

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ АНДРОГЕННЫ И АНАБОЛИКИ

VIII семестр

Занятие 16

Волгоград, 2023

Дисциплина
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

VIII СЕМЕСТР
ЗАНЯТИЕ № 16

МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ
АНДРОГЕННЫ И АНАБОЛИКИ

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Общая характеристика мужских половых гормонов. Строение. Получение тестостерона и его эфиров.
2. Подлинность андрогенных гормонов.
3. Количественное определение, хранение, применение.
4. Синтетические анаболические средства производные 19-нортестостерона.

МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

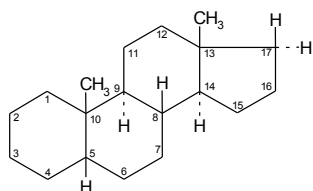
АНДРОГЕННЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

Мужские половые гормоны также называются андрогенами. Наиболее важным физиологическим представителем андрогенов является тестостерон или более активный дигидротестостерон, который образуется только из других андрогенов в клетке-мишени. Они вызывают формирование мужского фенотипа (внешнего вида) и мужского поведения. Они высвобождаются во время эмбриогенеза (формирование живого существа в матке) и во время полового созревания. Любая фенотипическая дифференциация между самцом и самкой зависит исключительно от наличия или отсутствия эффекта мужских половых гормонов.

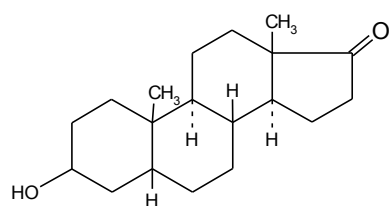
Андрогенная активность - это способность стероидных гормонов вызывать явления маскулинизации и вирилизации. Именно с андрогенной активностью связывают многие побочные эффекты стероидов, такие как: рост волос на теле, потеря волос на голове, гипертрофия простаты, атрофия яичек, и многие другие. Помимо этого андрогены повышают либидо, вызывают психическую активацию и чувство доминирования (стероидная ярость).

При изучении стероидных препаратов андрогенной активности противопоставляется анаболическая активность, которая характеризует способность гормонов вызывать гипертрофию мускулатуры.

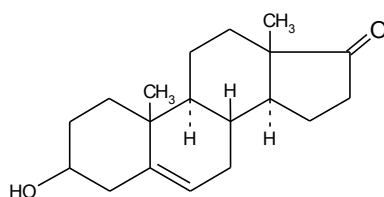
Андрогенные гормоны вырабатываются мужскими половыми железами (тестисами) в период половой зрелости. В химическом отношении эти вещества являются производными *андростана*:



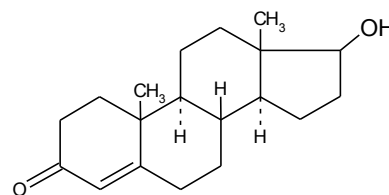
В 1931 г. Бутенандт из мужской мочи выделил гормон *андростерон*, позже *дегидроандростерон*. Из ткани тестикул скота получен *тестостерон*, который в физиологическом отношении оказался в 10 раз активнее андростерона:



андростерон
(3-окси-17-кето-андростан)

