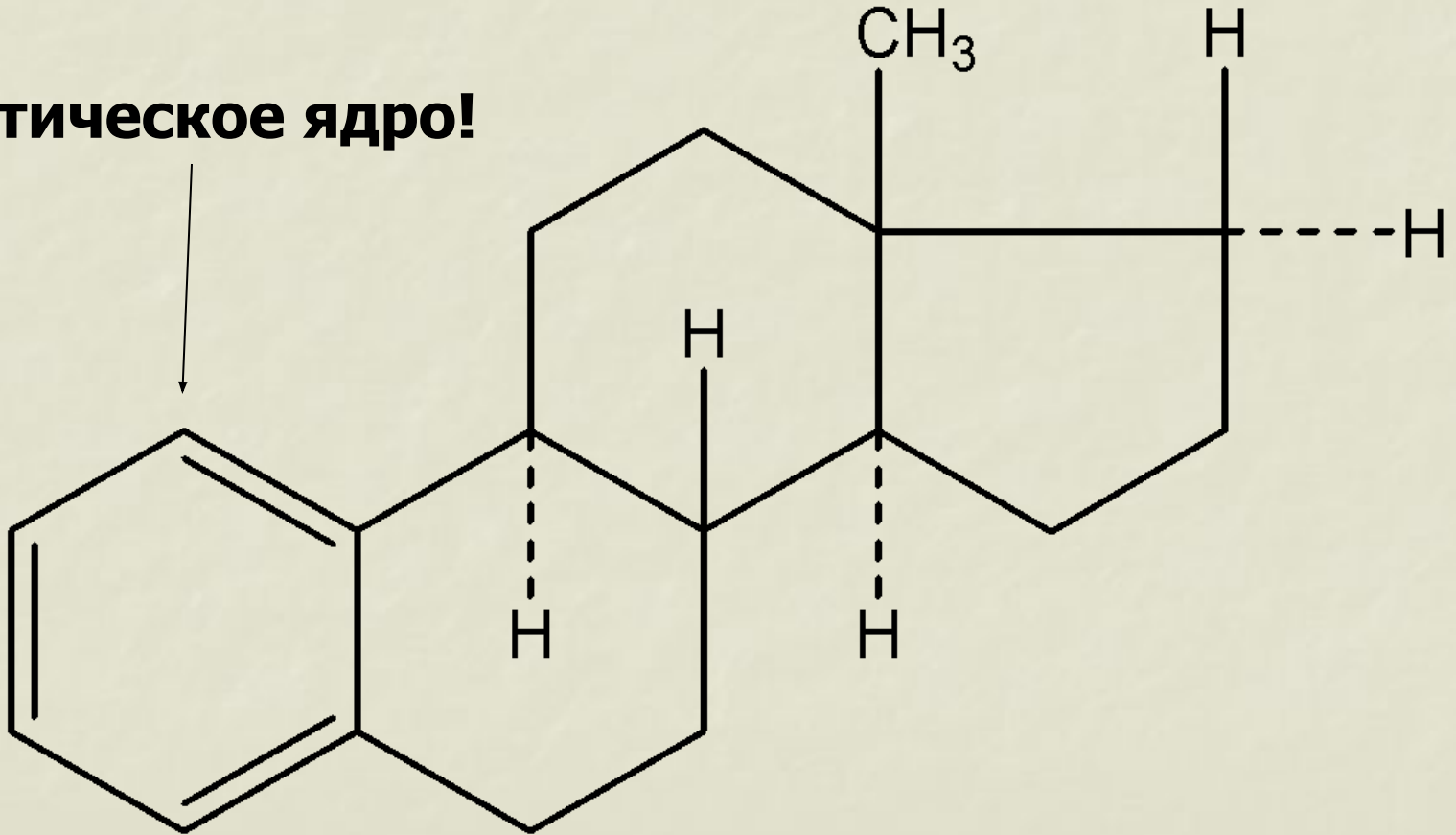
**Выпускаются в виде таблеток (прегнин, норколут), масляных растворов (прогестерон), капсул, мазей.**

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

# Эстрогены

Структурной основой эстрогенов является *эстран*:

**ароматическое ядро!**



**эстран**

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

Отвечают за развитие вторичных половых признаков у женщин.

