

КОНСПЕКТ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ

по дисциплине «Фармацевтическая химия»

IV курс, 7 семестр, занятие № 3

Тема занятия: «Производные пиримидина. Урацил и его производные»

ВВЕДЕНИЕ

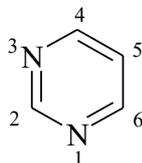
В настоящее время препараты гетероциклических соединений составляют до 70 % арсенала всех используемых в настоящее время лекарственных веществ. Биологическая роль гетероциклических соединений, прежде всего азотсодержащих, определяется их участием в механизмах наследственности, обмене веществ, нервной медиации, функционировании практически всех ферментативных систем. Важнейшее место среди них занимают производные урацила. На их основе в последние 20 лет получены многочисленные и эффективные лекарственные средства для лечения инфекционных и онкологических заболеваний. Однако спектр фармакологической активности соединений пиримидинового ряда не ограничивается только антивирусным и противоопухолевым действием. Значительное количество производных пиримидина проявляют наряду с антивирусной активностью выраженное иммуномодулирующее, мембраностабилизирующее, кардиотропное, противовоспалительное и противоопухолевое действие, а также выраженную антидепрессантную, анксиолитическую и ноотропную активность.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Урацил является пиримидиновым основанием, входящим в состав РНК. В организмах животных и человека урацил находится в виде N-гликозидов рибозы или дезоксирибозы (нуклеозиды), которые, будучи этерифицированными фосфорными кислотами (нуклеозидполифосфаты),

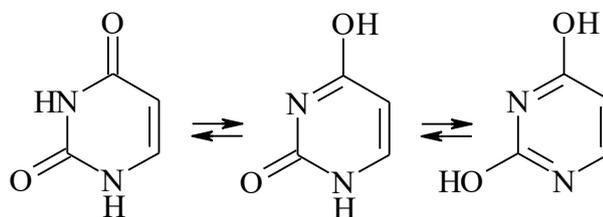
играют чрезвычайно важную роль в биосинтезе белков, углеводов, жиров и других жизненно важных веществ.

В основе молекулы урацила лежит пиримидиновый цикл. Пиримидин представляет собой шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота:



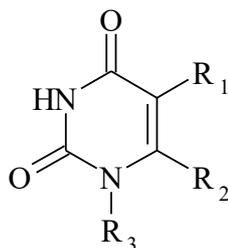
В пиримидине по сравнению с пиридином из-за отрицательного индуктивного эффекта атомов азота активность гетероциклического ядра в электрофильного замещения снижена; он практически инертен в этих реакциях. При активации кольца электродонорными заместителями реакции электрофильного замещения протекают в положение С5. Нуклеофильная атака происходит в положения С2, С4 и С6.

Для урацила (1,2,3,4-тетрагидропиримидиона) характерна лактим-лактаминная таутомерия:



Следует отметить, что лактамные формы в равновесиях преобладают.

Общая формула производных урацила:



Лекарственные вещества, производные урацила могут содержать в молекуле атом фтора (R_1), метильный радикал (R_1 или R_2). Некоторые из них представляют собой пиримидиновые нуклеозиды – синтетические аналоги входящих в состав нуклеиновых кислот производных пиримидиновых оснований. Они содержат в молекуле остаток моносахаридов (R_3).

Урацил входит в структуру весьма ценных лекарственных препаратов противоопухолевого действия (допан, фторурацил и др.), антитиреоидного действия (метилтиоурацил), стимулирующих лейкопоэз (пентоксил, метилурацил), противовирусных (азидотимидин, ламивудин) и др.

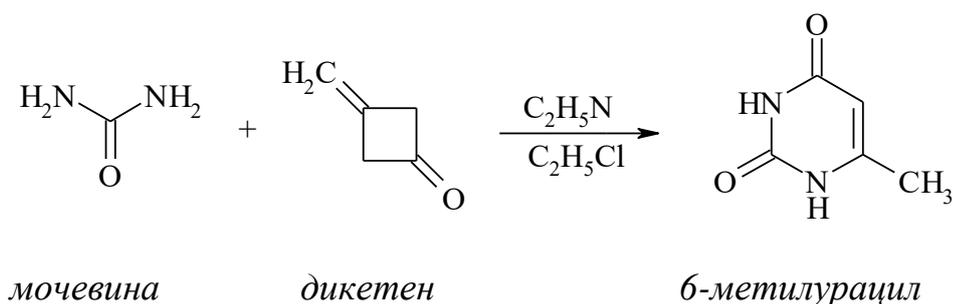
НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УРАЦИЛА

К ненуклеозидным производным урацила относятся метилурацил, метилтиоурацил, пентоксил и фторурацил. Они не содержат заместителя в положении N1.

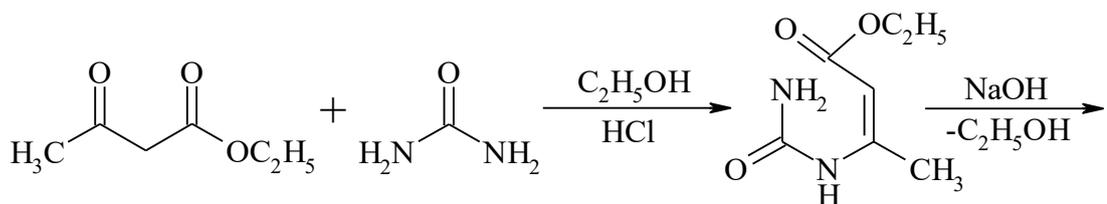
Получение

МЕТИЛУРАЦИЛ

1. Получают нагреванием смеси эквимолекулярных количеств мочевины и дикетена в хлорбензоле в присутствии пиридина (выход 64-65%):



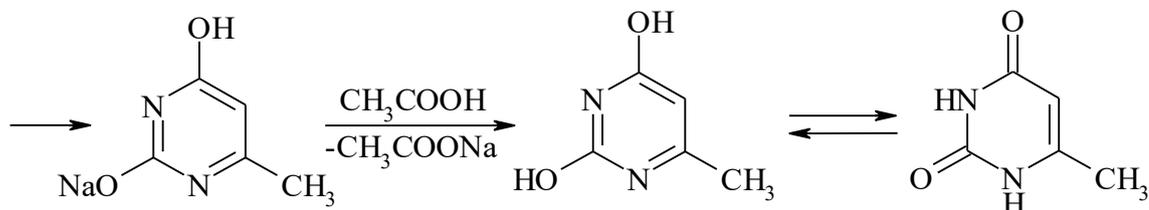
2. Способ Бильца. Мочевину ацилируют ацетоуксусным эфиром в присутствии этилового спирта и каталитических количеств соляной кислоты. Образовавшийся β -уреидокротоновый эфир подвергают циклизации обработкой раствора едкого натра (выход 48%):



ацетоуксусный эфир

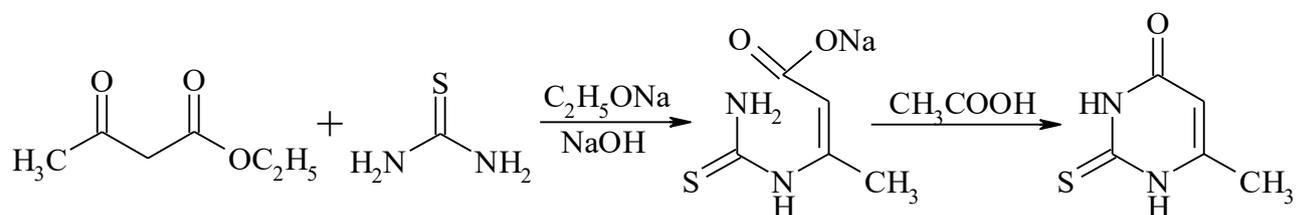
мочевина

β-уреидокротонный эфир



МЕТИЛТИОУРАЦИЛ

Получают конденсацией ацетоуксусного эфира с тиомочевинной в присутствии этилата натрия или едкой щелочи при нагревании; образующийся β-тиоуреидокротонат натрия подвергают циклизации:



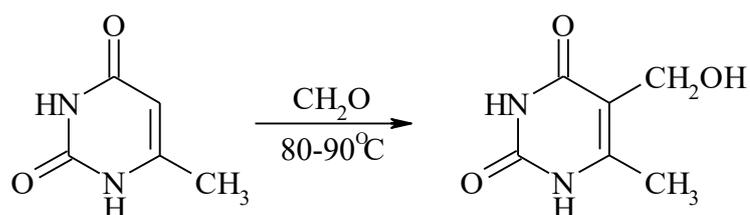
ацетоуксусный эфир

тиомочевина

β-тиоуреидокротонат натрия метилтиоурацил

ПЕНТОКСИЛ

Получают при нагревании 6-метилурацила с 40%-ным водным раствором формальдегида:

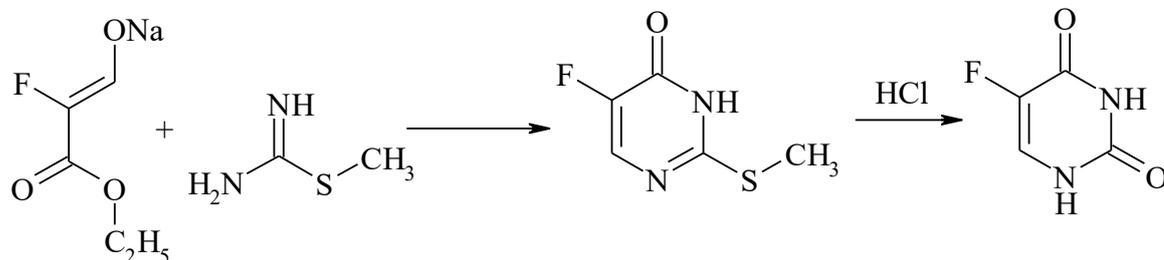


6-метилурацил

пентоксил

ФТОРУРАЦИЛ

1. Конденсация натрийформилфторуксусного эфира и 5-метилизотиомочевины. Образующийся 2-метилтио-5-фторурацил превращается в 5-фторурацил в результате гидролиза в растворе хлороводородной кислоты:



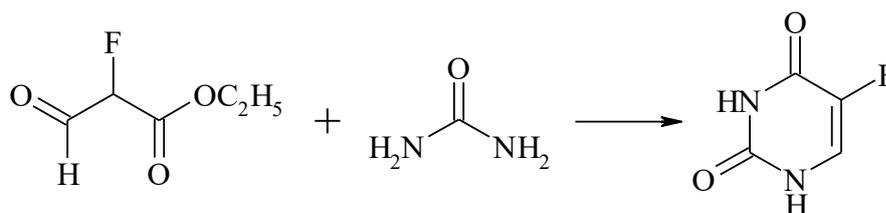
натрийформилфторуксусный эфир

S-метилизотиомочевина

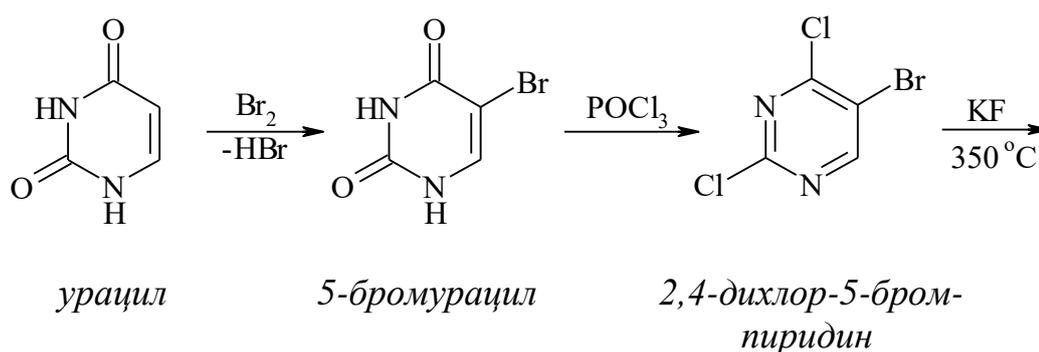
2-метилтио-5-фторурацил

5-фторурацил

2. Конденсация этилового эфира формилфторуксусной кислоты с мочевиной:



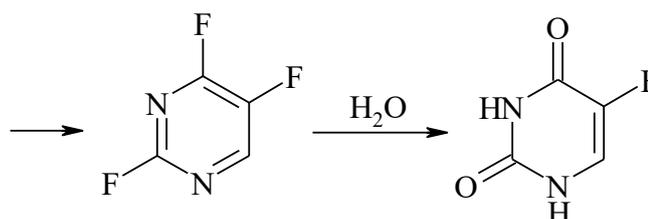
3. Получают из урацила по схеме:



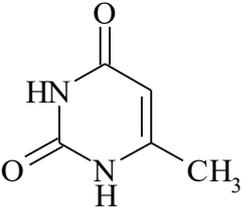
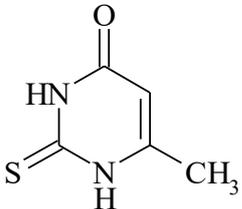
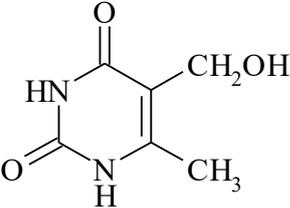
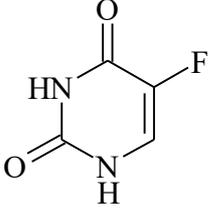
урацил

5-бром урацил

2,4-дихлор-5-бром-тиридин



Свойства производных урацила

Лекарственное вещество	Химическая структура	Физико-химические свойства
<p>Метилурацил Methyluracilum Methyluracil</p>		<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде и этаноле, практически не растворим в эфире и хлороформе, легко растворим в растворах щелочей и аммиака.</p>
<p>Метилтиоурацил Methylthiouracilum Methylthiouracil</p>		<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало растворим в этаноле и эфире, практически не растворим в бензоле и хлороформе, легко растворим в растворах щелочей и аммиака.</p>
<p>Пентоксил Pentoxylum Pentoxyl</p>		<p>Белый микрокристаллический порошок со слабым запахом формальдегида, горького вкуса. Не растворим в этаноле, мало растворим в воде и кислотах, растворим в растворах щелочей и аммиака.</p>
<p>Фторурацил Phtoruracilum Fluorouracil</p>		<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Мало растворим в воде и этаноле, умеренно растворим в растворах щелочей и аммиака, мало растворим в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.</p>

Подлинность производных урацила

Подлинность производных урацила можно установить физико-химическими и химическими методами.

I. Физико-химические методы

1. ИК-спектрофотометрия.

Объективными константами, подтверждающими подлинность производных урацила, являются максимумы и минимумы светопоглощения в области 220 – 300 нм в растворах кислот и щелочей. У фторурацила максимум поглощения при длине волны 265 нм; у метилурацила максимум при 231 и минимум при 260 нм. Удельный показатель поглощения фторурацила (0,001%-ный раствор в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты) находится в пределах от 530 до 550. ИК-спектр метилурацила в области 4000 – 400 см⁻¹ (в дисках с бромидом калия) должен полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

2. УФ-спектрофотометрия.

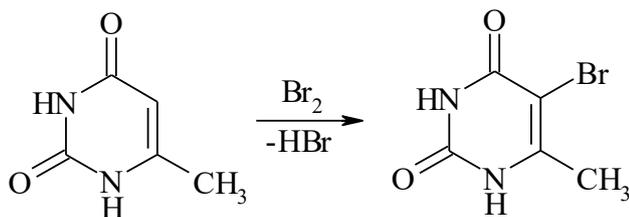
Установлено, что производные урацила имеют характерные УФ-спектры поглощения после растворения в концентрированной серной кислоте. Максимум поглощения для метилурацила при 275 нм. В спектре фторурацила возникают две полосы поглощения (256 и 290 нм).

II. Химические методы (реакции подлинности)

МЕТИЛУРАЦИЛ

1. Окисление бромной водой

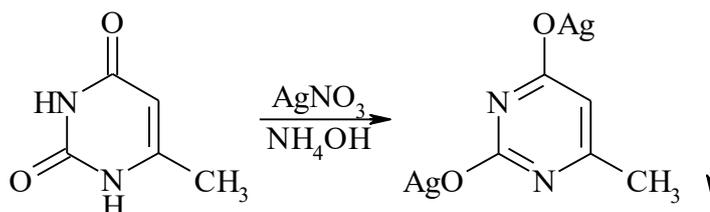
При нагревании с бромной водой происходит обесцвечивание раствора:



2. Взаимодействие с солями тяжелых металлов

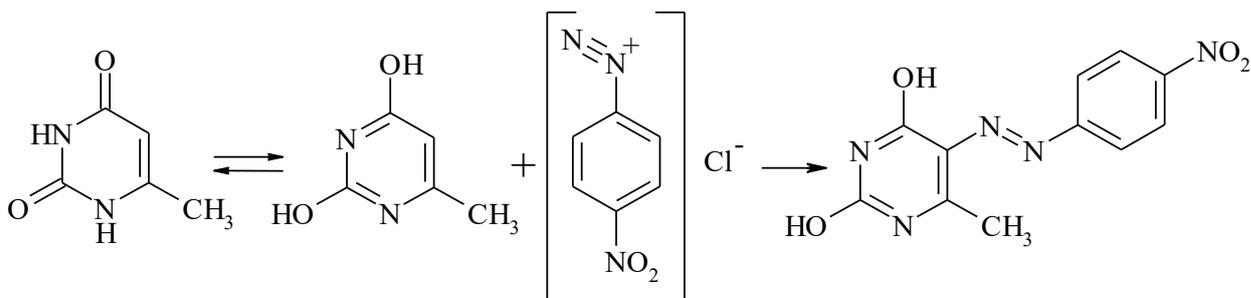
Раствор метилурацила в этаноле после нагревания, последующего охлаждения, добавления спиртового раствора нитрата кобальта и раствора аммиака приобретает фиолетовое окрашивание.