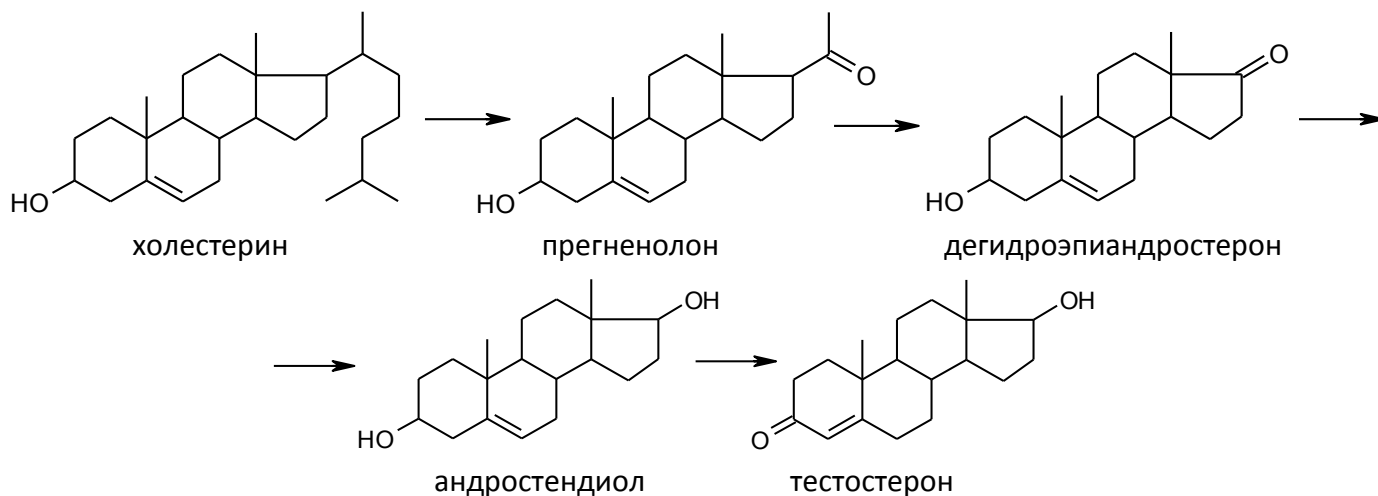


дегидроандростерон

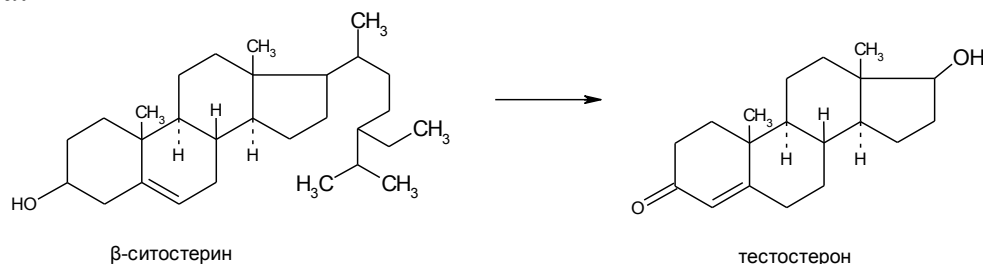


тестостерон
(андростен-4-ол- β -он-3)

Промышленный синтез тестостерона может быть осуществлён из ацилированного дигидропрегненолона, полученного из холестерина (подобно кортизону):



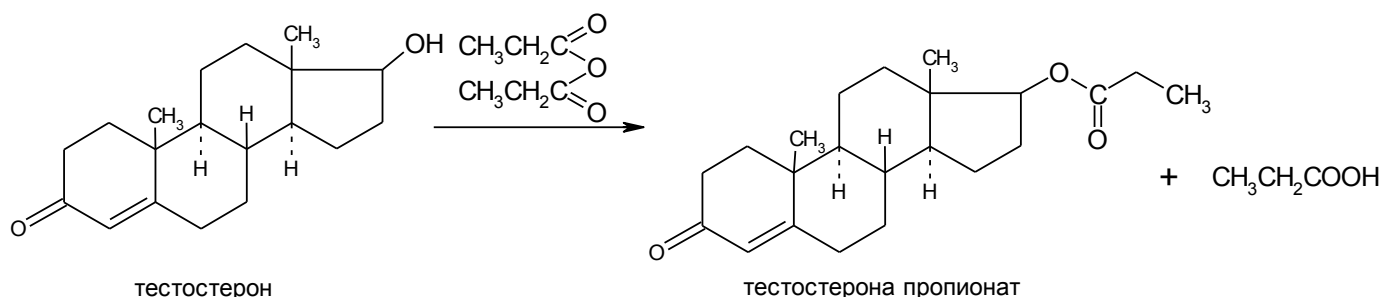
и путём микробиологического окисления и отщепления боковой цепи у β -ситостерина:



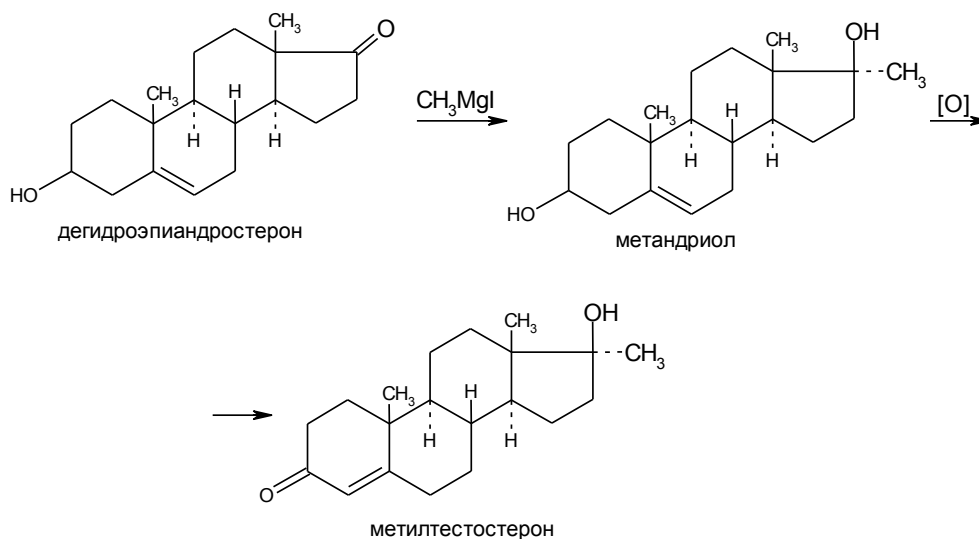
В 1936 г. было установлено, что действие тестостерона становится более длительным после этерификации жирными кислотами. Эфиры создают

своеобразное депо в месте введения, из которого они постепенно всасываются, в то время как тестостерон довольно быстро выводится из организма почками. На этой основе был создан тестостерона пропионат, наиболее активный из исследованных эфиров и устойчивый при хранении.

