

КОНСПЕКТ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ

по дисциплине «Фармацевтическая химия»

V курс, 9 семестр, занятие № 6

Тема занятия: «Кортикостероиды»

В надпочечниках различают корковый и мозговой слой. Из коры надпочечников выделено 29 кристаллических стероидных соединений, получивших название *кортикостероидов*.

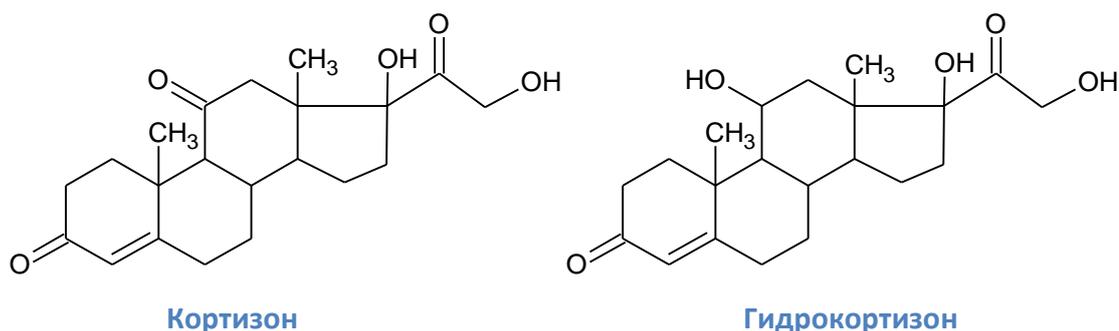
Кортикостероиды (corticosteroids) [лат. cortex — кора, греч. stereos — твердый и eidos — вид] — гормоны позвоночных, вырабатываемые корой надпочечников и обладающие выраженным действием на водно-солевого, углеводный и белковый обмен.

Все они являются производными *pregнана*, содержащими в кольце А кетонепредельную группировку, а в положении 17 - кетольную или диоксиацетоновую цепочку; часть из них при C₁₁ имеет карбонильную или гидроксильную группу.



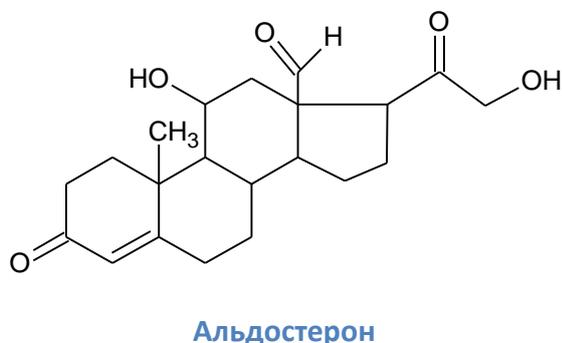
Основные кортикостероиды — гидрокортизон, кортикостерон, альдостерон. Их продукция регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (кортиколиберином), который секретируется клетками гипоталамуса и с кровью переносится через портальные сосуды к гипофизу, где вызывает секрецию адренокортикотропного гормона, а последний стимулирует секрецию кортикостероидов корой надпочечников.

Глюкокортикоиды влияют на обмен углеводов (в частности, повышают содержание глюкозы в крови), белков и жиров, оказывают катаболическое (способствуют распаду белков) действие, обладают противовоспалительными и иммунодепрессивными свойствами., вызывают инволюцию лимфоузлов и тимуса и лимфопению. Высокая концентрация глюкокортикоидов в крови наблюдается при стрессе. Основные глюкокортикоиды, синтезируемые в организме человека – *гидрокортизон* и *кортизон*.



Поскольку наиболее важный глюкокортикоид, гидрокортизон, имеет гидроксильную группу в 17-положении, они иногда рассматриваются как 17-оксикортикостероиды.

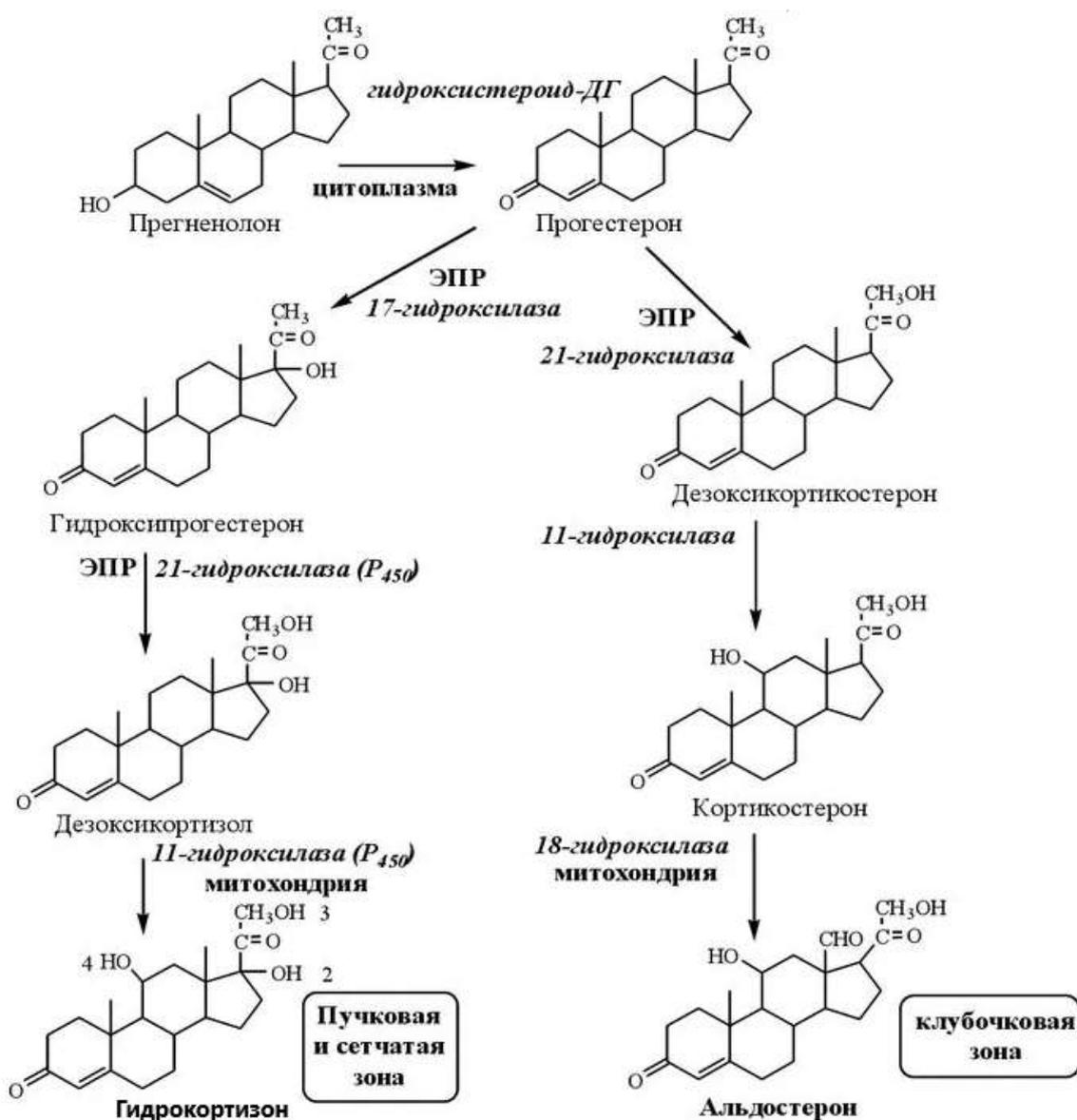
Минералокортикоиды регулируют электролитный баланс, стимулируя экскрецию калия и задержку натрия. Минералокортикоиды, такие как альдостерон, участвующие в регуляции электролитного обмена, не содержат кислородной функции при 17-углеродном атоме и поэтому являются 17-дезоксикортикостероидами.



Биосинтез и метаболизм кортикостероидов

Кортикостероиды синтезируются из холестерина через промежуточное образование прегненолона, на стадии которого происходит разветвление

главных путей стероидогенеза на 17-оксикортикостероиды (гидрокортизон) и 17-дезоксикортикостероиды (кортикостерон и альдостерон). Ведущее значение в биосинтезе кортикостероидов. в надпочечниках большинства млекопитающих животных и человека имеют гидроксильированные производные прегненолона (17-окси-, 11-окси-, 21-окси-, 18-оксипрегненолон, 17, 21-диокси- и 11, 21-диоксипрегненолон), дальнейшее превращение которых приводит к образованию биологически активных кортикостероидов.



Синтез и секреция глюкокортикоидов в норме регулируются АКТГ, который стимулирует основной этап биосинтеза кортикостероидов —

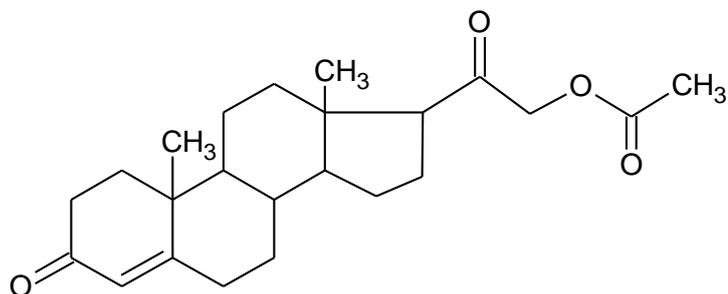
превращение холестерина в прегненолон. АКТГ регулирует и образование альдостерона, определяя суточный ритм его секреции.

Синтезирующиеся кортикостероиды, практически не депонируясь в надпочечниках, быстро поступают в кровь. С белками плазмы связываются 90% глюкокортикоидов и 50—60% альдостерона. Образующийся макромолекулярный белково-стероидный комплекс способствует замедлению инактивации кортикостероидов и является как бы резервуаром гормонов, регулируя их поступление из крови в клетки.