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

### **Основные физиологические эффекты:**

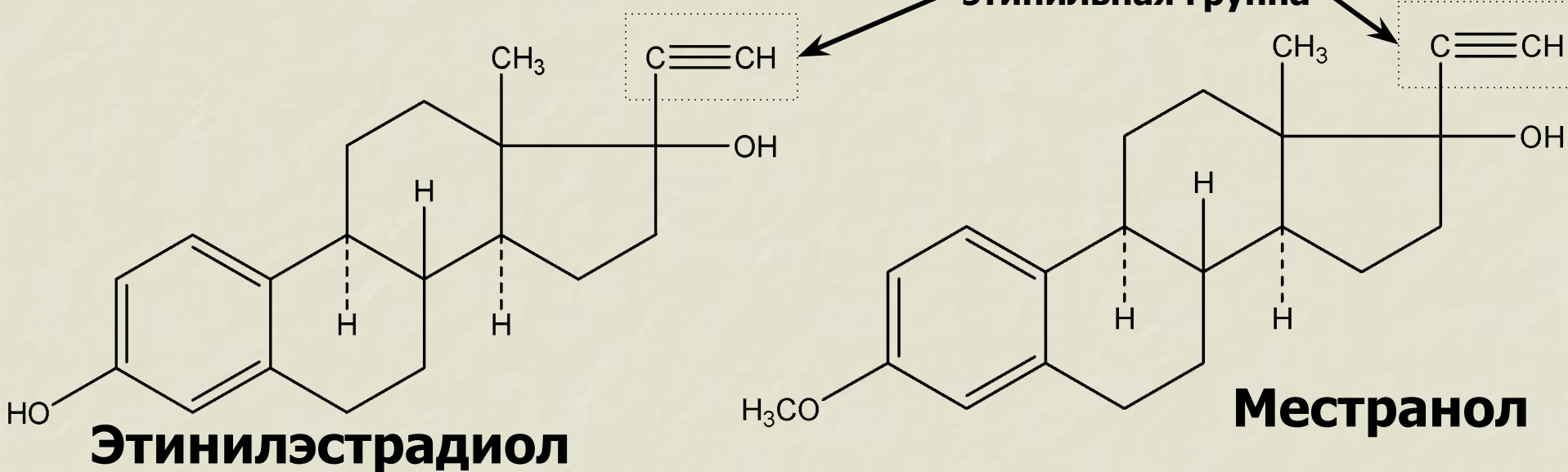
- ↑ синтез факторов свёртывания крови
- ↑ уровень тироксина,  $Fe^{2+}$  и  $Cu^{2+}$  в плазме крови
- ↓ холестерина
- вызывают задержку  $Na^+$  и воды в организме