В присутствии раствора аммиака образует белые осадки с раствором нитрата серебра и дихлорида ртути:



3. Образование азокрасителя

При азосочетании с хлоридом *n*-нитродиазобензола в растворе карбоната натрия появляется красно-оранжевое окрашивание и образуется осадок того же цвета:

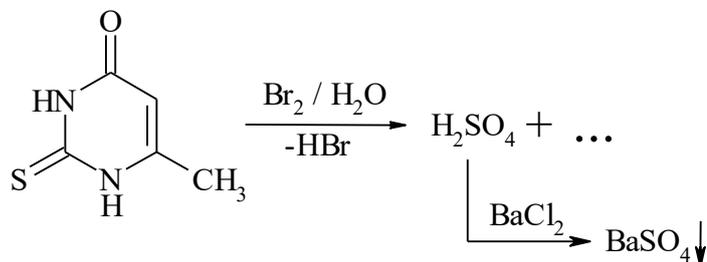


МЕТИЛТИОУРАЦИЛ

1. Окисление бромной водой

При нагревании препарата с бромной водой происходит ее обесцвечивание.

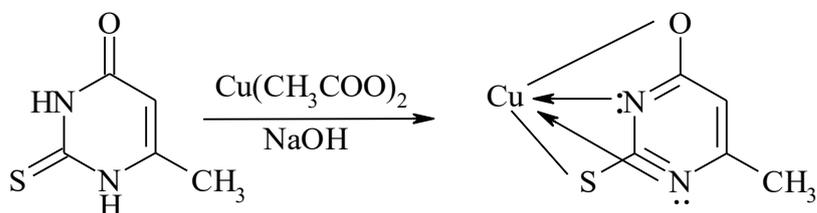
Полученный раствор дает положительную реакцию на сульфат-ион. При добавлении раствора хлорида бария образуется белый осадок, нерастворимый в кислотах:



2. Взаимодействие с солями тяжелых металлов

а) С раствором нитрата серебра в присутствии раствора аммиака образует белый студенистый осадок, не растворимый в избытке аммиака.

б) При взаимодействии с ацетатом меди в присутствии гидроксида натрия наблюдается ярко-красная флюоресценция в ультрафиолетовом свете:

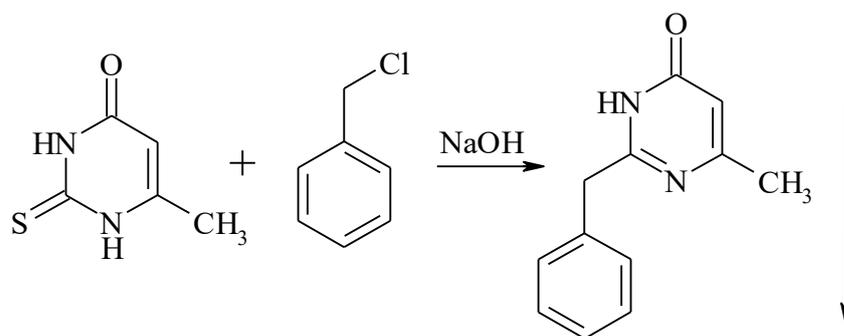


3. Взаимодействие с нитропруссидом натрия

Нитропруссид натрия, хлоргидрат гидроксиламина и карбонат натрия, добавленные к горячему раствору препарата, вызывают зеленовато-синее окрашивание.

4. Взаимодействие с бензилхлоридом

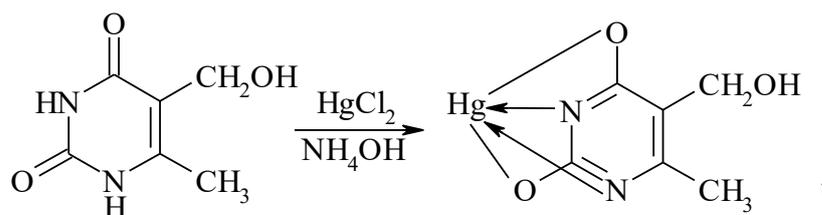
При действии бензилхлорида на препарат в присутствии щелочи выделяется белый кристаллический осадок бензильного производного:



ПЕНТОКСИЛ

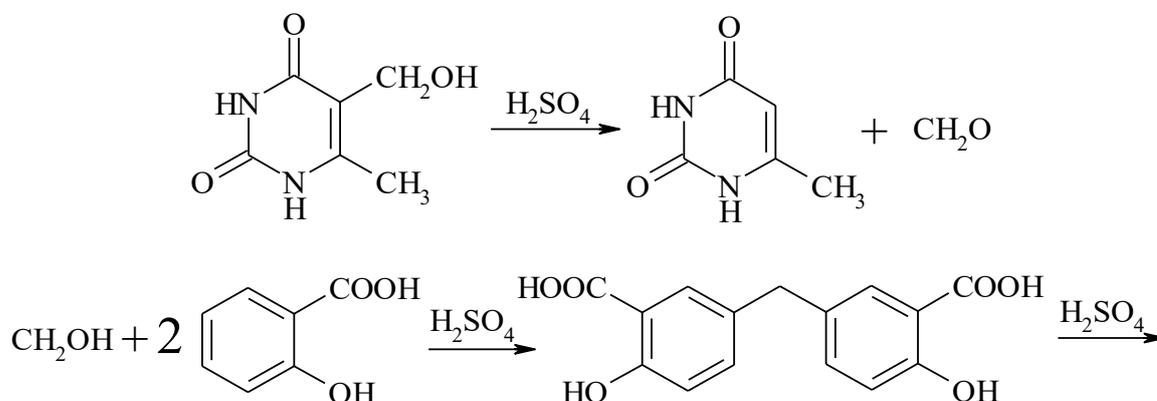
1. Взаимодействие с солями тяжелых металлов

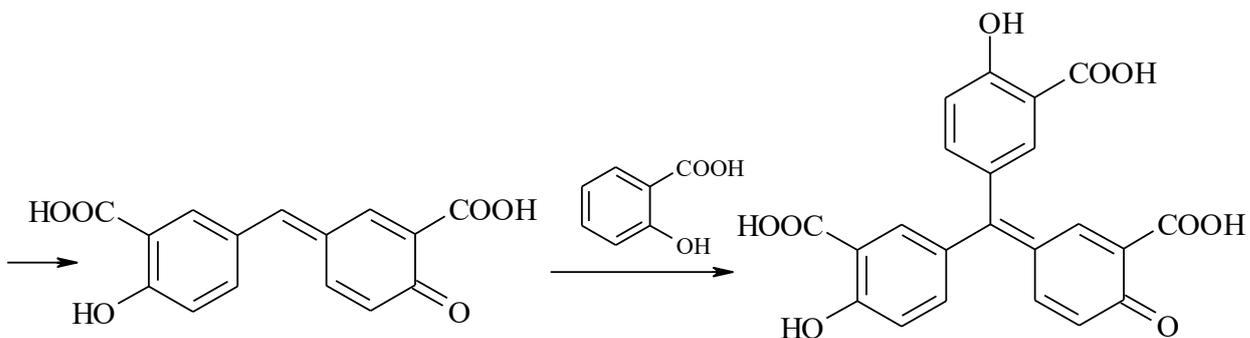
В присутствии раствора аммиака образует белые осадки с раствором нитрата серебра и дихлорида ртути:



2. Образование ауринового красителя

При нагревании с салициловой кислотой в присутствии концентрированной серной появляется красное окрашивание:



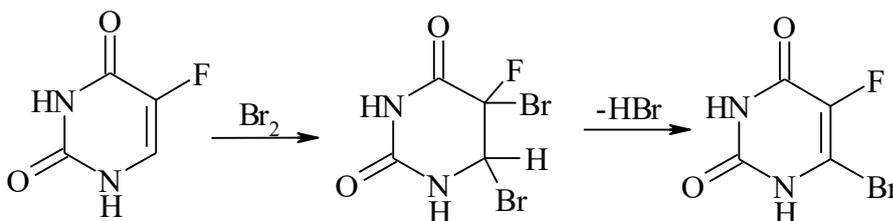


ФТОРУРАЦИЛ

1. Реакции окисления

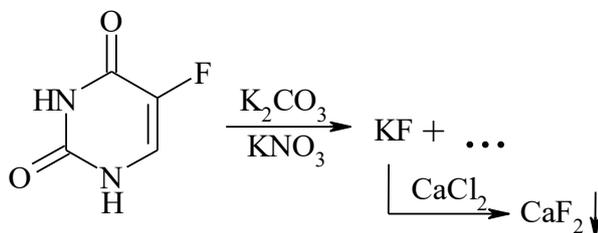
а) Взаимодействие с перманганатом калия в щелочной среде. Продукт реакции окрашен в зеленый цвет.