Основным местом метаболизма кортикостероидов является печень; достаточно интенсивный обмен гормонов обнаружен в почках, кишечнике, легких. Ферменты печени восстанавливают двойные связи в стероидном ядре и переводят кетогруппы в оксигруппы. Восстановленные метаболиты кортикостероидов в печени образуют парные соединения с глюкуроновой и серной кислотами и экскретируются с желчью и мочой. В почках синтезируется альдостерон-18-глюкуронид.

ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОНА АЦЕТАТ

Desoxycorticosteroni acetat

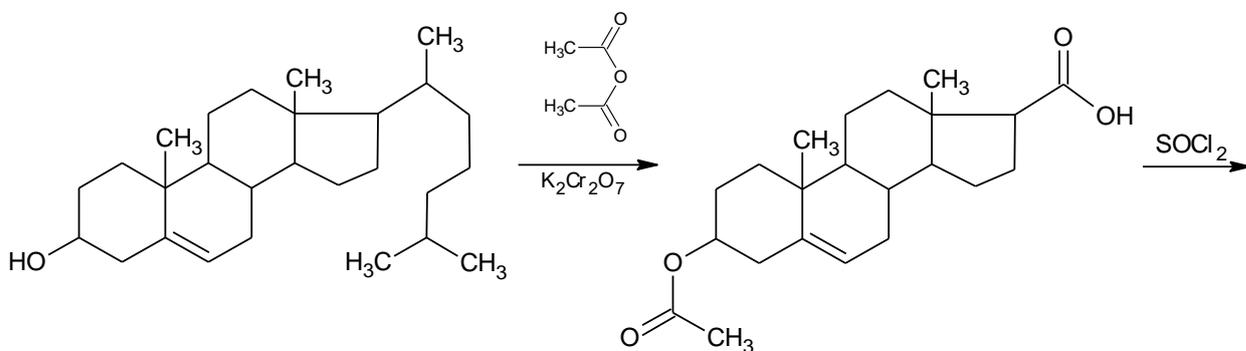


Прегнен-4-ол-21 -диона-3,20 ацетат

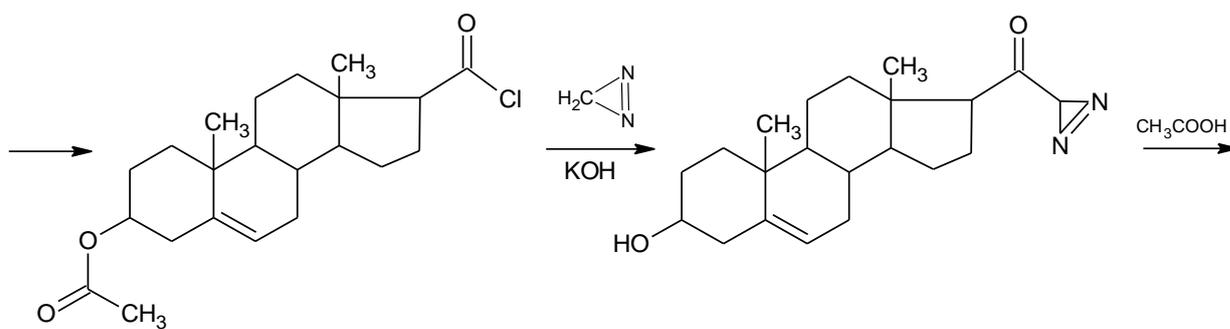
Получение

Источником получения дезоксикортикостерона ацетата служат надпочечники убойного скота.

В отличие от многих кортикостероидов, дезоксикортикостерон получен впервые в 1937 г. не изолированием из органов, а полусинтетическим путем (Штейгер, Рейхштейн) из 3-ацетоксиэтиохолевой кислоты - побочного продукта окисления 5,6-дибром-3-ацетата холестерина при синтезе дегидроэпиандростерона. Синтез дезоксикортикостеронацетата из холестерина является многостадийным и включает стадии ацетилирования, окисления до получения 3-ацетоксиэтиохолевой кислоты, которая является исходным продуктом получения дезоксикортикостерона ацетата.

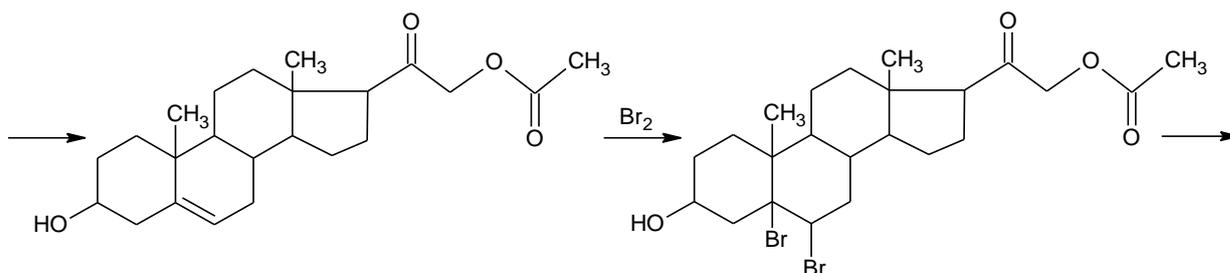


3-Ацетоксиэтиохолевая кислота

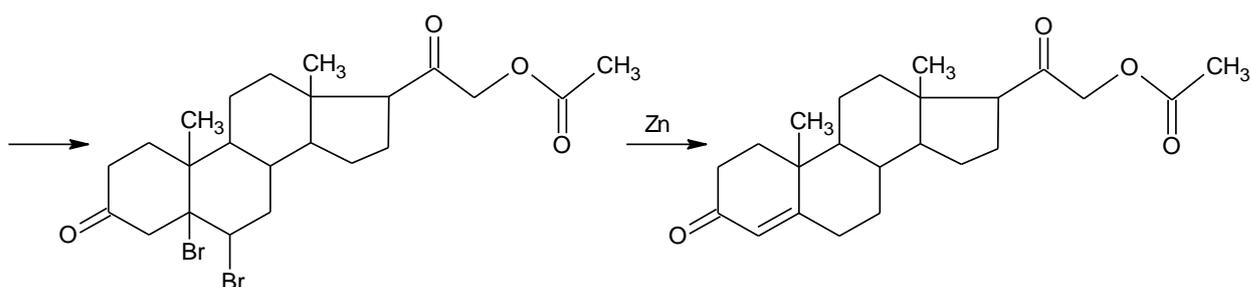


Хлорангидрид 3-ацетоксихолевой кислоты

Диазокетон 3-ацетоксиэтиохолевой кислоты



21-Ацетокси-5-прегнен-3-ол-20-он



Дезоксикортикостерона ацетат

Физические свойства

Белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 155–160°C. Удельное вращение от +176 до +184° (1%-ный раствор в хлороформе). Практически нерастворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, легко растворим в хлороформе, растворим в ацетоне.

Подлинность

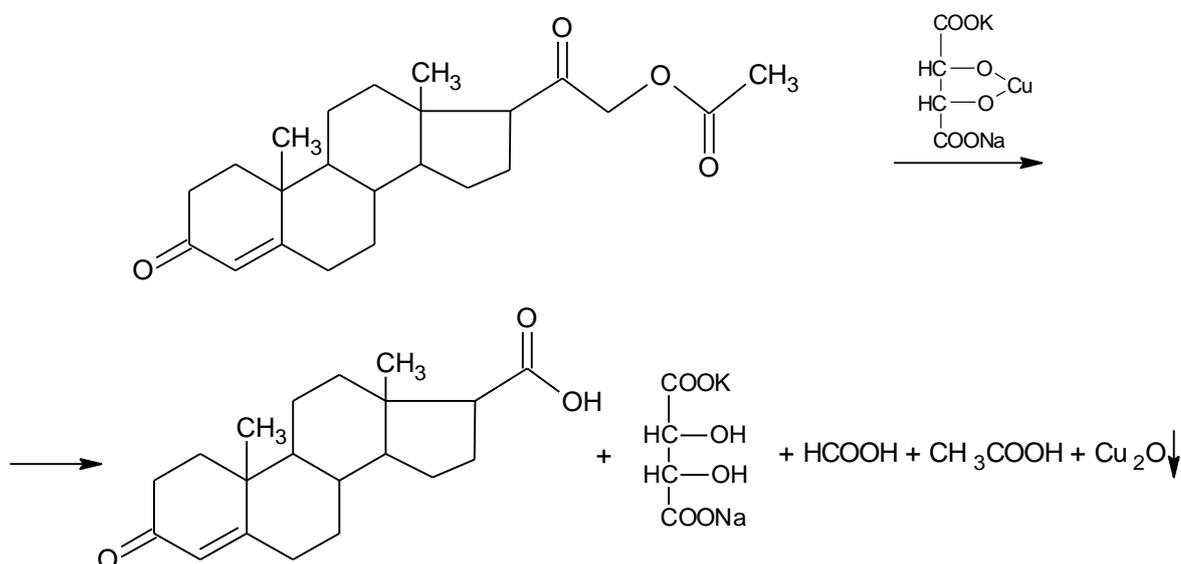
1. **ИК-спектрометрия.** ИК-спектр дезоксикортикостерона ацетата должен соответствовать спектру стандартного образца или прилагаемому спектру в НД.

2. **УФ-спектрометрия.** УФ-спектр имеет характерную полосу поглощения с максимумом при 240 нм, которая определяется наличием сопряженной системы кетогруппы и двойной связи.