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



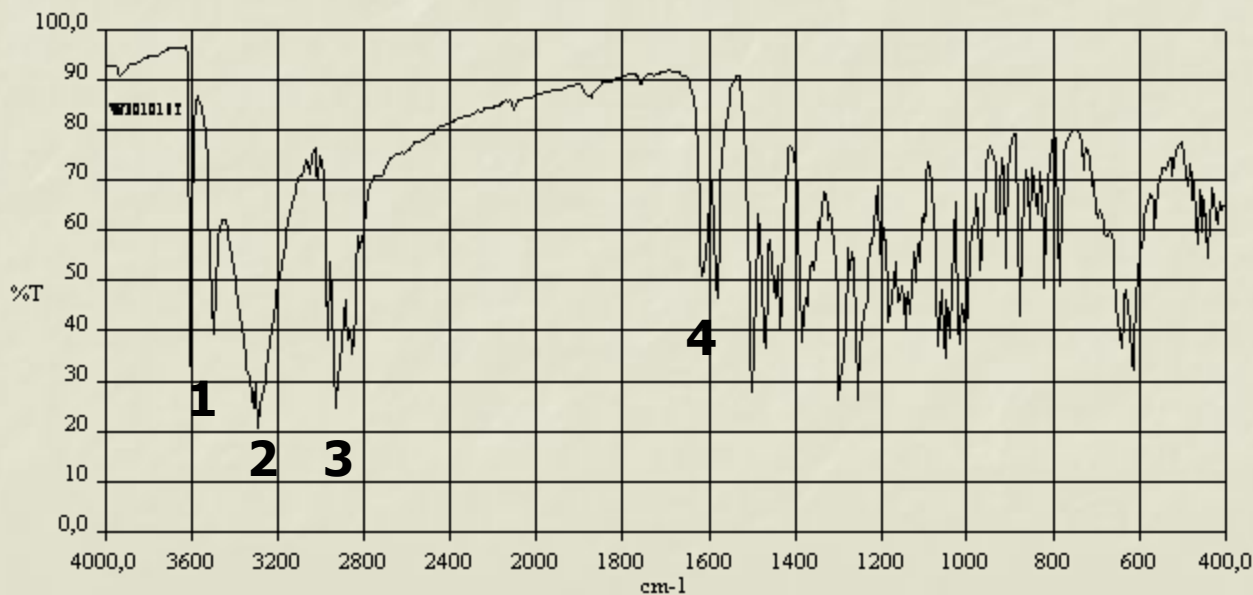


Производные эстрадиола в отличие от самих эстрогенов более стабильны и мало разрушаются в тканях организма, они подвергаются биотрансформации в печени с образованием эстрадиола.



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

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



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

**ИК-спектр этинилэстрадиола**

- **Поляриметрия:** определение удельного угла вращения

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

- **Определение  $T_{пл}$ :**

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

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

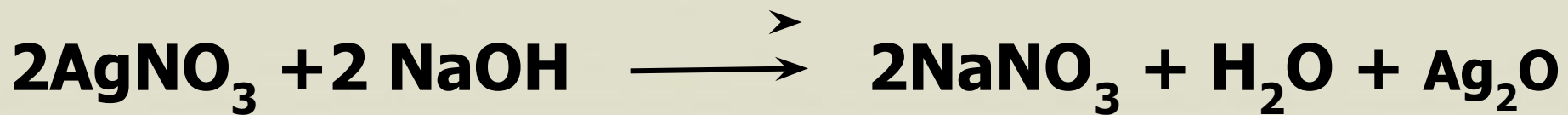
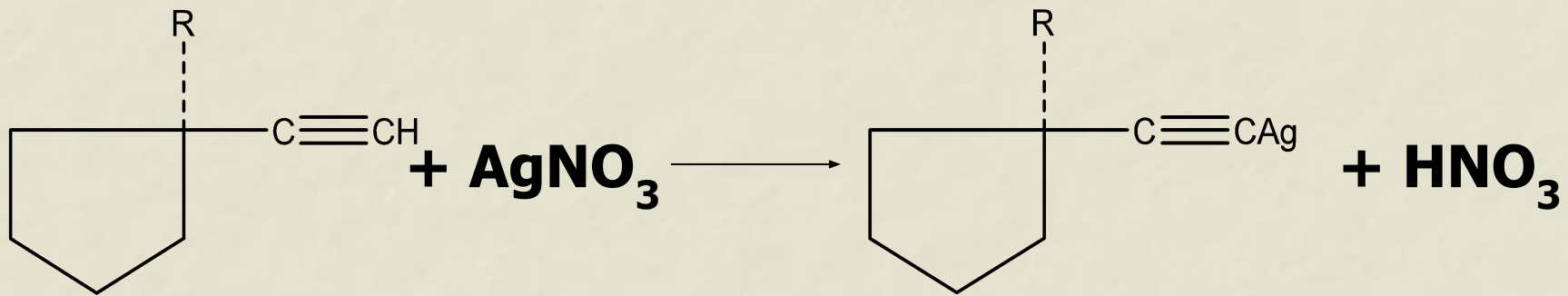
## Оценка чистоты