б) Обесцвечивание бромной воды:



2. Открытие фторид-иона

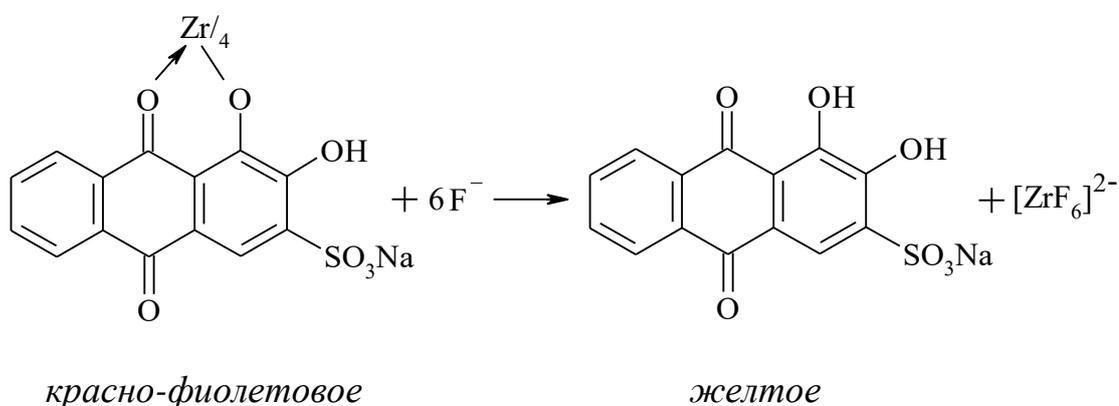
а) Предварительно минерализуют смесь для спекания (K_2CO_3 и KNO_3). Затем остаток растворяют и при pH 4,0-5,0 действуют раствором хлорида кальция. Появляется белая опалесценция:



б) Препарат сжигают в колбе с кислородом в присутствии пероксида водорода. Образовавшиеся фторид-ионы обесцвечивают кроваво-красное окрашивание прибавляемого раствора тиоцианата железа, связывая его в прочный комплексный ион:



в) После минерализации фторид-ион можно обнаружить с помощью 1%-ного спиртового раствора ализарина, который предварительно смешивают с 2%-ным раствором нитрата циркония в 5%-ной хлороводородной кислоте. Ализаринат циркония имеет красно-фиолетовое окрашивание, которое исчезает при добавлении раствора, содержащего фторид-ионы. Окраска переходит в желтую вследствие выделения свободного ализарина:



3. Взаимодействие с хлороформом

При нагревании препарата в присутствии хлороформа или хлоралгидрата появляется оранжево-красное окрашивание.

Доброкачественность

МЕТИЛУРАЦИЛ

В препарате должны отсутствовать сульфаты, хлориды, сера. Мышьяк должен быть в пределах эталона. Кроме того, определяют потерю в весе при высушивании.

МЕТИЛТИОУРАЦИЛ

Чистоту препарата определяют по прозрачности и цветности щелочного раствора (должен быть бесцветным и прозрачным), кислотности. Органические примеси, сульфатная зола и тяжелые металлы должны быть в пределах эталона. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%. В препарате должна отсутствовать тиомочевина, которую определяют по реакции с ацетатом натрия и нитратом серебра.

ПЕНТОКСИЛ

Чистоту препарата определяют по отсутствию примеси мышьяка, тяжелых металлов и летучих веществ (при высушивании в течении 3 ч при 50-60°C потеря в весе не должна превышать 1%).

ФТОРУРАЦИЛ

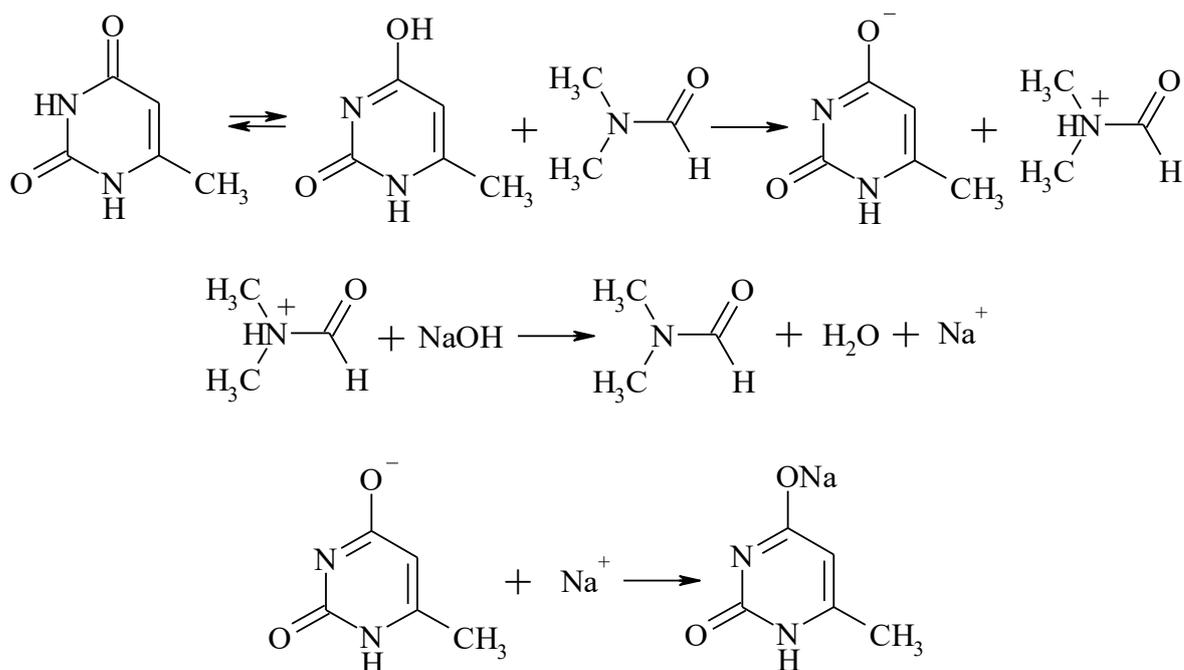
Степень чистоты проверяют методом ТСХ с помощью хроматографических пластинок Силуфол УФ-254. Фторурацил не должен содержать примесей промежуточных продуктов синтеза: метилтиофторурацила и тиофторурацила. Методом ВЭЖХ обнаруживают примесь урацила (не более 0,16%), а с помощью фторселективного электрода определяют содержание примеси свободных фторид-ионов (не более 0,005%).

Количественное определение

МЕТИЛУРАЦИЛ

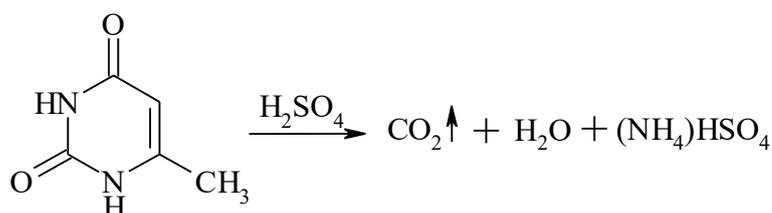
1. Неводное титрование

Навеску препарата растворяют в диметилформамиде и титруют 0,1М раствором гидроксида натрия в смеси метанола и бензола. Индикатор – раствор тимолового синего в диметилформамиде.



2. Метод Кьельдаля

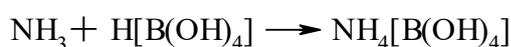
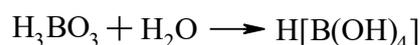
Навеску препарата нагревают с концентрированной серной кислотой:



В результате органически связанный азот переходит в гидросульфат аммония, который обрабатывают гидроксидом натрия и отгоняют образующийся аммиак в приемник:



Аммиак взаимодействует с борной кислотой с образованием тетрагидробората аммония:



Который затем титруют 0,1М раствором хлороводородной кислоты:



Параллельно проводят контрольный опыт.

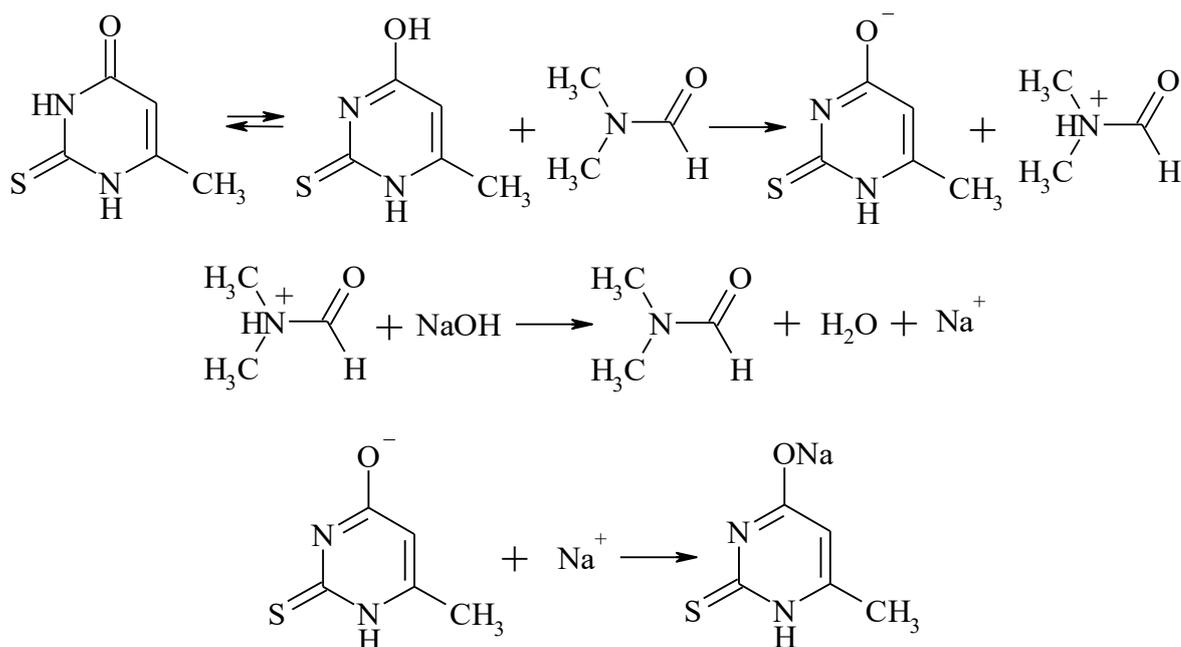
3. Спектрофотометрия

Препарат растворяют в 0,1М растворе гидроксида натрия и проводят определение при длине волны 260 нм.