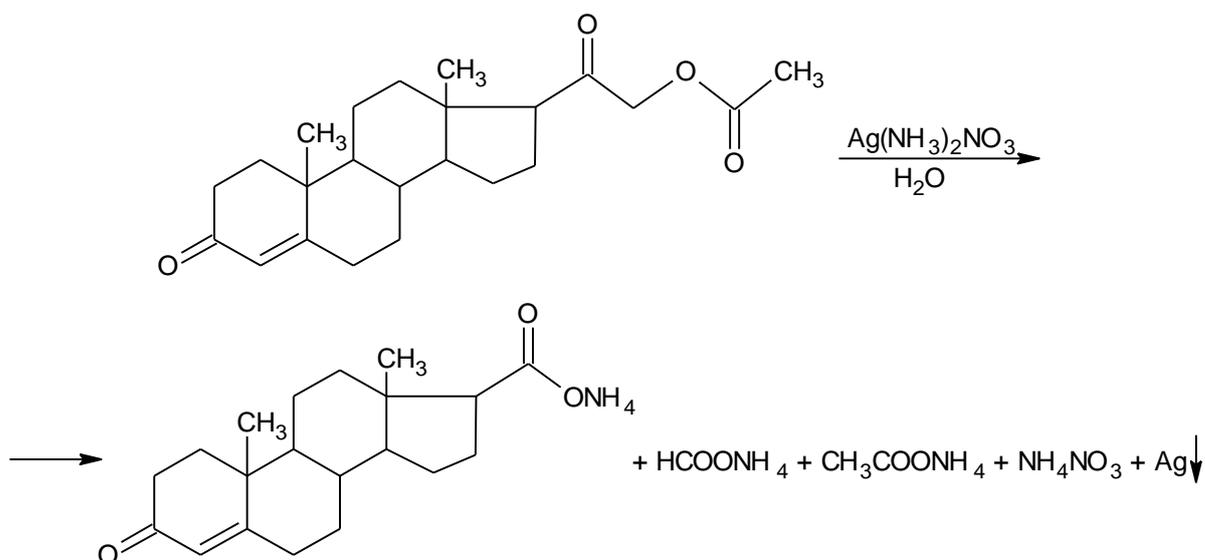
3. **Реакция на стероидный цикл** с концентрированной серной кислотой. Препарат дает вишневое окрашивание с зелено-коричневой флуоресценцией. После охлаждения и добавления хлороформа нижний слой окрашивается в желтый цвет, верхний - в зеленый.

4. Реакции на α -кетольную группу

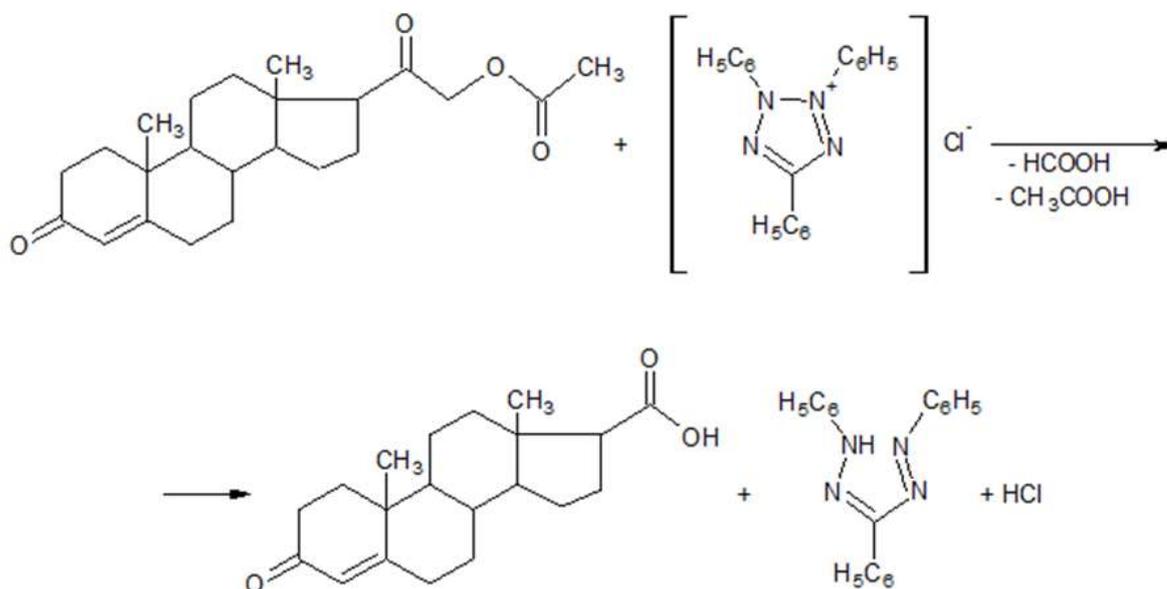
а) **Взаимодействие с реактивом Фелинга.** Препарат растворяют в метиловом спирте, добавляют реактив Фелинга и нагревают на водяной бане. Образуется оранжево-красный осадок оксида меди (I).



б) **Реакция «серебряного зеркала».** При взаимодействии с аммиачным раствором нитрата серебра происходит образование черного осадка металлического серебра.

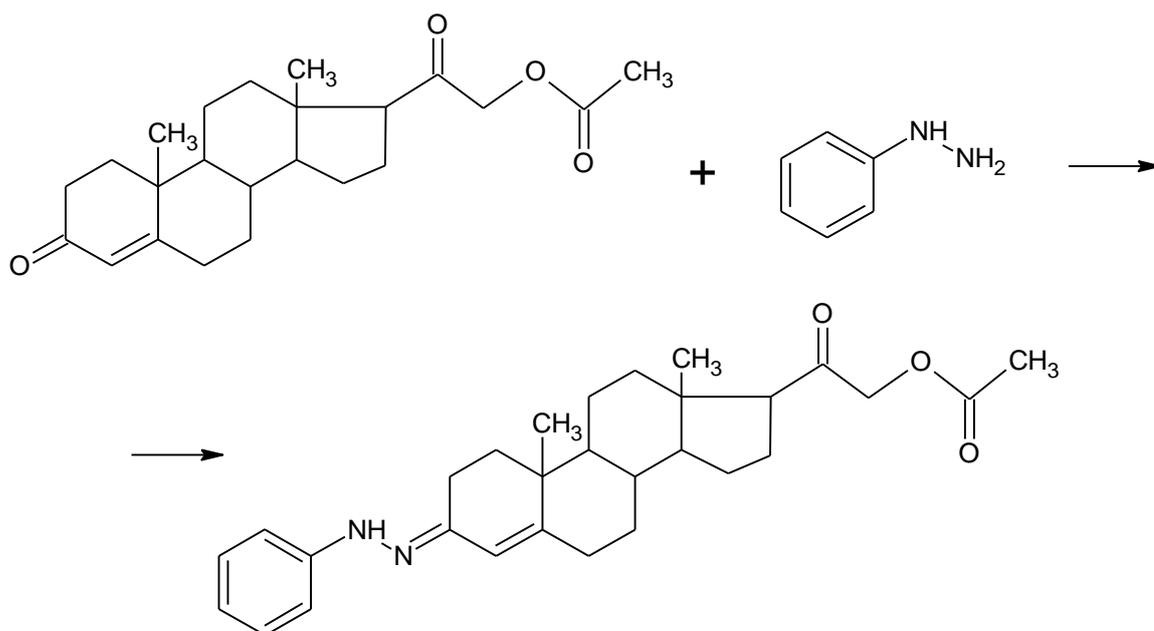


в) *Взаимодействие с хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия.* Реакцию проводят в этаноле в присутствии 10%-ного раствора тетраметиламмония. В результате соль тетразолия восстанавливается до трифенилфармазан красного цвета и происходит раскрытие цикла.

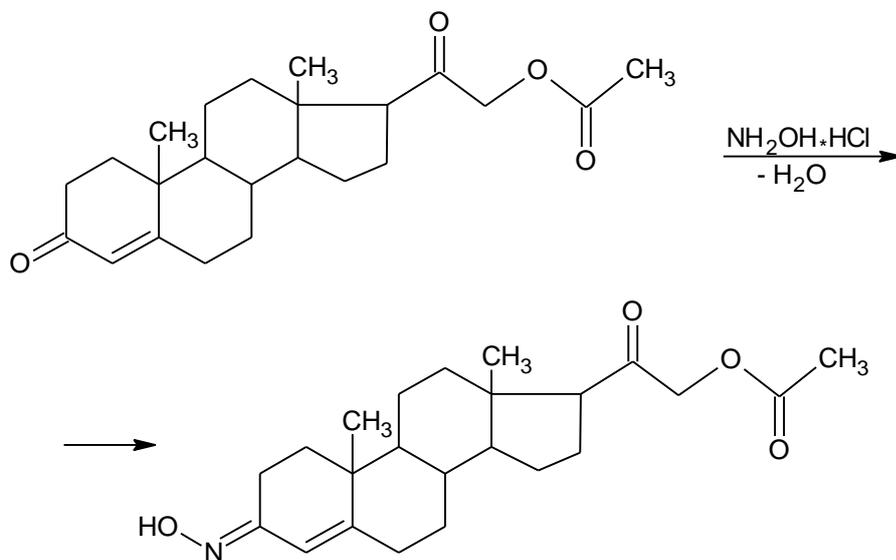


5. Реакции на карбонильную группу в 3-м положении

а) *Взаимодействие с фенилгидразином.* При нагревании на водяной бане спиртового раствора препарата с фенилгидразином появляется желтое окрашивание, обусловленное образованием фенилгидразона.