Тестостерона пропионат получают этерификацией тестостерона пропионовым ангидридом при 110–114°C:



Полусинтетическим аналогом тестостерона является метилтестостерон, который можно синтезировать из дегидроэпиандростерона по схеме:

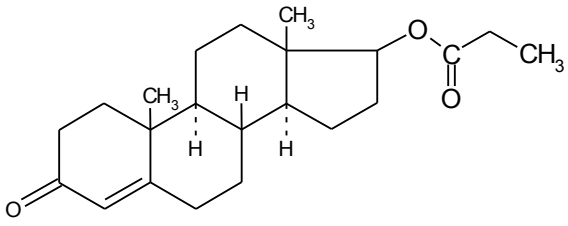
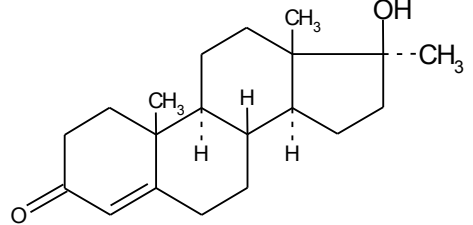
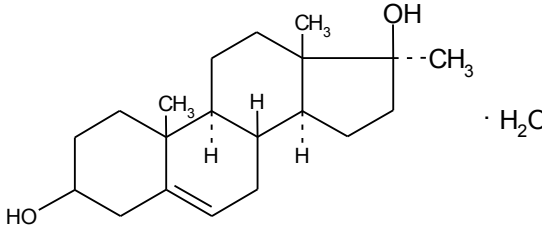
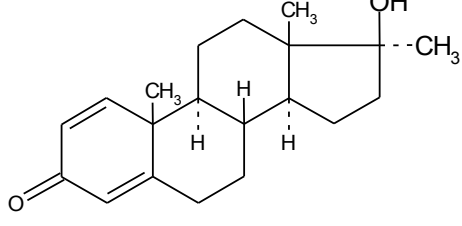


Тестостерон и его полусинтетические аналоги обладают способностью оказывать стимулирующее действие на синтез белков в организме (анаболический эффект). Анаболическое действие проявляют тестостерон, его эфиры, метилтестостерон. Однако у них этот эффект намного менее выражен, чем андрогенная активность. Метандриол (метиландростендиол), являющийся промежуточным продуктом синтеза метилтестостерона, проявляет слабую андрогенную и относительно более высокую анаболическую активность. Еще более избирательным анаболическим действием обладает метандиенон (метандростенолон).

Свойства андрогенных гормонов и их синтетических аналогов

Табл 1

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
------------------------	----------------------	----------

Testosterone Propionate — тестостерона пропионат	 андростен-4-ол-17β-она-3 пропионат	Белый или с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 118–123°C. Удельное вращение от +83 до +90° (1%-ный раствор в этаноле)
Methyltestosterone — метилтестостерон	 17β-гидрокси-17α-метиландрост-4-ен-3-он	Белый или со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Слегка гигроскопичен. Т.пл. 162–168°C. Удельное вращение от +79 до +85° (1%-ный раствор в этаноле)
Methandriole — метандриол (Метиландростен диол)	 3β,17β-дигидрокси-17α-метиландрост-5-ена моногидрат	Белый или с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 199–206°C. Удельное вращение от –70 до –77° (1%-ный раствор в этаноле)
Metandienone — метандиенон (Метандростенолон)	 17β-гидрокси-17α-метиландрост-1,4-диен-3-он	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т.пл. 163–170°C. Удельное вращение от 0 до ±5° (1%-ный раствор в хлороформе) или от +7 до +13° (2%-ный раствор в этаноле)

По физическим свойствам лекарственные вещества (табл. 1) представляют собой белые кристаллические порошки, допускается наличие слабого желтоватого оттенка. Они практически нерастворимы в воде, легко растворимы или растворимы (метандриол) в этаноле, очень легко или умеренно (метандриол) растворимы в хлороформе, умеренно (метандиенон, метилтестостерон) или легко (тестостерона пропионат) растворимы в эфире. Метилтестостерон растворим, а метандриол умеренно растворим в ацетоне. Тестостерона пропионат растворим в растительных маслах.