МЕТИЛТИОУРАЦИЛ

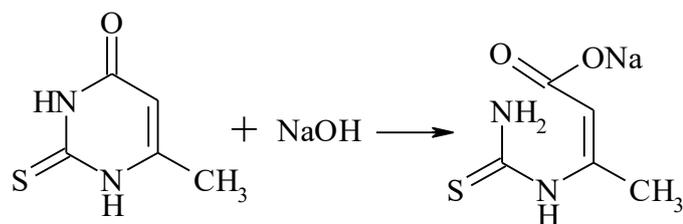
1. Неводное титрование

Навеску препарата растворяют в диметилформамиде, предварительно нейтрализованному по 1%-ному раствору тимолового синего в диметилформамиде, и титруют 0,1М раствором метилата натрия до синего окрашивания. Индикатор – тимоловый синий.



2. Нейтрализация

Определение основано на гидролизе спиртового раствора препарата 0,1М раствором гидроксида натрия при нагревании в присутствии индикатора тимолфталейна до синего окрашивания.



ПЕНТОКСИЛ

1. *Неводное титрование*

Навеску препарата растворяют в диметилформамиде и титруют 0,1М раствором гидроксида натрия в метаноле до синего окрашивания. Индикатор – тимоловый синий.

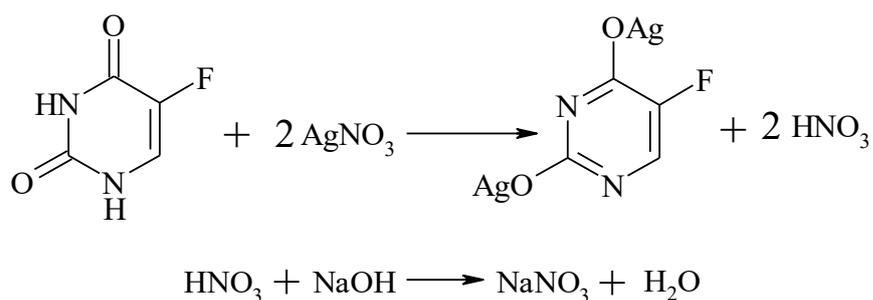
2. *Метод Кьельдаля*

Определение проводят аналогично метилурацилу.

ФТОРУРАЦИЛ

1. *Косвенная нейтрализация*

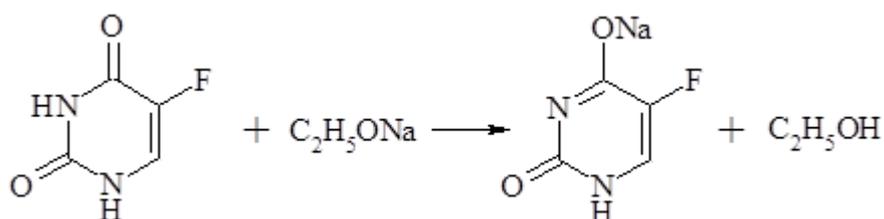
Навеску препарата растворяют в воде и добавляют 0,1М раствор нитрата серебра. Затем титруют 0,1М раствором гидроксида натрия выделившееся эквивалентное количество азотной кислоты:



Индикатор – феноловый красный.

2. *Неводное титрование*

Навеску препарата растворяют в диметилформамиде. Титрантом служит 0,1М раствор метилата натрия или гидроксида тетрабутиламмония. Индикатор – тимоловый синий.



3. Спектрофотометрия

Препарат растворяют в 0,1М растворе хлороводородной кислоты и проводят определение (при длине волны 265 нм).

4. Фотоколориметрия

Основана на определении оптической плотности растворов продуктов цветных реакций. Например, взаимодействие с перманганатом калия.

Хранение

Метилурацил хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте. *Метилтиоурацил* и *пентоксил* хранят по списку Б в хорошо укупореженной таре, предохраняющей от действия света. *Фторурацил* хранят по списку А в прохладном, защищенном от света месте.

Применение

МЕТИЛУРАЦИЛ

Является стимулятором гемопоэза, обладает анаболической активностью, стимулирует лейкопоэз, ускоряет заживление ран, обладает противовоспалительным действием. Применяют при лейкопении, агранулоцитарной ангине, вялोजаживающих ранах, ожогах, переломах костей, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, интоксикации бензолом, лучевых поражениях, трофических язвах.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,05 г, суппозитории по 0,5 г, мазь 10%, а также в составе мазей «Левомиколь», «Левосин», губка «Метуракол».

МЕТИЛТИОУРАЦИЛ

Является антитиреоидным средством. Но из-за большой токсичности снят с производства в 1982 г.

Формы выпуска: порошок, таблетки.

ПЕНТОКСИЛ

Является стимулятором лейкопоэза, обладает противовоспалительным действием. Применяется при трофических язвах, ожогах, свищах, переломах костей, язвенной болезни желудка, хроническом панкреатите, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания, протекающих с нейтропенией и угнетением фагоцитоза.

Формы выпуска: порошок, таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025 и 0,2 г в упаковке по 10 штук.

ФТОРУРАЦИЛ

Оказывает противоопухолевое, цитостатическое действие. Применяют при раке толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы, опухоли в области головы и шеи. Токсичность препарата значительна. Препарат угнетает кроветворение.

Формы выпуска: 2,5% и 5% растворы для инфузий в ампулах или флаконах по 5; 10; 20 или 40 мл.

НУКЛЕОЗИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УРАЦИЛА

Известно, что в клетках микроорганизмов, в растительных и животных тканях содержатся нуклеозиды, не являющиеся компонентами нуклеиновых кислот. Эти вещества обладают антибиотической активностью. Структурно они похожи на обычные нуклеозиды, поэтому в организме играют роль антиметаболитов. На основе нуклеозидов, входящих в нуклеиновые кислоты были созданы антиметаболиты – синтетические нуклеозиды с противовирусной и противоопухолевой активностью. Механизм действия основан на ингибировании репликации нуклеиновых кислот.

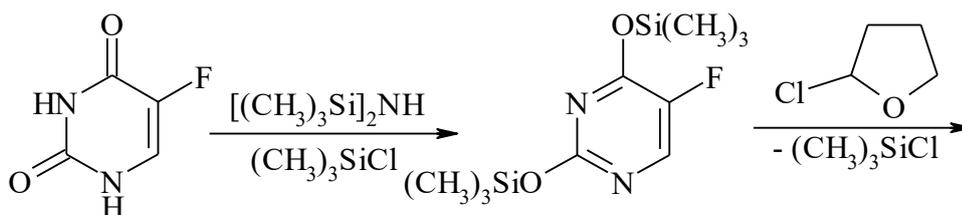
Нуклеозиды содержат в своем составе сахарный остаток в положении N¹. Чаще всего это различные пентозы.

Получение

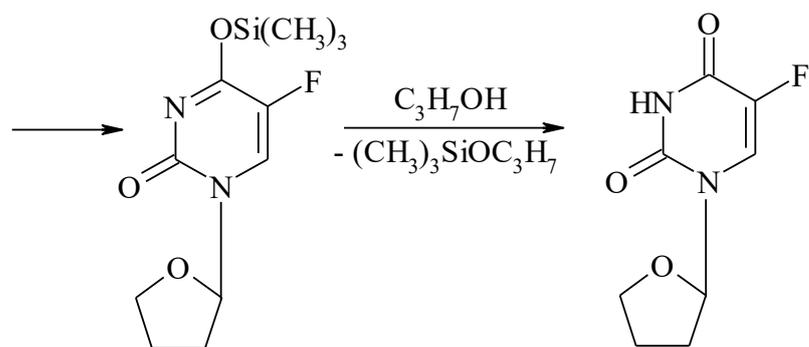
Получение нуклеозидных препаратов рассмотрим на примере тегафура и зидовудина.