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

**Также проводится определение потери в массе при высушивании.**

# Количественное определение

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



# Хранение

## По списку Б

**В хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги**

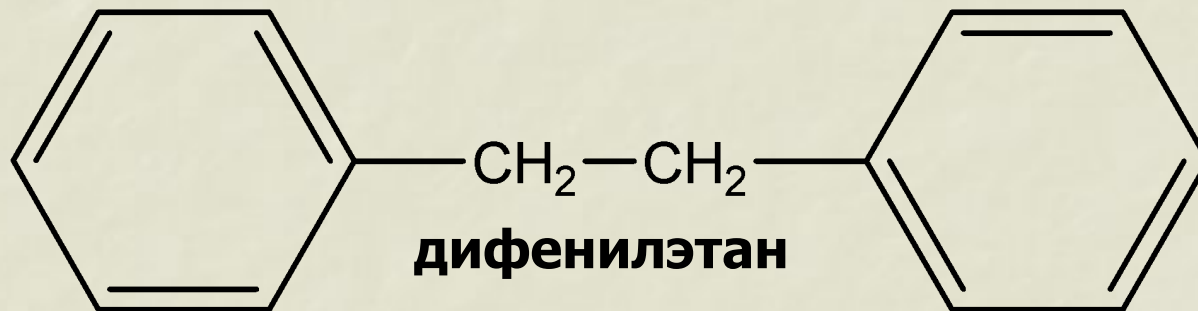
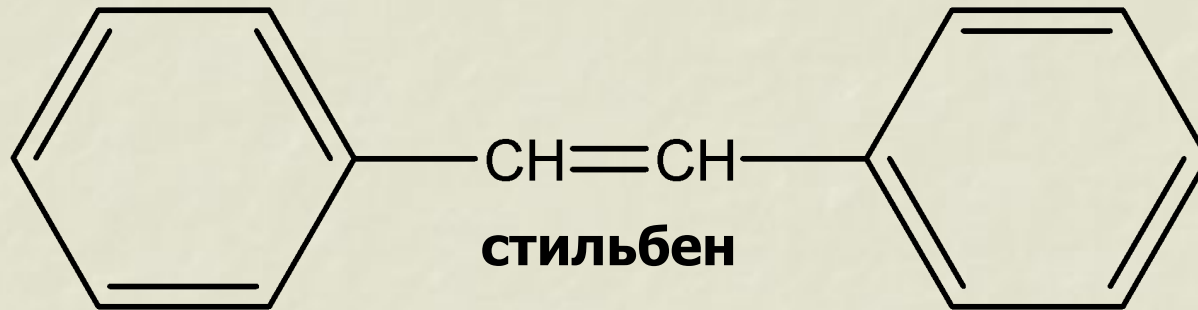
# Применение

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

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

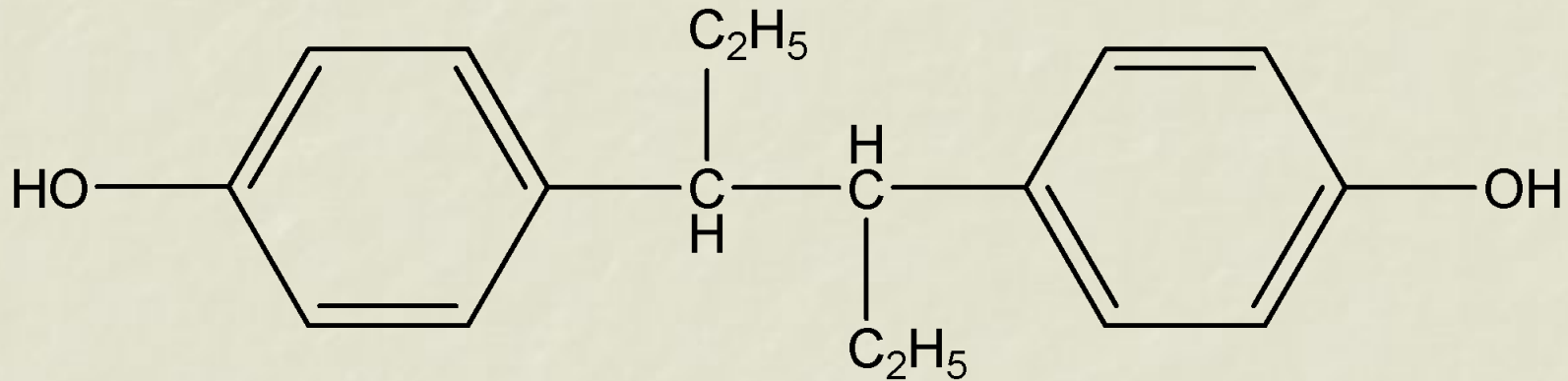
# Синтетические аналоги эстрогенов нестероидной структуры