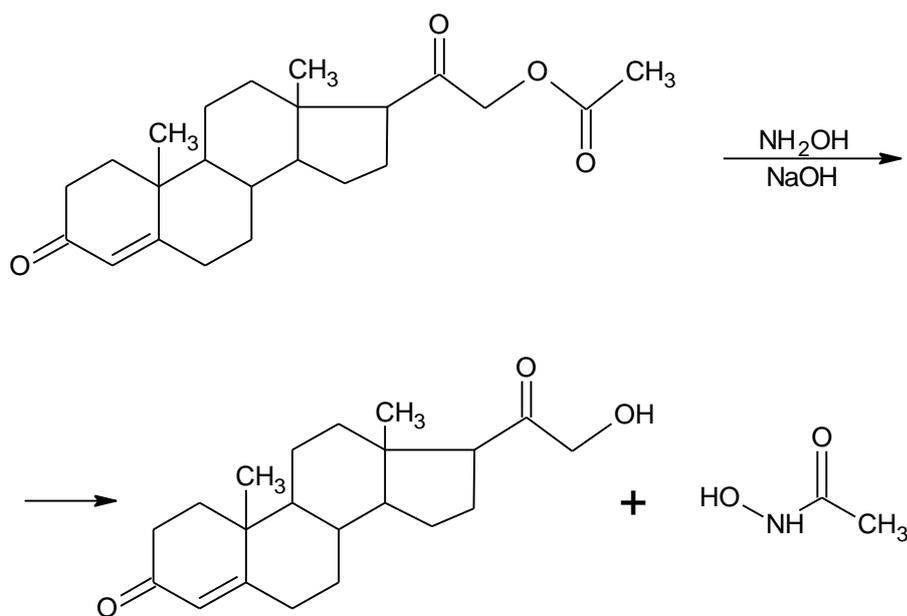


б) *Образование оксима.* При взаимодействии с гидрохлоридом гидроксилamina спиртового раствора препарата образуется оксим, имеющий определенную температуру плавления.

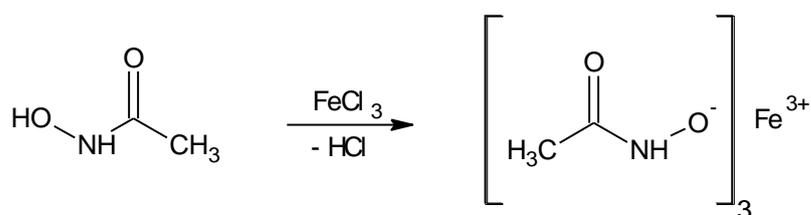


6. Реакции на сложно-эфирную группу

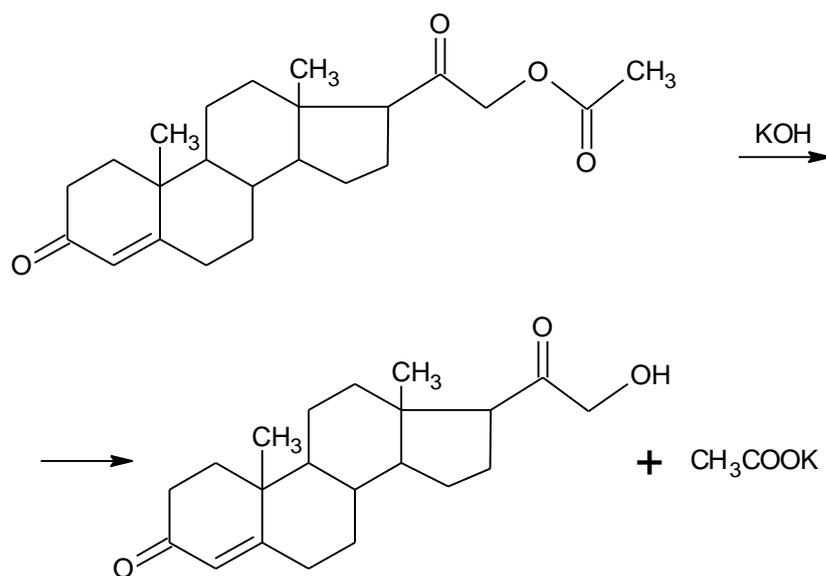
а) *Гидроксамовая реакция.* Дезоксикортикостерона ацетата растворяют в метаноле и добавляют щелочной раствор гидроксилamina. Через 5 минут добавляют раствор разведенной соляной кислоты и раствор хлорида железа (III). В результате образуется соединение, окрашенное в красно-коричневый цвет.



Ацетилгитроксамавая кислота



б) *Реакция образования этилацетата.* Ацетильную группу можно обнаружить после гидролиза препарата в спиртовом растворе гидроксида калия. Последующее прибавление концентрированной серной кислоты приводит к образованию этилацетата, имеющего характерный запах.



Доброкачественность

1. **Методом ТСХ** на пластинках Силуфол УФ-254 или Сорбфил устанавливают наличие примесей посторонних стероидов. На пластинку помимо испытуемого раствора наносят стандартные образцы различных количеств стероидов, примеси которых обнаруживают. В состав подвижной фазы входят метиленхлорид, метанол, хлороформ, вода в различных соотношениях. Обнаружение пятен проводят в УФ-свете с длиной волны 254 и 365 нм. Проявителем может также служить фосфорномолибденовая кислота. Суммарное содержание примесей не должно превышать 2-4%.

2. **Микроколочная ВЭЖХ.** Для анализа используют отечественный прибор "Миллихром" с УФ-детектором при 238 нм. Количественное содержание примесей устанавливают методом внутренней нормализации.

Количественное определение

1. **УФ-спектрометрия.** Расчет содержания дезоксикортикостерона ацетата выполняют по удельному показателю поглощения в растворе этанола при максимуме поглощения 241 нм.

2. **Спектрофотометрия.** Основана на реакции с гидразином изатина. Оптическую плотность образовавшегося гидразона измеряют в среде диоксана при длине волны 445 нм.

3. **Фотоколориметрия.** Основана на использовании в качестве реактивов на кетогруппу при С-3 стероидного цикла: фенилгидразина, 4-аминоантипирина, изониазида, боргидрида натрия.

Хранение

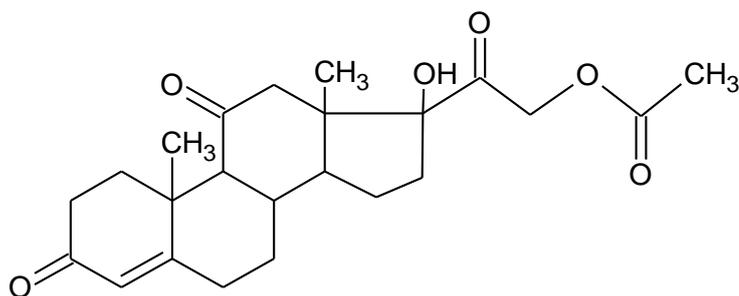
Хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света.

Применение

Дезоксикортикостерона ацетат, являющийся минералокортикостероидом, применяют при болезни Аддисона, миастении, астении, общей мышечной слабости и других заболеваниях. Вводят внутримышечно в виде масляных растворов.

КОРТИЗОНА АЦЕТАТ

Cortisoni acetat



Прегнен-4-диол-17альфа, 21-триона-3,11,20 21-ацетат

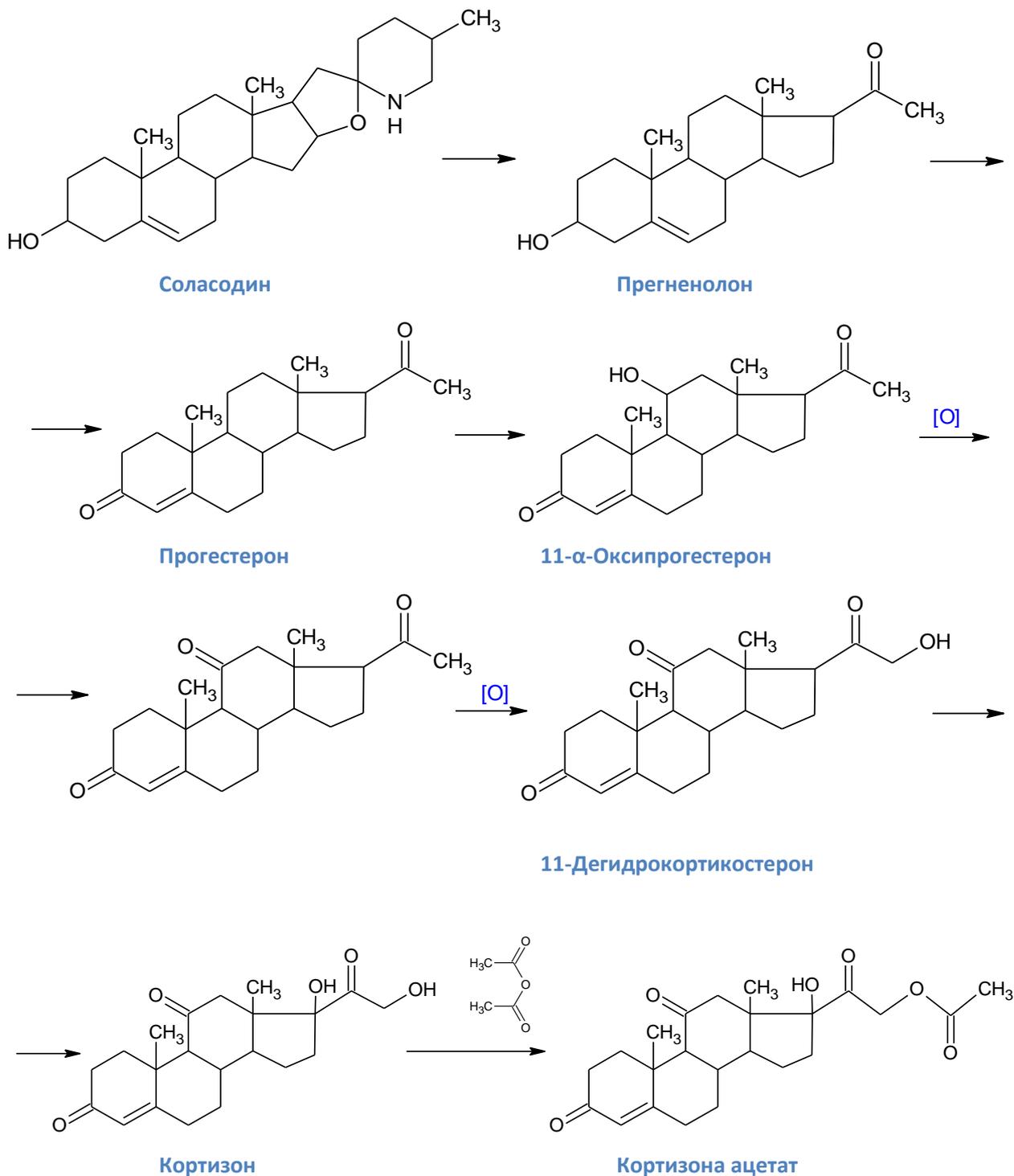
Получение

Кортизон был выделен в 1936 г. из коры надпочечников одновременно Кендаллом и Винтерштейнером в США и Рейхштейном в Швейцарии. Трудность его синтеза состоит в том, что в природе отсутствуют доступные стероидные соединения, содержащие кетогруппу в положении 11. Ввести такую группу можно биохимическим окислением (с помощью грибов, дрожжей, актиномицетов и различных бактерий). Этот процесс позволяет вводить гидроксил в положения 9, 11, 14, 15, 16, 17, 21, причем в α - или β -конфигурации. Полный синтез кортизона был осуществлен в 1951 г. Вудвордом (США). Он включает около 30 стадий и ввиду сложности представляет только теоретический интерес.