ТЕГАФУР

1. Исходное соединение – фторурацил подвергают O-силилированию гексаметилдисилазаном, затем полученное производное пиримидина алкилируют 2-хлортетрагидрофураном и удаляют силильную защиту путем кристаллизации эфира из пропанола:



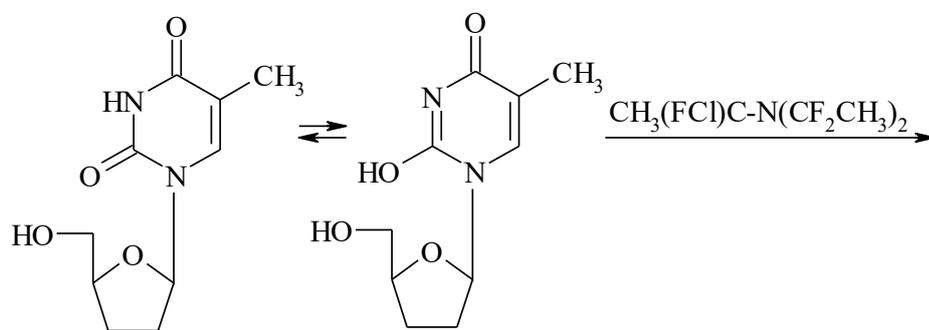
5-фторурацил



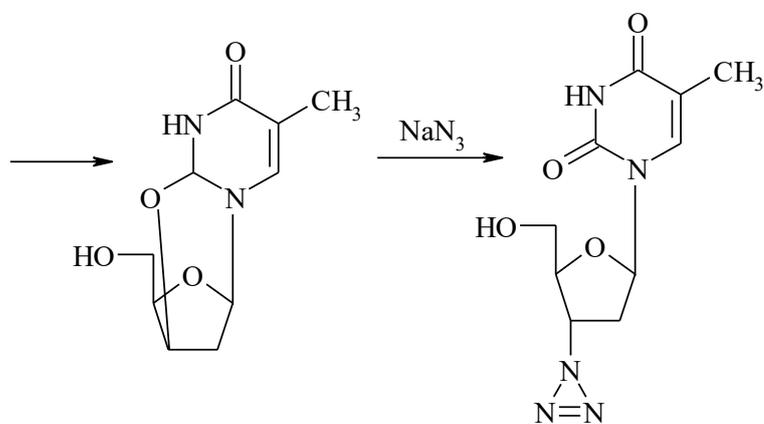
тегафур

ЗИДОВУДИН

Дезокситимидин в присутствии полигалогентриэтиламина подвергают внутримолекулярной этерификации – циклизации. В ней участвует гидроксил иминольного таутмера и гидроксильная группа дезоксирибозы. На образовавшийся полицикл действуют азидом натрия. Внутримолекулярная эфирная группа раскрывается и азидная группа оказывается в прежнем стереохимическом положении:

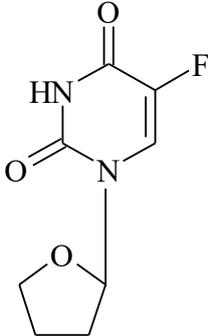
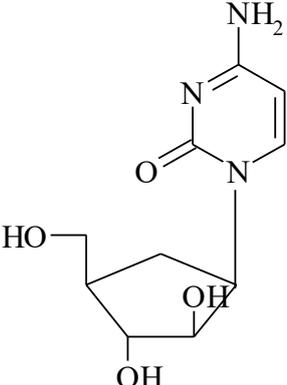
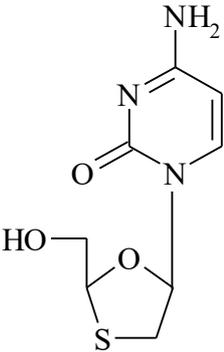
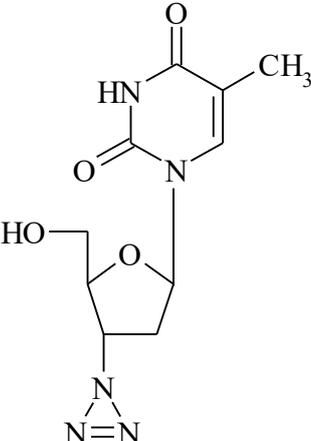


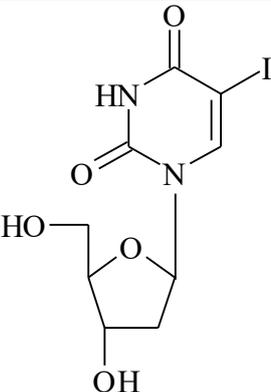
таутомеры дезокситимидина



зидовудин

Свойства нуклеозидных производных урацила

<p>Тегафур (Фторафур) Tegafurum Tegafur</p>		<p>Белый кристаллический по-рошок без запаха. $T_{пл}$ 165 - 171°C Умеренно растворим в воде, мало растворим в этаноле, практически не растворим в хлороформе и эфире.</p>
<p>Цитарабин Cytarabinum Cytarabine</p>		<p>Белый или беловатый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде, мало растворим в этаноле и хлороформе.</p>
<p>Ламивудин Lamivudinum Lamivudine</p>		<p>Белый или беловатый кристаллический порошок. Растворим в воде, очень мало растворим в хлороформе и эфире.</p>
<p>Зидовудин (Азидотимидин) Zidovudinum Zidovudine</p>		<p>Белый или белый с желто-ватым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 120 - 123°C. Удельное вращение от +58 до +62 (1%-ный раствор в метаноле). Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле и метаноле, мало растворим в хлороформе, очень мало в эфире.</p>

<p>Йодоксуридин Iodoxuridinum Iodoxuridine</p>		<p>Белый или белый с желто-ватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Умеренно растворим в воде, мало растворим в хлороформе и эфире.</p>
--	---	---

Подлинность

I. Физико-химические методы

1. ИК-спектрофотометрия

ИК-спектры препаратов должны полностью совпадать с прилагаемым к фармстатье рисунком спектра. У тегафура при длине волны 220-300 нм минимум при 248 нм, максимум при 270 нм.

2. УФ-спектрофотометрия

У тегафура интенсивная полоса поглощения в области 290 нм и небольшое плечо в области 258-263 нм. УФ-спектры раствора зидовудина в воде и метаноле имеют два максимума – при 210 и 266 нм и минимум при 233 нм.

3. Хроматография

Для определения подлинности нуклеозидов используют методы ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ. Определяют R_f (R_s) и время удерживания (различие между испытуемым веществом и стандартным образцом не должно превышать 2%).

4. Другие методы

Используют также ЯМР¹H-спектроскопию (сравнивают полученные спектры с рисунком спектра в фармстатье), дериватографию, рентгеновскую дифрактографию.

II. Химические методы (реакции подлинности)

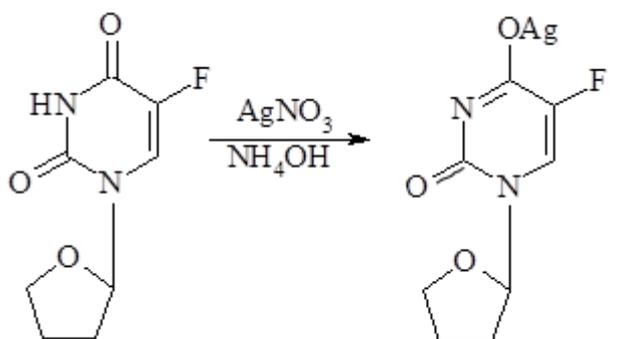
ТЕГАФУР

1. Взаимодействие с хлороформом (хлоралгидратом)

При нагревании с хлороформом или хлоралгидратом появляется оранжево-красное окрашивание.

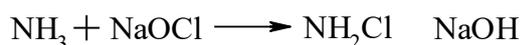
2. Взаимодействие с солями тяжелых металлов.

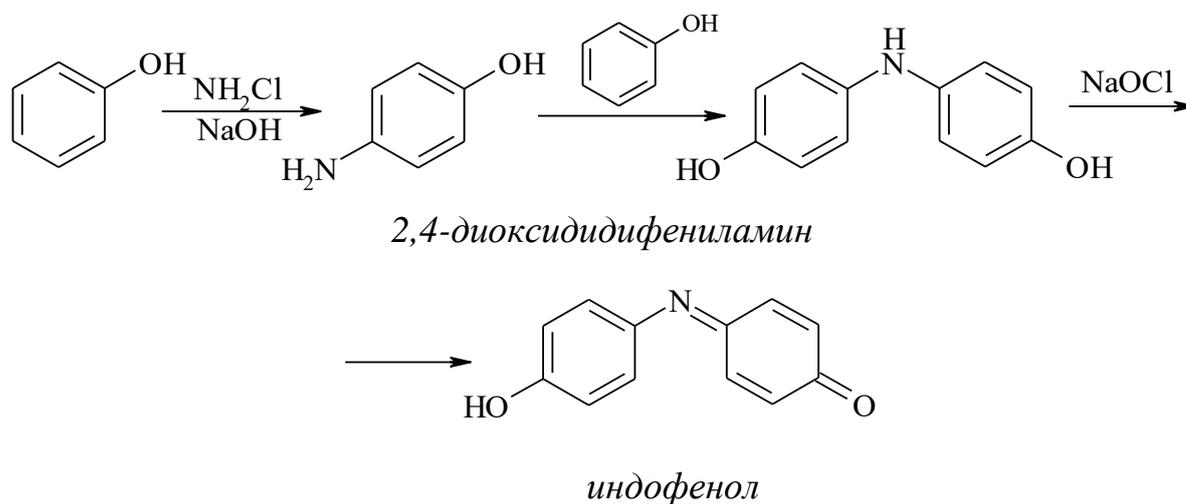
Тегафур образует окрашенное в фиолетовый цвет соединение с солями кобальта, белые осадки с растворами нитрата серебра и дихлорида ртути:



3. Образование индофенола.