Структурной основой синтетических аналогов эстрогенов являются:

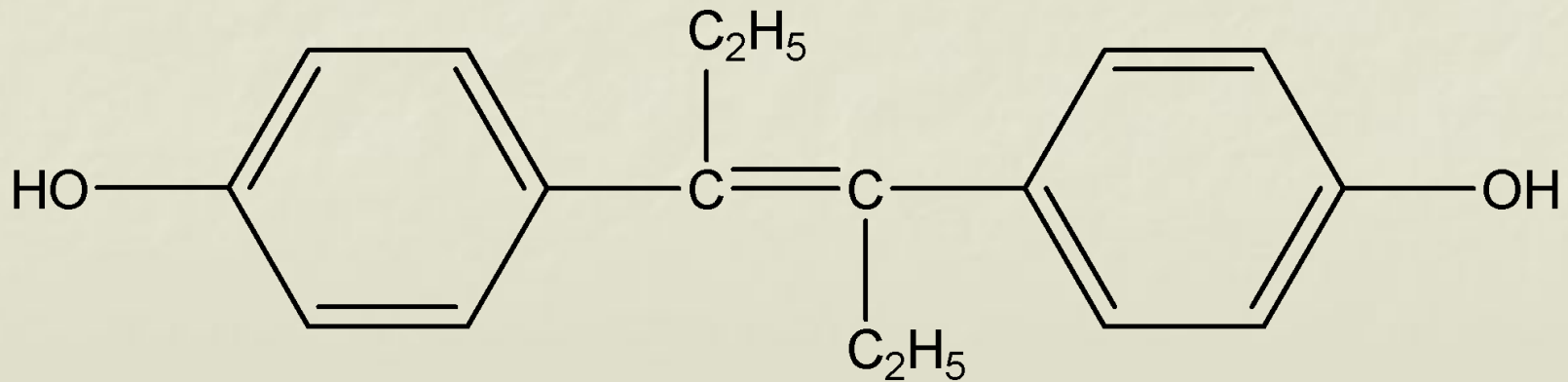


**Вещества, обладающие эстрогенной активностью, были обнаружены не только среди стероидных, но и в ряду ароматических соединений, в частности производных фенантрена, дифенила и других. Большим преимуществом синтетических эстрогенов является высокая доступность и дешевизна их синтеза.**

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



**Гексэстрол (Синэстрол)**



**Диэтилстильбэстрол**



# Определение подлинности

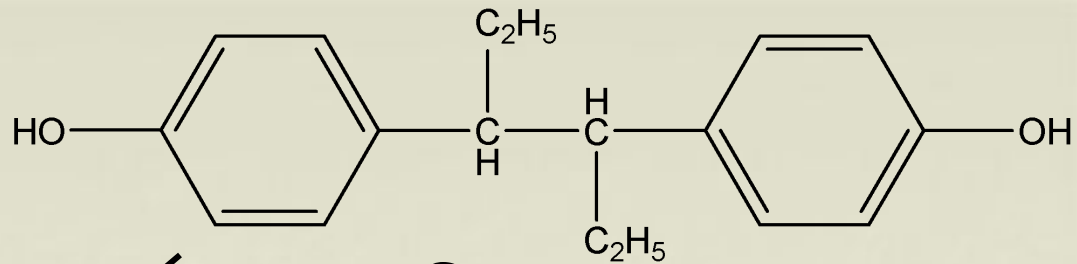
## Химическая реакция:

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

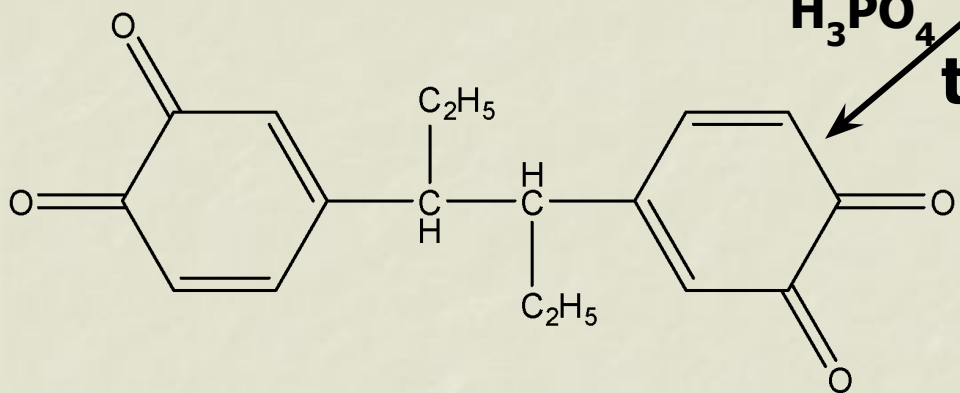
Диэтилстильбэстрол приобретает **жёлтое** окрашивание

Синэстрол приобретает **красно-фиолетовое** окрашивание

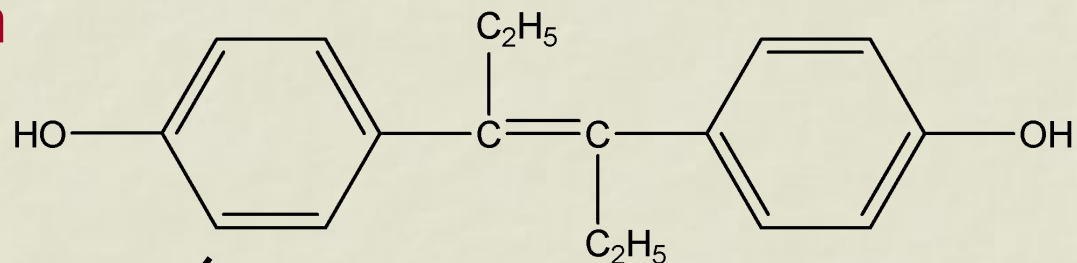
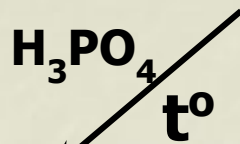
Реакция основана на окислении фенольных гидроксиллов до о-хинонов и п-хинонов, для которых характерна яркая окраска.



**Синэстрол**

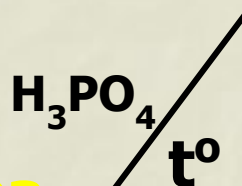
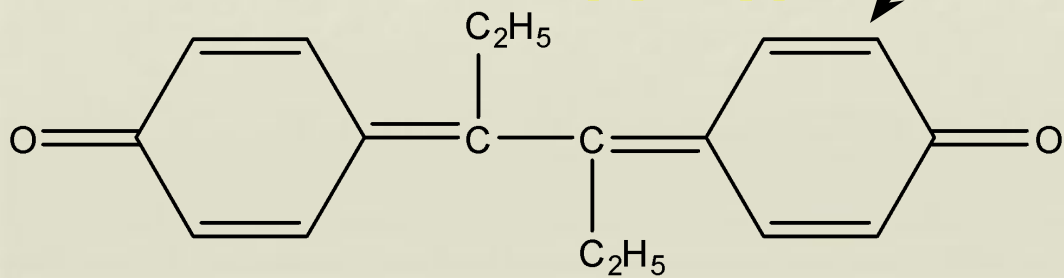


**о-хиноидная структура**



**Диэтилстильбэстрол**

**п-хиноидная структура**



# Определение подлинности

Инструментальные методы:

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

## Оценка чистоты

Для синэстрола – **ТСХ**

Для диэтилстильбэстрола – **ВЭЖХ**

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

# Количественное определение

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

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

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

# Хранение

## По списку Б

В хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги

# Применение

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

**Формы выпуска: таблетки, масляные растворы.**

В настоящее время применение ограничено из-за множества побочных действий