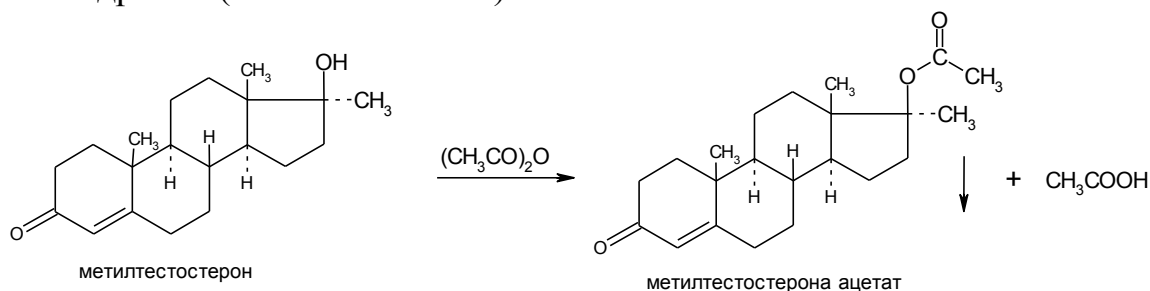
Подлинность

1. ИК-спектроскопия

Наиболее достоверно подлинность лекарственных веществ можно подтвердить рекомендуемым ФС и МФ методом ИК-спектроскопии. ИК-спектр испытуемого вещества, снятый в вазелиновом масле в области 3700–400 см⁻¹, должен иметь полное совпадение с полосами поглощения спектра ГСО или прилагаемого к ФС рисунка спектра.

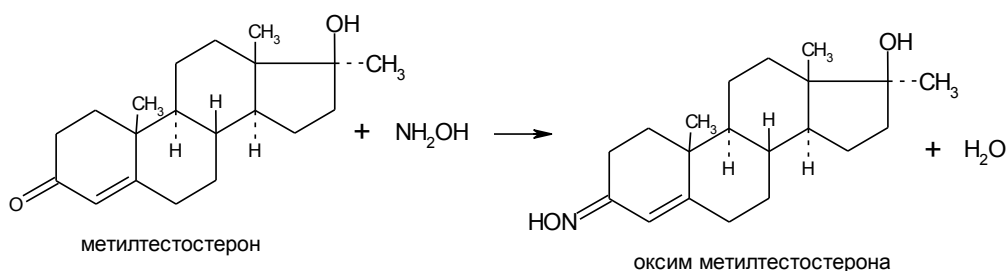
2. Образование сложных эфиров

Для испытания подлинности используют реакции образования сложных эфиров и других производных указанных веществ, которые имеют стабильную температуру плавления. Так, при действии уксусным ангидридом получают моноацетаты метилтестостерона (т.пл. 173–176 °С) и метандриола (т.пл. 174–180 °С):



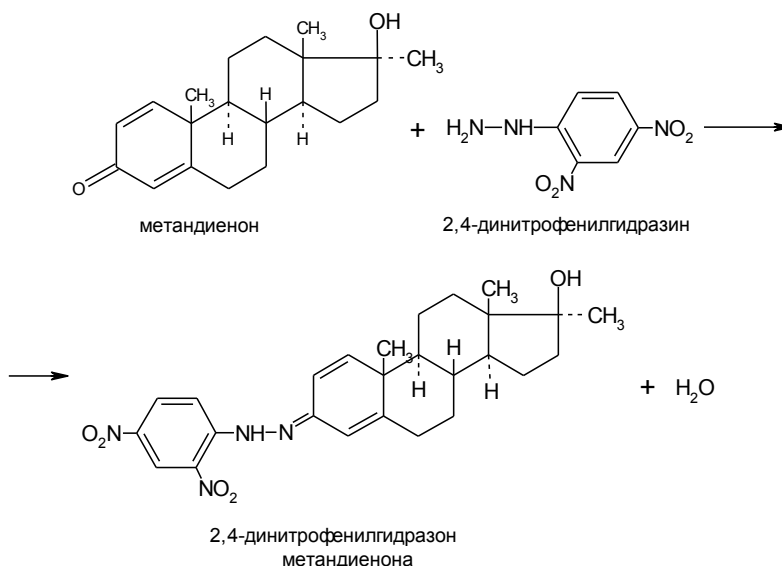
3. Образование оксимов

Тестостерона пропионат и метилтестостерон, содержащие в положении 3 кетонную группировку, при действии гидроксиламином образуют оксимы с температурой плавления соответственно 166–171°С и 210–216°С. Оксим метилтестостерона образуется по схеме:



4. Образование фенилгидразонов

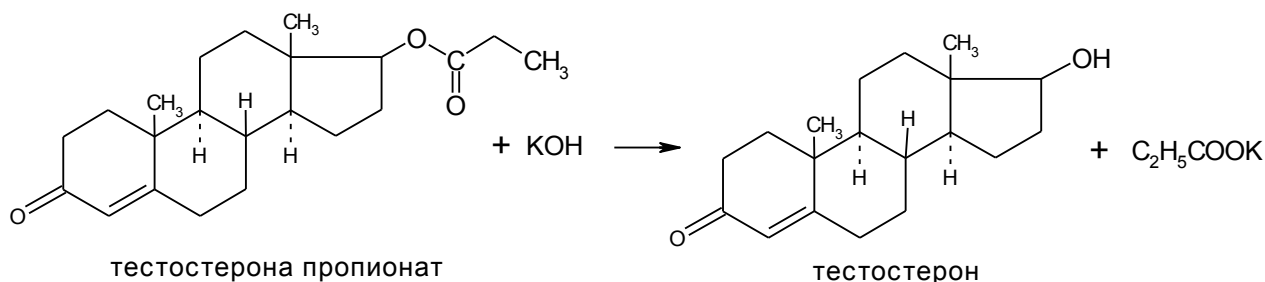
Метандиенон идентифицируют по образованию гидразона (окрашенного в оранжево-красный цвет) при взаимодействии с 2,4-динитрофенилгидразином:



Аналогичную цветную реакцию даёт тестостерона пропионат с изониазидом (гидразидом изоникотиновой кислоты). Образуется окрашенный в жёлтый цвет изоникотиноилгидразон. Реакцию используют для фотоколориметрического определения лекарственных форм тестостерона пропионата. (реакцию писать).

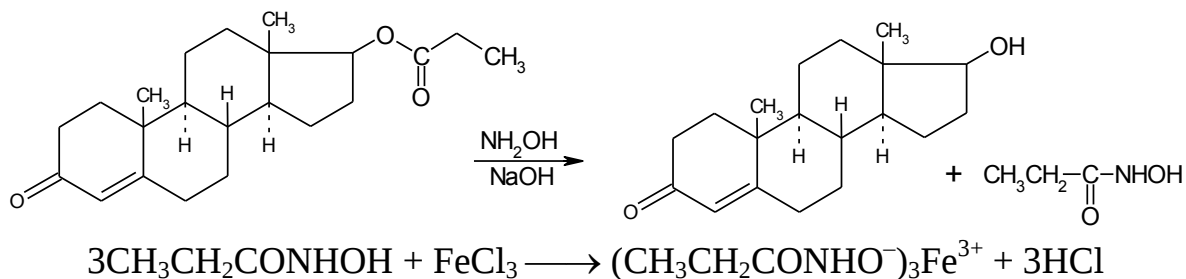
5. Гидролиз сложноэфирной группы

Тестостерона пропионат можно идентифицировать по сложноэфирной группировке, используя реакцию омыления с последующей проверкой температуры плавления выделяющегося тестостерона (150–156°C):



6. Гидроксамовая реакция

Можно применить также реакцию образования окрашенной комплексной соли железа (III) и пропионгидроксамовой кислоты:



С помощью этой реакции можно отличить тестостерона пропионат от лекарственных веществ, не являющихся эфирами.

7. Испытания на стероидный цикл

Для испытания на подлинность применяют (ФС) цветную реакцию на стероидные соединения с концентрированной серной кислотой.

Метилтестостерон и метандриол образуют при этом желто-оранжевое окрашивание с характерной зелёной флуоресценцией, а метандиенон — красное окрашивание.

8. Тонкослойная хроматография

Подлинность тестостерона пропионата и метилтестостерона по МФ устанавливают с помощью ТСХ на адсорбенте *кизельгур* Р-1, в качестве проявителя используют раствор 4-толуолсульфоновой кислоты в этаноле.

Метод ТСХ рекомендован ФС для испытания подлинности тестостерона пропионата путем сравнения с ГСО. В тех же условиях определяют примеси посторонних стероидов в четырёх указанных лекарственных веществах. Испытание выполняют на пластинках «Силуфол УФ-254», используя растворы анализируемых и стандартных образцов веществ-свидетелей (или ГСО) в хлороформе. Хроматограммы после высушивания просматривают в УФ-свете при 254 нм. Наличие допустимых количеств примесей (не более 1%) оценивают по совокупности величин и интенсивности пятен испытуемого лекарственного вещества и свидетеля. В метандиеноне устанавливают наличие примеси селена (не более 0,01%) методом сжигания в кислороде с последующей спектрофотометрией продукта взаимодействия селена с 3,3'-диаминобензида тетрагидрохлоридом в толуольном извлечении при длине волны 413 нм.

Количественное определение

1. УФ спектрофотометрия

Метод УФ-спектрофотометрии ФС и МФ рекомендуют для испытания подлинности и количественного определения андрогенных и анаболических лекарственных веществ. Растворы в этаноле имеют максимумы поглощения у тестостерона пропионата при длине волны 240 нм, метилтестостерона — при 241 нм, метандиенона — при 245 нм. В метандриоле определяют светопоглощающие примеси, измеряя оптическую плотность (не более 0,5) 0,5%-ного раствора испытуемого вещества в этаноле при длине волны 240 нм. В соответствии с требованиями ФС в максимумах поглощения выполняют спектрофотометрическое определение указанных лекарственных веществ, используя растворитель — этанол, который служит также раствором сравнения. Расчет содержания выполняют по удельному показателю поглощения (метилтестостерон — 540; метандиенон — 516) или по ГСО (тестостерона пропионат).