При нагревании раствора препарата в 30%-ном растворе гидроксида натрия в присутствии цинковой пыли выделяется аммиак. Если затем внести в реакционную смесь фенол и гипохлорид натрия, то выделившийся аммиак, взаимодействуя с ними, образует монохлорамин, а затем индофенол (при pH 11), имеющий характерную синюю окраску:





4. Обнаружение фторид-иона.

После минерализации обнаружение фторид-иона проводят аналогично фторурацилу.

Доброкачественность

Степень чистоты *тегафура* проверяют методом ТСХ с помощью хроматографических пластинок Силуфол УФ-254. Препарат не должен содержать 5-фторурацила и других посторонних примесей. С помощью фторселективного электрода определяют содержание примеси свободных фторид-ионов. В *цитарабине*, *ламивудине*, *зидовудине* и *иодоксуридине* наличие примесей устанавливают методами ТСХ и ВЭЖХ. Методом ГЖХ определяют наличие остаточных растворителей (метанол, хлороформ, толуол, диэтиламин, диметилформамид). В *зидовудине* методом ВЭЖХ определяют содержание специфической примеси 5-*o*-бензоил-2,3-ангидропиримидина. Для *зидовудина* нормируют содержание воды (не более 1,0%), остатка после сжигания (не более 0,25%). Оценивают также угол удельного вращения. Для инъекционных растворов препаратов определяют стерильность (содержание *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella species*, *Escherichia coli*).

Количественное определение

1. Хроматография

Для количественного определения препаратов нуклеозидов используют метод ВЭЖХ. Расчеты выполняют методом простой нормировки по площади пика основного вещества и стандартного образца.

2. Спектрофотометрия

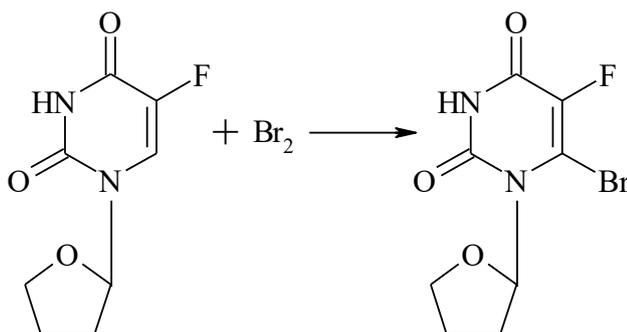
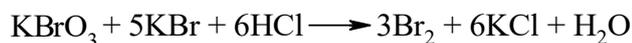
Используют для количественного определения тегафура. Препарат растворяют в 0,1М растворе хлороводородной кислоты и проводят определение при 270 нм.

3. Фотоколориметрия

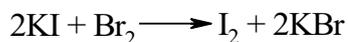
Для фотоколориметрического определения используют цветные реакции (например, образование комплекса с ионом кобальта).

4. Бромид-броматометрия

Используется для определения тегафура. Титрант – бромат калия:



Избыток титранта устанавливают иодометрически:



Индикатор – крахмал.

Хранение

Тегифур хранят по списку А в сухом, защищенном от света месте. *Зидовудин, иодоксуридин, ламивудин* и *цитарабин* хранят по списку Б в плотно закупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 20°C.

Применение

ТЕГАФУР

Применяют при злокачественных опухолях желудка, толстой, сигмовидной и прямой кишки, раке молочной железы, при кожных лимфомах, а также при диффузных нейродермитах.

Формы выпуска: 4%-ный раствор натриевой соли в ампулах по 10 мл; капсулы по 0,4 г в упаковке по 100 штук.

ЦИТАРАБИН

Применяют при острых миелобластных лейкозах у детей и взрослых, при остром лимфобластном лейкозе, эритролейкозе, неходжинской лимфоме.

Формы выпуска: лиофилизированный порошок или пористая масса во флаконах по 0,1 и 0,5 г с приложением растворителя; 2%-ный раствор для инъекций и инфузий в ампулах по 5 мл.

ЛАМИВУДИН

Применяют в основном в комплексной терапии СПИДа. Является ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ.

Формы выпуска: таблетки ламивудина (0,15 г) с зидовудином (0,3 г) выпускаются под названием Комбивир.

ЗИДОВУДИН

Применяют в комплексной терапии СПИДа. Препарат ингибирует репликацию ретровирусов.

Формы выпуска: капсулы по 0,1 и 0,25 г; 1%-ный сироп; 2%-ный раствор для инфузий во флаконах по 20 мл.

ЙОДОКСУРИДИН

Оказывает избирательное угнетающее влияние на репликацию некоторых вирусов. Применяют в офтальмологической практике как местное противовирусное средство при кератитах, вызванных вирусом Herpes simplex или vaccinia.

Формы выпуска: 0,1%-ный раствор (глазные капли) во флаконах по 10 мл.

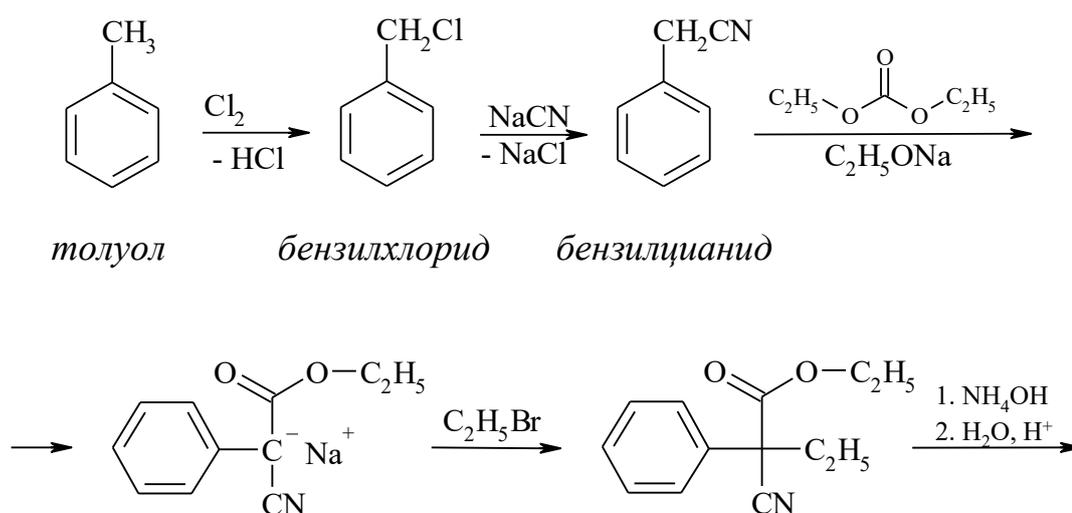
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-4,6-ДИОНА

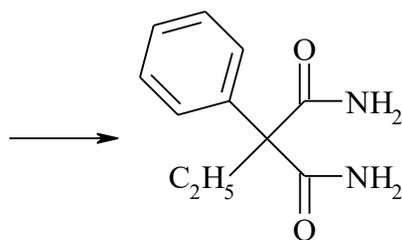
К данной группе лекарственных веществ относится препарат *гексамидин*. По химической структуре гексамидин близок к фенобарбиталу, но не является барбитуратом, так как в его молекуле отсутствует фрагмент мочевины. Модификация молекулы привела к созданию препарата с выраженным противосудорожным действием и меньшим, чем у фенобарбитала, снотворным эффектом.