В 1956 г. Н. Н. Суворовым с сотр. (ВНИХФИ) была показана возможность использования соласодина — агликона глюкоалкалоида из паслена птичьего (*Solanum aviculare*), сем. Пасленовых (*Solanaceae*) в качестве исходного продукта промышленного получения кортизона. Схема

его состоит из нескольких этапов: выделения соласодина из растительного сырья; получения из него прегненолона, а затем прогестерона; микробиологического гидроксирования прогестерона до 11 α -оксипрогестерона; последовательного биохимического окисления 11 α -оксипрогестерона и микробиологического гидроксирования 11-дегидрокортикостерона до образования кортизона.

Схема синтеза кортизона из соласодина:

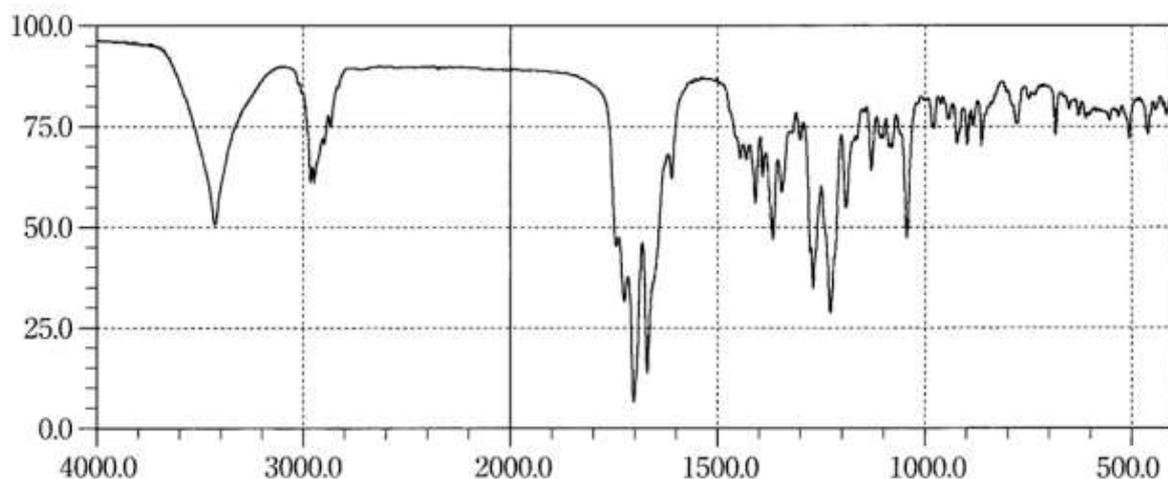


Физические свойства

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 238–243°C (с разложением). Удельное вращение от +178 до +194° (0,5%-ный раствор в ацетоне) Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в 95% спирте, легко растворим в хлороформе, трудно растворим в ацетоне.

Подлинность

1. **ИК-спектрометрия.** ИК-спектр кортизона ацетата должен соответствовать спектру стандартного образца или прилагаемому спектру в НД.

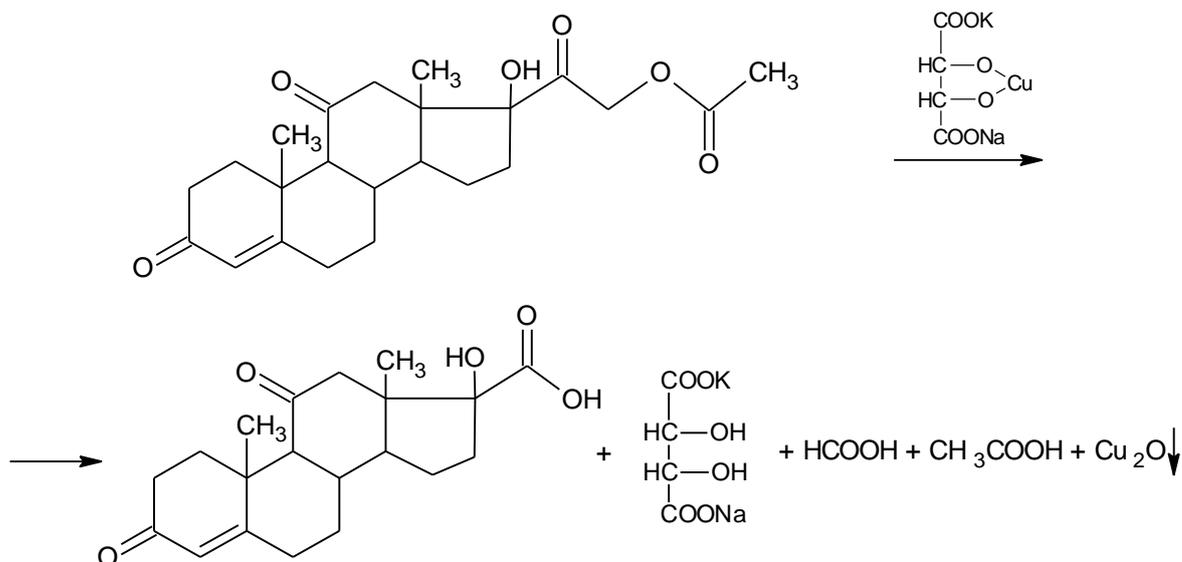


2. **УФ-спектрометрия.** УФ-спектр имеет характерную полосу поглощения с максимумом при 238 нм (растворитель – этанол).

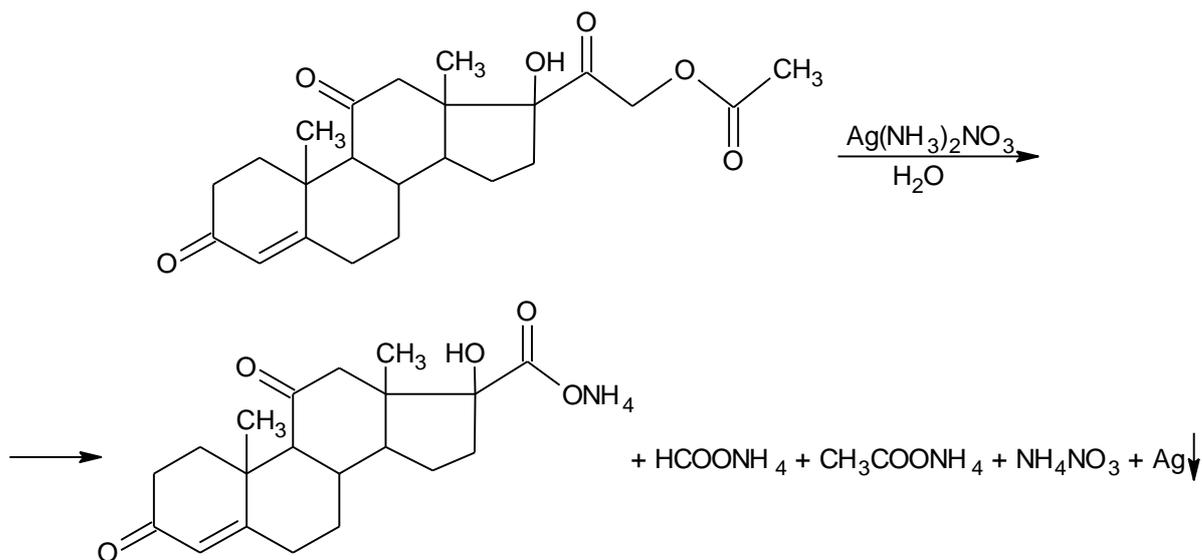
3. **Реакция на стероидный цикл** с концентрированной серной кислотой. Препарат дает оранжевую окраску с желтой флуоресценцией.

4. Реакции на α -кетольную группу

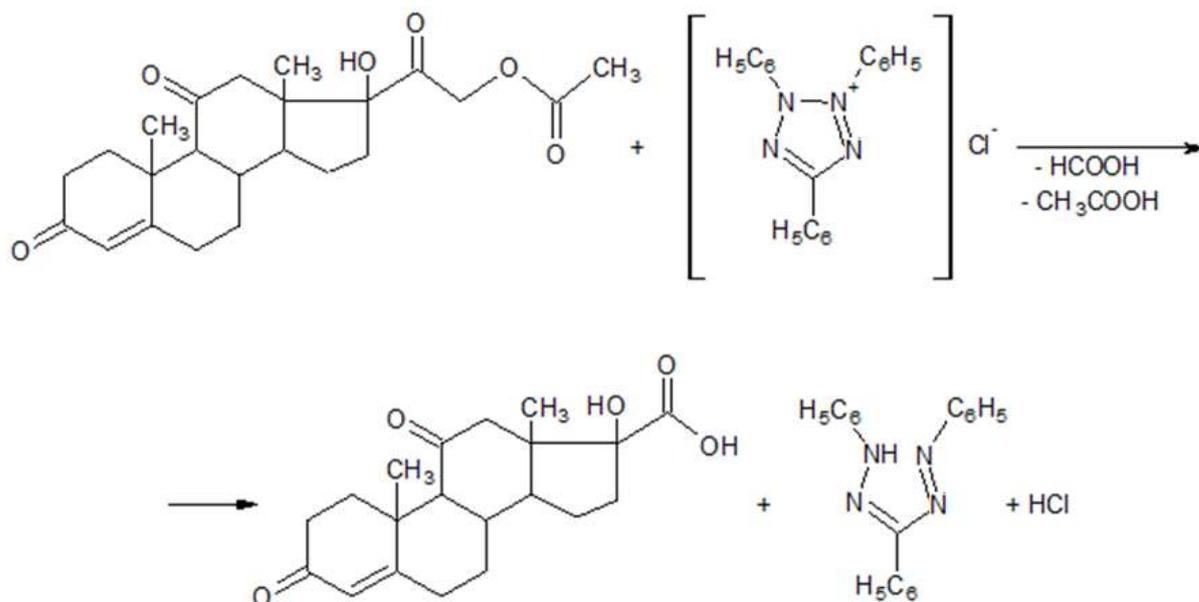
а) **Взаимодействие с реактивом Фелинга.** Препарат растворяют в метиловом спирте, добавляют реактив Фелинга и нагревают на водяной бане. Образуется оранжево-красный осадок оксида меди (I).