2. Поляриметрический метод

Метандриол количественно определяют (по ФС) поляриметрическим методом. Измеряют величину угла вращения спиртового раствора навески и рассчитывают содержание метандриола по величине удельного вращения.

Для надёжной идентификации андрогенных и анаболических стероидов были использованы ¹H-ЯМР и масс-спектры. Выявлены химические сдвиги стандартных синглетных сигналов протонов С-18 и С-19, а также основные и характеристические ионы масс-спектров, полученных методом электронного удара. Для количественного определения применён также метод ВЭЖХ (Э. С. Матыев, А. П. Арзамасцев).

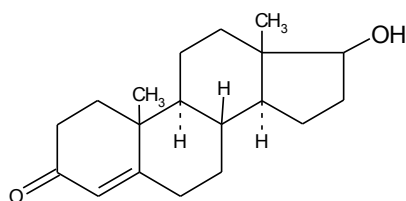
Хранение применение

Андрогенные и анаболические стероидные лекарственные вещества хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги, под влиянием которых они могут постепенно разлагаться.

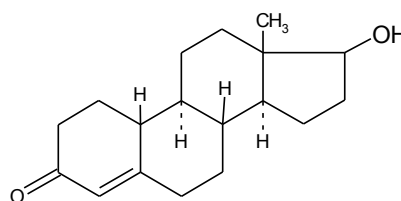
Тестостерона пропионат применяют как андрогенное лекарственное средство при климактерических, сосудистых и нервных расстройствах, а также для лечения рака молочной железы и яичников у женщин. Назначают его в виде 1%-ных или 5%-ных масляных растворов подкожно и внутримышечно. Метилтестостерон обладает аналогичным, но в 2–3 раза менее активным андрогенным действием. Он эффективен при приеме внутрь и подъязычном применении. Выпускают метилтестостерон в таблетках по 0,005 и 0,01 г. Метандиенон и метандриол обладают анаболическим действием, назначают их при нарушениях белкового обмена вследствие тяжелых травм, при коронарной недостаточности, язвенной болезни, инфаркте миокарда и т. д. Выпускают таблетки метандиенона по 0,005 г и метандриола по 0,25 г.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАБОЛИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ 19-НОРТЕСТОСТЕРОНА

Анаболическим действием обладают также производные 19-нортестостерона (17 β -окси-19-нор-4-андростен-3-она), отличающегося от тестостерона отсутствием метильного радикала в положении 19:



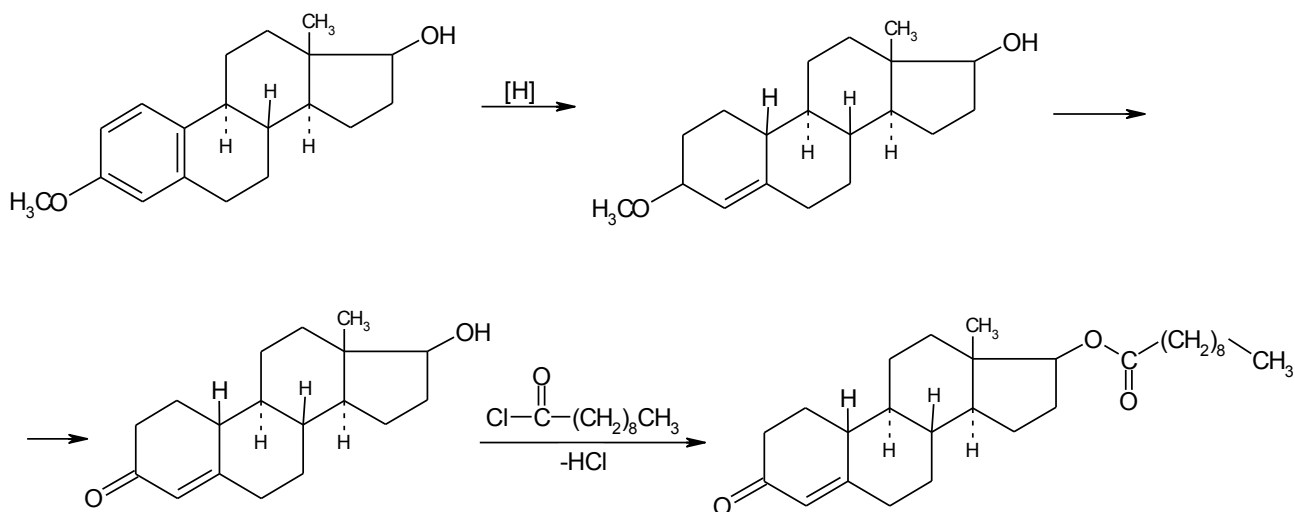
тестостерон



19-нортестостерон

Применяют лекарственные вещества, являющиеся сложными эфирами 19-нортестостерона: нандролон фенилпропионат и нандролон деканоат (феноболин и ретаболил).