ГЕКСАМИДИН

Получение

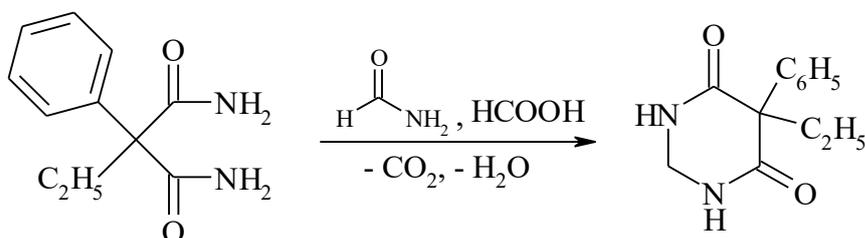
Исходным соединением является толуол:





диамид фенилэтилмалоновой кислоты

Полученный диамид фенилэтилмалоновой кислоты конденсируют с формамидом при 192-195°C:



гексамидин

Свойства гексамидина

Гексамидин (Примидон) Hexamidinum (Primidonum)		Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл}$ 280 - 284°C Практически нерастворим в воде, эфире и бензоле, мало растворим в в 95% этаноле и ацетоне.
---	--	--

Подлинность

I. Физико-химические методы

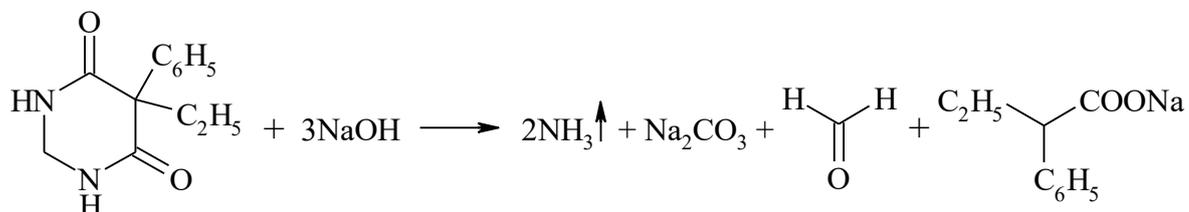
УФ-спектрофотометрия

УФ-спектр раствора гексамидина в этаноле должен иметь три максимума поглощения – при 252, 258, 264 нм.

II. Химические методы (реакции подлинности)

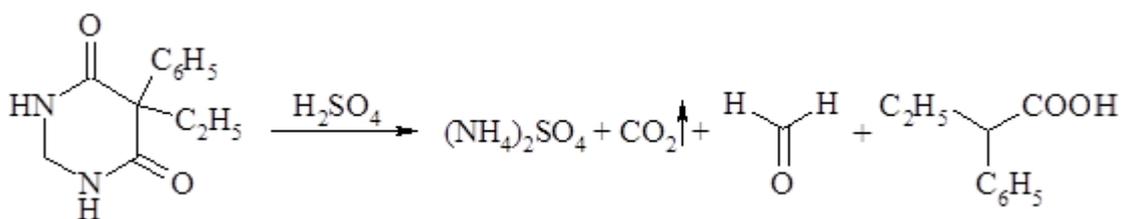
1. Сплавление со щелочью

При сплавлении с кристаллическим гидроксидом натрия выделяется аммиак, который обнаруживают по посинению красной лакмусовой бумажки:

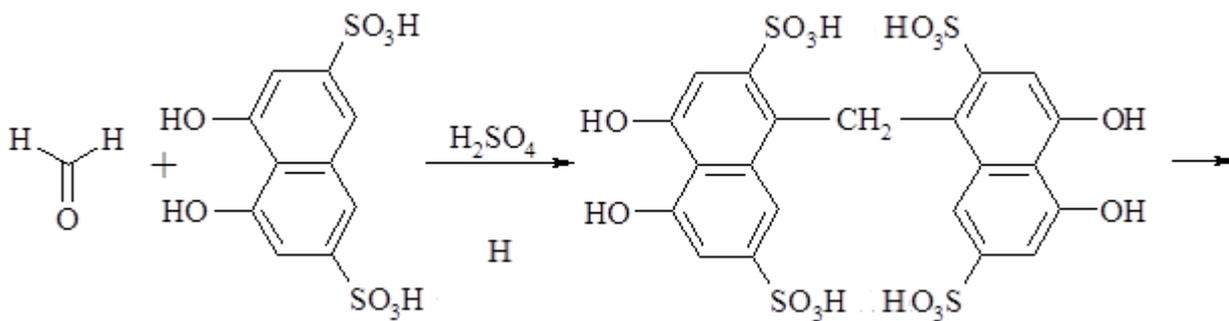


2. Взаимодействие с хромотроповой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты

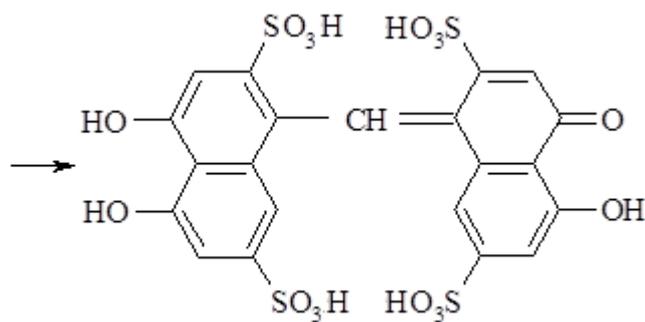
При нагревании препарата с хромотроповой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты появляется сиреневое окрашивание (продукт конденсации выделяющегося формальдегида с хромотроповой кислотой):



формальдегид



хромотроповая кислота



сиреневое окрашивание

3. Взаимодействие с хлорамином Б и сульфатом меди

При кипячении раствора препарата с хлорамином Б и сульфатом меди появляется ароматный запах, выпадает синий осадок, а раствор окрашивается в красно-фиолетовый цвет.

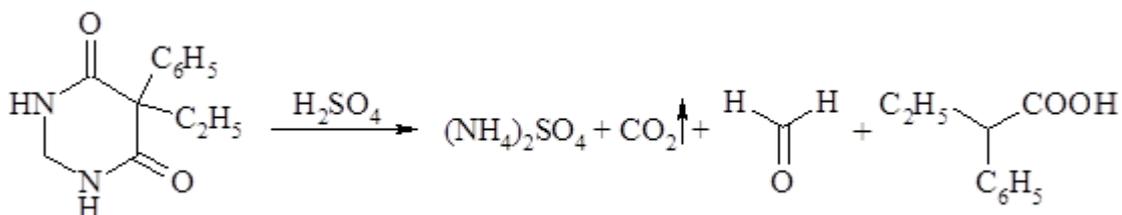
Доброкачественность

Определяют потерю в массе при высушивании (не более 0,5%), сульфатную золу (не более 0,1%) и примеси тяжелых металлов. Хлориды и сульфаты должны быть в пределах эталона. Для определения органических примесей используют тонкослойную хроматографию.

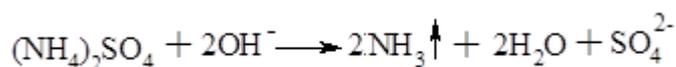
Количественное определение

1. Метод Кьельдаля

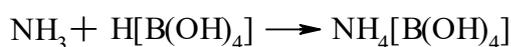
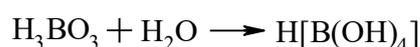
Навеску препарата нагревают с концентрированной серной кислотой:



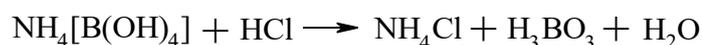
В результате органически связанный азот переходит в гидросульфат аммония, который обрабатывают гидроксидом натрия и отгоняют образующийся аммиак в приемник:



Аммиак взаимодействует с борной кислотой с образованием тетрагидроксидбората аммония:



Который затем титруют 0,1М раствором хлороводородной кислоты:



Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение

Хранят по списку Б в хорошо закупоренной таре.

Применение

Препарат обладает сильным противосудорожным эффектом. В отличие от фенобарбитала не дает выраженного снотворного эффекта. Применяют гексамидин главным образом при больших судорожных припадках. Менее эффективен при легких абортивных припадках.

Формы выпуска: таблетки по 0,125 и 0,25 в упаковке по 50 штук.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТИОУРАЦИЛА

Подлинность

1. Взаимодействие с нитратом серебра

Методика: 0,2 г порошка растертых таблеток растворяют в 10 мл раствора аммиака и фильтруют. К фильтрату добавляют 2 мл раствора нитрата серебра. Образуется студенистый осадок, нерастворимый в избытке аммиака.

Реакцию записать.

2. Обесцвечивание бромной воды

Методика: к 0,1 г порошка растертых таблеток прибавляют по каплям бромную воду до растворения основной массы порошка. Раствор слегка подогревают и фильтруют. К охлажденному фильтрату добавляют 2-3 капли раствора хлорида бария. Образуется осадок белого цвета, нерастворимый в кислотах.

Реакцию записать.

3. Взаимодействие с ацетатом меди

Методика: 1-2 мг порошка растертых таблеток помещают на фильтровальную бумагу и наносят 1-2 капли раствора гидроксида натрия. На эту же каплю после выпитывания наносят каплю 0,3%-ного раствора ацетата меди. После облучения ультрафиолетовым светом наблюдается ярко-красная флюоресценция.

Реакцию записать.

Количественное определение

Неводное титрование

Методика: Около 0,1 г порошка растертых таблеток (точная навеска) растворяют в 30 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по 1%-ному раствору тимолового синего в диметилформамиде, и титруют с тем же индикатором 0,1н раствором метилата натрия до синего окрашивания.

1 мл 0,1н раствора метилата натрия соответствует 0,01422 г метилтитоурацила, которого должно быть 0,238-0,262 г, считая на средний вес одной таблетки.

Реакцию записать.