б) Реакция «серебряного зеркала». При взаимодействии с аммиачным раствором нитрата серебра происходит образование черного осадка металлического серебра.

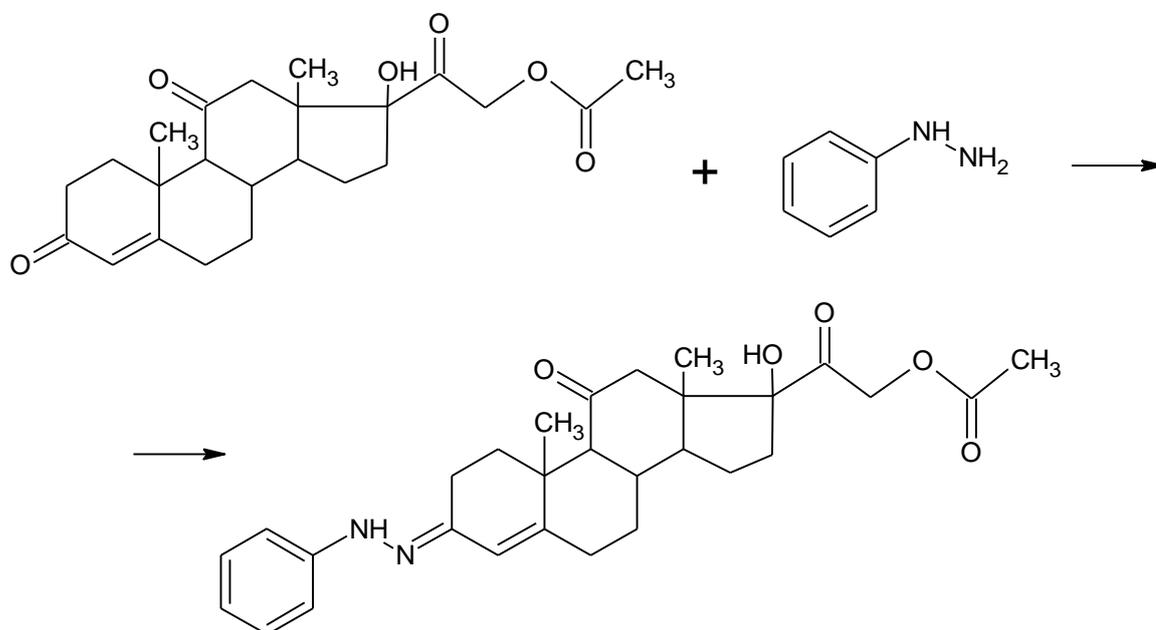


в) Взаимодействие с хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия. Реакцию проводят в этаноле в присутствии 10%-ного раствора тетраметиламмония. В результате соль тетразолия восстанавливается до трифенилфармазан красного цвета и происходит раскрытие цикла.

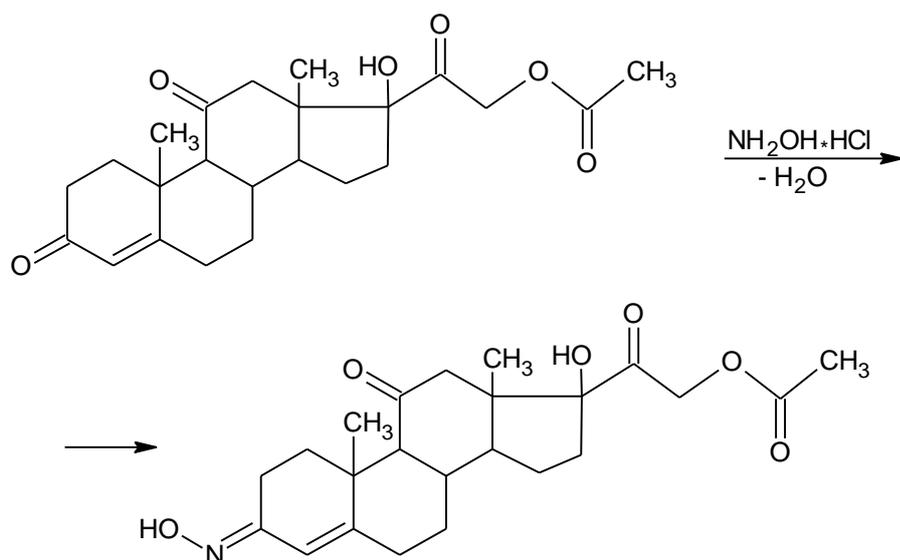


5. Реакции на карбонильную группу в 3-м положении

а) *Взаимодействие с фенилгидразином.* При нагревании на водяной бане спиртового раствора препарата с фенилгидразином появляется желтое окрашивание, обусловленное образованием фенилгидразона.

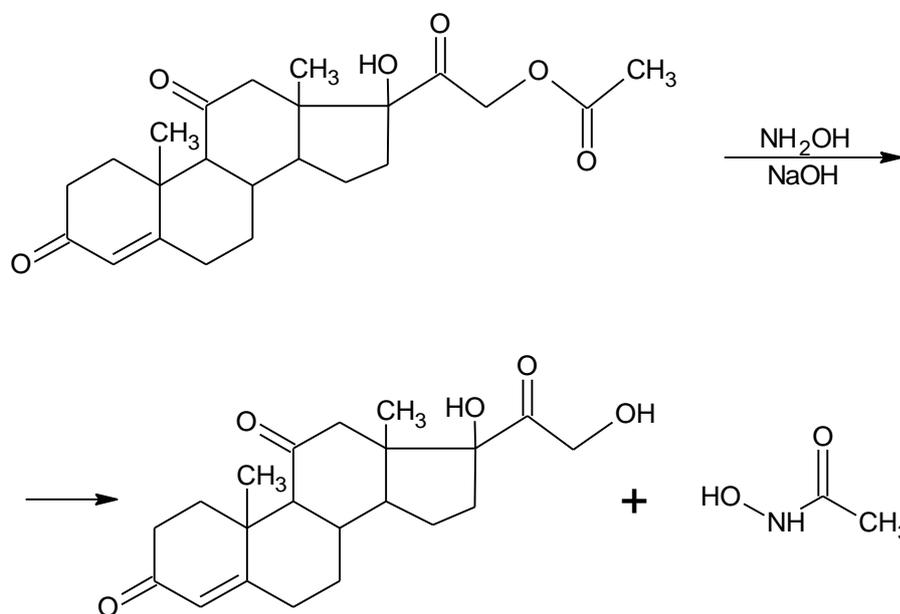


б) *Образование оксима.* При взаимодействии спиртового раствора препарата с гидрохлоридом гидроксиламина образуется оксим, имеющий определенную температуру плавления.

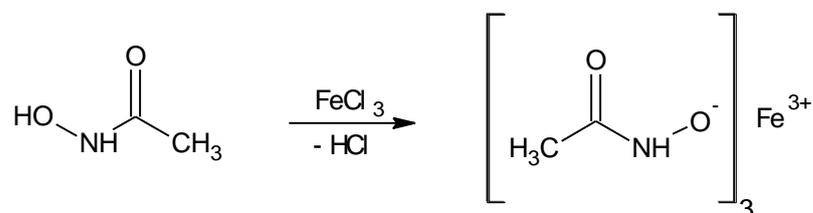


6. Реакции на сложно-эфирную группу

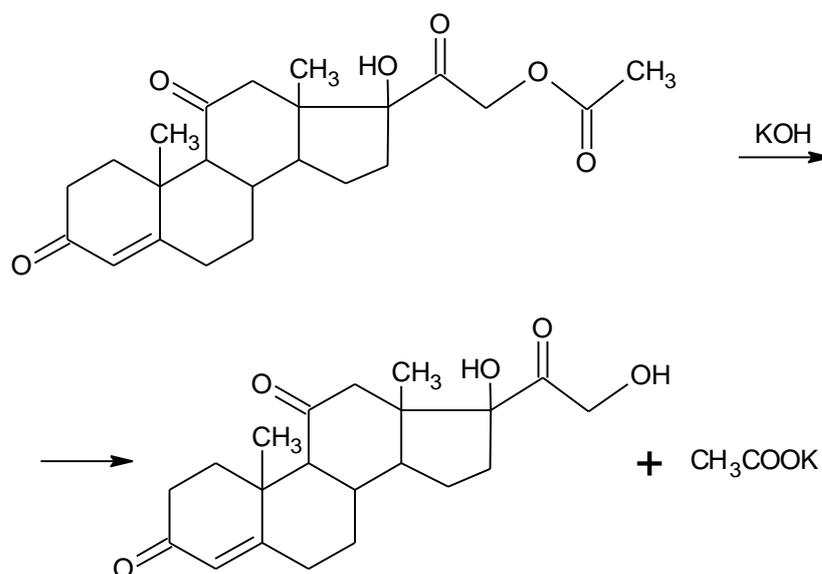
а) *Гидроксамовая реакция.* Кортизона ацетата представляет собой эфир. Препарат растворяют в метаноле, добавляют щелочной раствор гидроксилamina. Через 5 минут добавляют разведенную соляную кислоту и раствор хлорида железа (III). Образуется соединение, окрашенное в темно-вишневый цвет.