Нандролон деканоат синтезируют из 3-метилового эфира эстрадиола восстановлением ароматического цикла с последующим гидролизом эфира, окислением до кетогруппы и ацилированием хлорангидридом декановой кислоты:



Свойства сложных эфиров нандролонa

Табл. 2

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Nandrolone Phenylpropionate — нандролонa фенилпропионат (Феноболин)	17β-окси-19-нор-4-андростен-3-он-17β-фенилпропионат (фенилпропионат 19-нортестостерона)	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок с характерным запахом. Т. пл. 95–99 °С. Удельное вращение от +52 до +58° (2%-ный раствор в хлороформе)
Nandrolone Decanoate — нандролонa деканоат (Ретаболил)	19-нортестостерон-17β-деканoат	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Т. пл. около 35 °С

Сложные эфиры нандролонa (табл. 2) представляют собой белые или почти белые кристаллические вещества. Нандролонa фенилпропионат и нандролонa деканоат практически нерастворимы в воде, трудно растворимы в этаноле, легко растворимы или растворимы в хлороформе. Нандролонa фенилпропионат растворим в ацетоне, нандролонa деканоат — в эфире.

Подлинность

1. ИК-спектроскопия УФ

Подлинность нандролонa фенилпропионата (ФС) устанавливают по ИК-спектру 5%-ного раствора в хлороформе. Характеристические частоты в области 3005, 2940, 2870 (CH); 1727 (C=O эф.); 1665 (C=O соп.); 1620 (C=C) должны

совпадать у спектра испытуемого вещества и прилагаемого к ФС рисунка спектра.

2. Тонкослойная хроматография

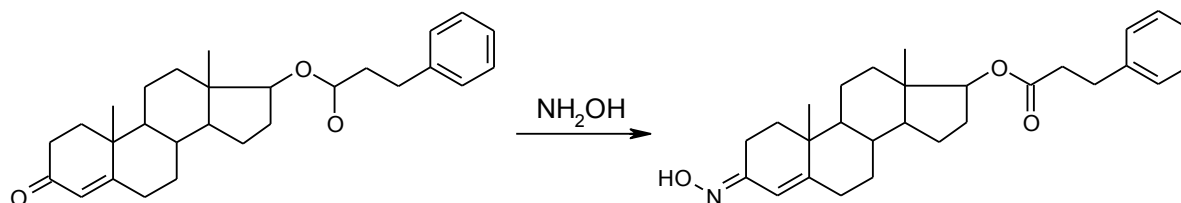
Нандролон деканоат в масляных растворах испытывают на подлинность методом ТСХ. Устанавливают тождественность величин R_f у растворов испытуемого вещества и стандартного образца в хлороформе. Подвижной фазой служит система, состоящая из изопропилового спирта, ацетонитрила и воды (60:40:20). Проявитель состоит из этанола и концентрированной серной кислоты (1:1) или используют УФ-свет (254 нм).

Примесь посторонних стероидов устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 в системе растворителей бензол-хлороформ-метанол (80:15:5), используя восходящую хроматографию. Проявляют хроматограмму 10%-ным раствором фосфорномолибденовой кислоты или просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно быть одно пятно.

Нандролон фенилпропионат испытывают на кислотность (индикатор бромтимоловый синий), потерю в массе при высушивании (не более 0,1%) и сульфатную золу.

3. Образование оксимов

Нандролон фенилпропионат и нандролон деканоат, содержащие в положении 3 кетонную группировку, при действии гидроксиламином образуют оксимы с температурой плавления. Оксим фенаболина образуется по схеме:



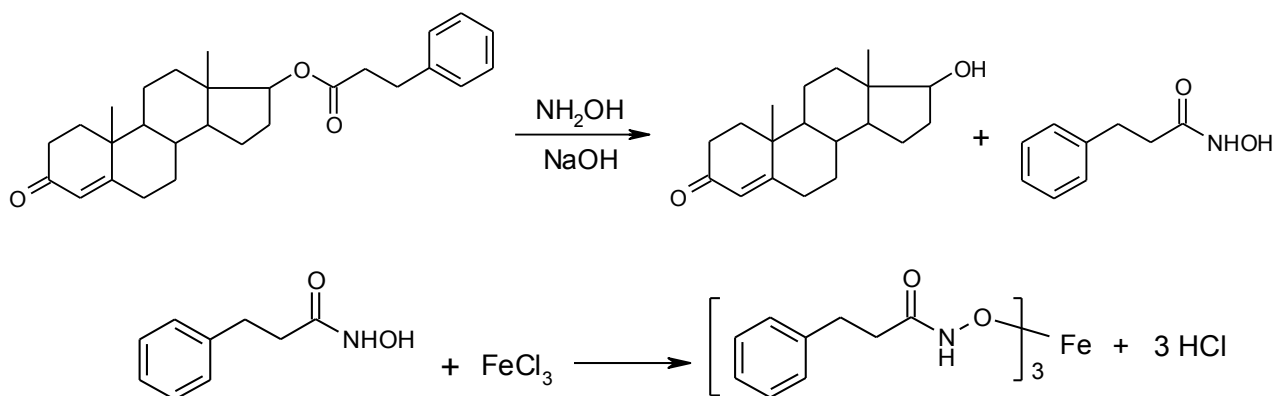
4. Образование фенилгидразонов

Метандиенон идентифицируют по образованию гидразона (окрашенного в оранжево-красный цвет) при взаимодействии с 2,4-динитрофенилгидразином (аналогично метандиенону). (Реакцию писать.)