Ацетилгидроксамовая кислота



б) *Реакция образования этилацетата.* Ацетильную группу можно обнаружить после гидролиза препарата в спиртовом растворе гидроксида калия. Последующее прибавление концентрированной серной кислоты приводит к образованию этилацетата, имеющего характерный запах.



7. **Цветные реакции.** Раствор кортизона ацетата в этаноле, выпаренный досуха в вакууме, после нагревания до 70°C в течение 30 мин, с 1 М раствором гидроксида натрия приобретает желтое окрашивание, имеющее интенсивное поглощение при 370 нм.

Доброкачественность

1. **Методом ТСХ** на пластинках Силуфол УФ-254 или Сорбфил устанавливают наличие примесей посторонних стероидов. На пластинку помимо испытуемого раствора наносят стандартные образцы различных количеств стероидов, примеси которых обнаруживают. В состав подвижной фазы входят метиленхлорид, метанол, хлороформ, вода в различных

соотношениях. Обнаружение пятен проводят в УФ-свете с длиной волны 254 и 365 нм. Проявителем может также служить фосфорномолибденовая кислота. Суммарное содержание примесей не должно превышать 2-4%.

2. Микроколоночная ВЭЖХ. Для анализа используют отечественный прибор "Миллихром" с УФ-детектором при 238 нм. Количественное содержание примесей устанавливают методом внутренней нормализации.

Количественное определение

1. УФ-спектрометрия. Расчет содержания кортизона ацетата выполняют по удельному показателю поглощения в растворе этанола при максимуме поглощения 238 нм.

2. Фотокolorиметрия. Основана на использовании в качестве реактивов на кетогруппу при С-3 стероидного цикла: фенилгидразина, 4-аминоантипирина, изониазида, боргидрида натрия.

Хранение

Хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света.

Применение

Кортизона ацетат - глюкокортикоид, обладающий сильным противовоспалительным, десенсибилизирующим и антиаллергическим действием, противошоковыми и антитоксическими свойствами.

Он угнетает развитие лимфоидной ткани; оказывая иммунодепрессивное действие, угнетает рост и развитие соединительной ткани, снижает проницаемость капилляров; тормозит синтез и ускоряет расщепление белка.

Кортизона ацетат применяют при

- заболеваниях соединительной ткани и суставов: коллагенозы, ревматизм, неспецифический инфекционный полиартрит, системная красная

волчанка, дерматомиозиты, узелковый периартериит, саркоидоз, псориатический артрит.

- аллергических заболеваниях: бронхиальная астма, медикаментозные реакции.

- заболеваниях крови: лейкозы (острый лимфобластный, миелобластный лейкоз), инфекционный мононуклеоз. Гемолитическая анемия.

- кожных заболеваниях: нейродермит, экзема, истинная пузырчатка, гемодермии, тяжёлая многоформная экссудативная эритема и другие упорные распространённые дерматозы, не поддающиеся лечению другими методами.

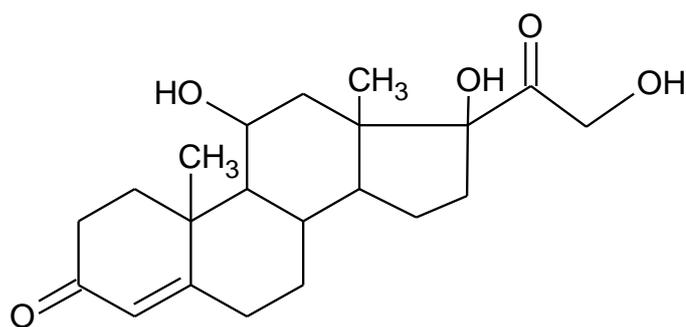
- болезни Аддисона, острой надпочечниковой недостаточности, гломерулонефрите, острым панкреатите.

- шоке и коллапсе при оперативных вмешательствах;

- для подавления реакции отторжения тканей при гомотрансплантации органов.

ГИДРОКОРТИЗОН

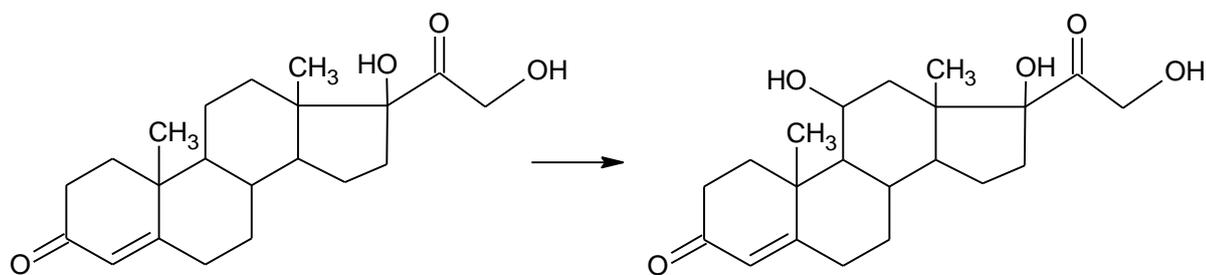
Hydrocortisonum



11β,17-Дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-ил

Получение

Гидрокортизон (кортизол) получают биотехнологически с помощью *Curvularia Linata* из вещества S Рейхштейна.



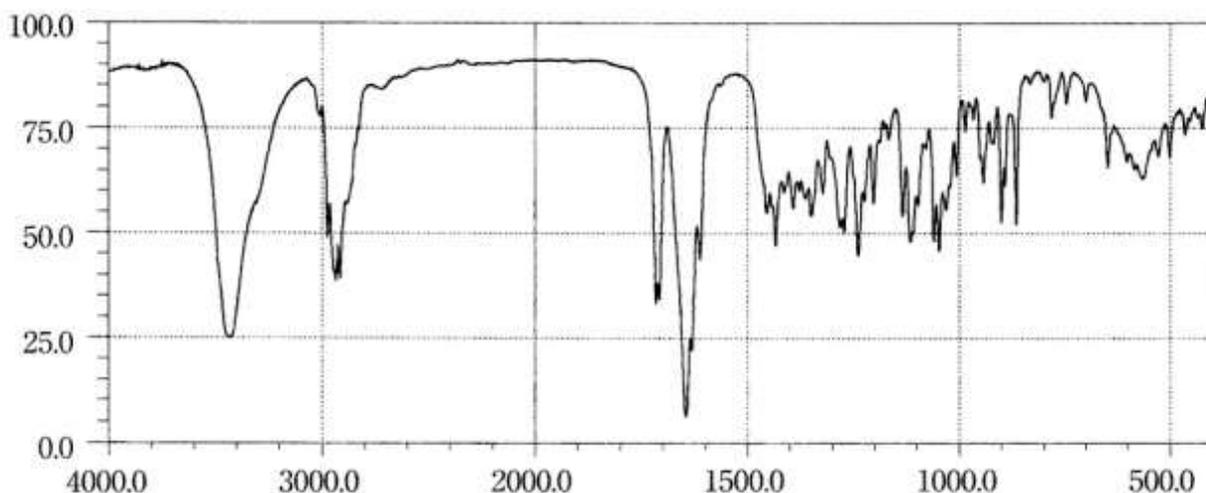
Гидрокортизон

Физические свойства

Белый или почти белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в хлороформе, очень мало растворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. ***ИК-спектроскопия.*** Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гидрокортизона.

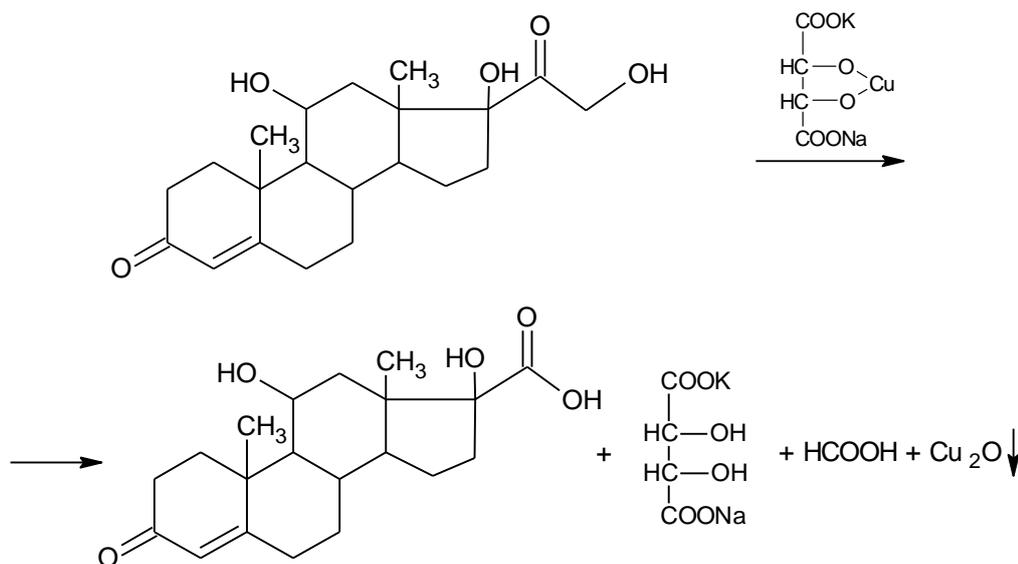


2. ***УФ-спектроскопия.*** Ультрафиолетовый спектр испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при 241 нм.