Аналогичную цветную реакцию даёт фенаболин и ретоболил с изониазидом (гидразидом изоникотиновой кислоты). Образуется окрашенный в жёлтый цвет изоникотиноилгидразон. Реакцию используют для фотоколориметрического определения лекарственных форм. (Реакцию писать.)

5. Гидроксамовая реакция

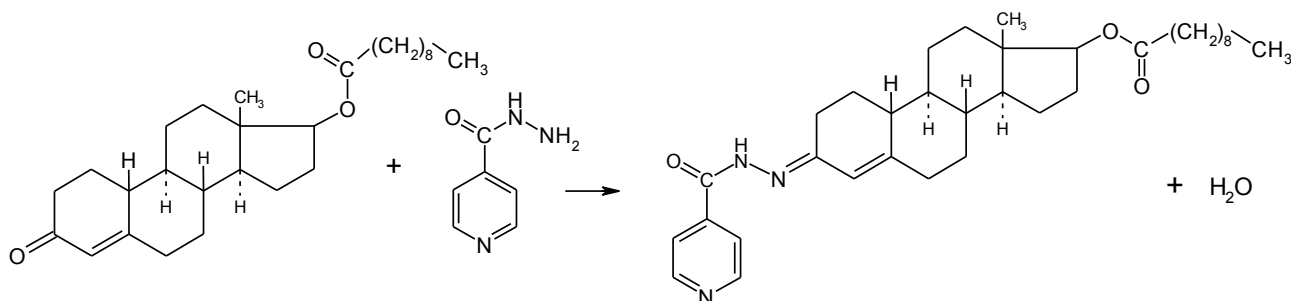
Можно применить также реакцию образования окрашенной комплексной соли железа (III) и гидроксамовой кислоты:



Количественное определение

Количественное определение нандролоната фенолпропионата выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 240 нм, используя в качестве растворителя этанол. Рассчитывают содержание по удельному показателю поглощения (430).

Количественное определение выполняют методом УФ-спектрофотометрии, применяя в качестве реактива гидразид изоникотиновой кислоты. Оптическую плотность образующегося изоникотиноилгидразона нандролоната деканоата измеряют в максимуме поглощения — при 380 нм. Окраска возникает в результате реакции:



Доброкачество

Примесь посторонних стероидов устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 в системе растворителей бензол-хлороформ-метанол (80:15:5), используя восходящую хроматографию. Проявляют хроматограмму 10%-ным раствором фосфорномолибденовой кислоты или просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно быть одно пятно.

Нандролоната фенолпропионат испытывают на кислотность (индикатор бромтимоловый синий), потерю в массе при высушивании (не более 0,1%) и сульфатную золу.

Хранение Применение

Хранят лекарственные препараты по списку Б, в защищенном от света месте. При появлении осадка ампулу с раствором подогревают (без вскрытия) до получения прозрачного раствора.

Нандролон фенилпропионат и деканоат оказывают сильное и продолжительное анаболическое действие. У нандролон фенилпропионата после однократной инъекции эффект сохраняется 7-15 дней, а у нандролон деканоата достигает максимума к 7 дню и продолжается не менее 3 недель. Применяют при тех же показаниях, что метандиенон и метандриол в виде масляных растворов в ампулах: феноболлин 1 и 2,5%-ный, ретаболил — 5%-ный по 1 мл.

Андрогенная активность - это способность стероидных гормонов вызывать явления маскулинизации и вирилизации. Именно с андрогенной активностью связывают многие побочные эффекты стероидов, такие как: рост волос на теле, потеря волос на голове, гипертрофия простаты, атрофия яичек, и многие другие. Помимо этого андрогены повышают либидо, вызывают психическую активацию и чувство доминирования (стероидная ярость).

Анаболическая активность - это способность анаболических стероидов и других веществ усиливать процессы синтеза белка и гипертрофию мышечной ткани. Анаболической активностью обладают: **протеин, инсулин, анаболические стероиды, гормон роста** и многие другие средства. В **бодибилдинге**, стероиды ценятся именно за анаболическую активность, тогда как андрогенную стараются предотвращать или снижать.

Анаболическая активность того или иного стероидного препарата определяется по отношению к анаболической активности **тестостерона**, которая принимается за единицу. Аналогичным образом выражается **андрогенная активность** по отношению к андрогенной активности тестостерона.