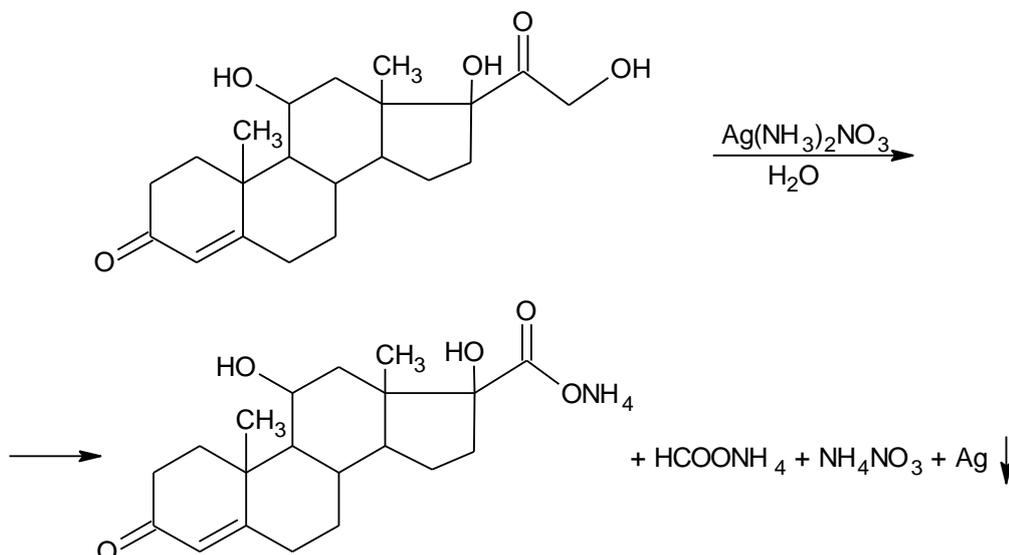
3. **Реакция на стероидный цикл** с концентрированной серной кислотой. Препарат дает желтую, переходящую через 5 минут в красную окраску с желтой-зеленой флуоресценцией (после добавления воды переходит в зеленую)

4. **Реакции на α -кетольную группу**

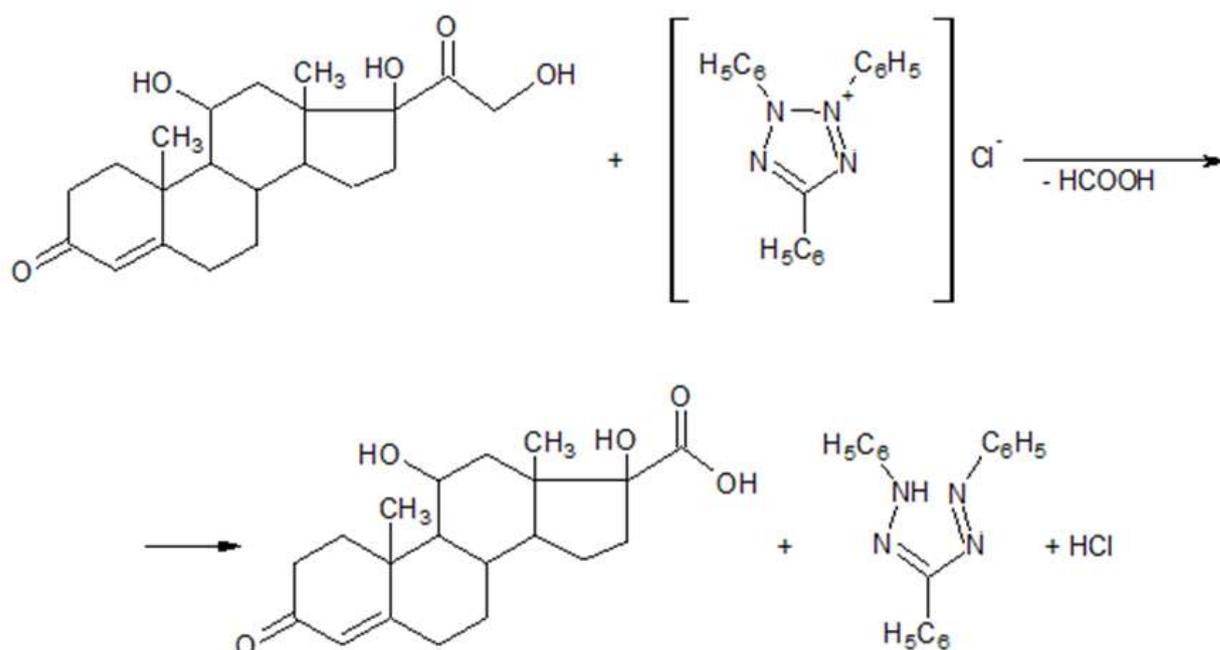
а) **Взаимодействие с реактивом Фелинга.** Препарат растворяют в метиловом спирте, добавляют реактив Фелинга и нагревают на водяной бане. Образуется оранжево-красный осадок оксида меди (I).



б) **Реакция «серебряного зеркала».** При взаимодействии с аммиачным раствором нитрата серебра происходит образование черного осадка металлического серебра.

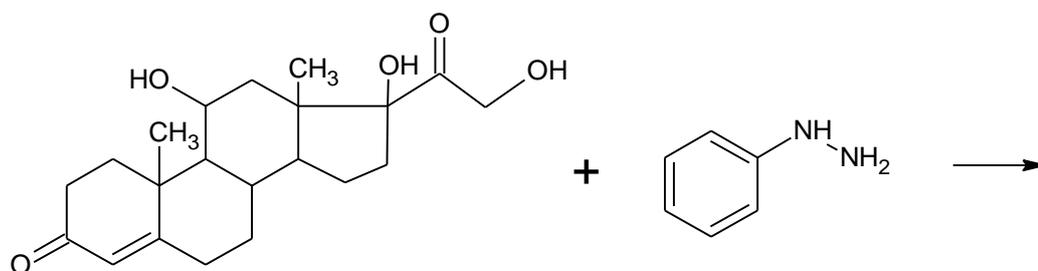


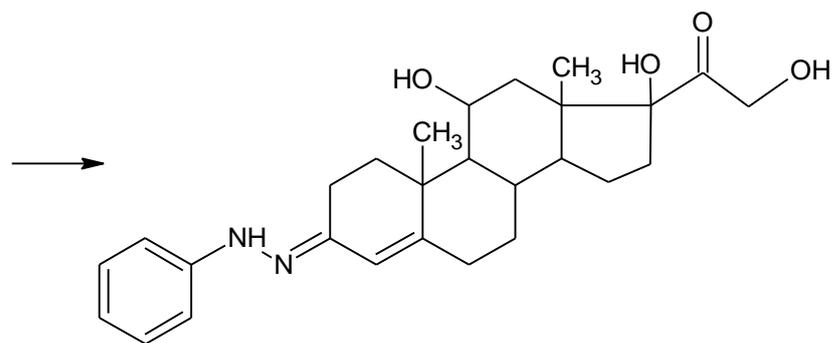
в) *Взаимодействие с хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия.* Реакцию проводят в этаноле в присутствии 10%-ного раствора тетраметиламмония. В результате соль тетразолия восстанавливается до трифенилфармазан красного цвета и происходит раскрытие цикла.



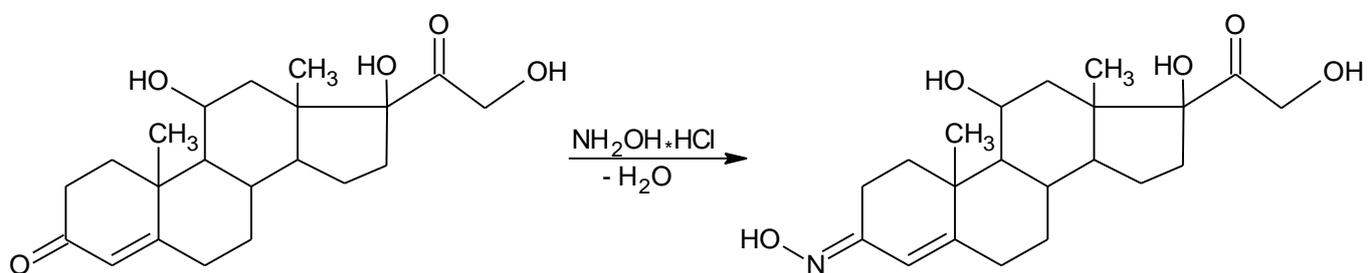
5. Реакции на карбонильную группу в 3-м положении

а) *Взаимодействие с фенилгидразином.* При нагревании на водяной бане спиртового раствора препарата с фенилгидразином появляется желтое окрашивание, обусловленное образованием фенилгидразона.





б) *Образование оксима.* При взаимодействии спиртового раствора препарата с гидрохлоридом гидроксиламина образуется оксим, имеющий определенную температуру плавления.



Доброкачественность

3. *Методом ТСХ* на пластинках Силуфол УФ-254 или Сорбфил устанавливают наличие примесей посторонних стероидов. На пластинку помимо испытуемого раствора наносят стандартные образцы различных количеств стероидов, примеси которых обнаруживают. В состав подвижной фазы входят метиленхлорид, метанол, хлороформ, вода в различных соотношениях. Обнаружение пятен проводят в УФ-свете с длиной волны 254 и 365 нм. Проявителем может также служить фосфорномолибденовая кислота. Суммарное содержание примесей не должно превышать 2-4%.

4. *Микроколоночная ВЭЖХ.* Для анализа используют отечественный прибор "Миллихром" с УФ-детектором при 238 нм. Количественное содержание примесей устанавливают методом внутренней нормализации.

Количественное определение

1. ***УФ-спектрометрия.*** Расчет содержания гидрокортизона выполняют по удельному показателю поглощения в растворе этанола при максимуме поглощения 238 нм.

2. ***Фотоколориметрия.*** Основана на использовании в качестве реактивов на кетогруппу при С-3 стероидного цикла: фенилгидразина, 4-аминоантипирина, изониазида, боргидрида натрия.

3. ***Метод ВЭЖХ*** в прямофазном и обращеннофазном вариантах используют для количественного определения гидрокортизона в мазях. Для анализа на прямой фазе используют смесь хлороформ-метанол (93:3), на обратной – метанол.

Хранение

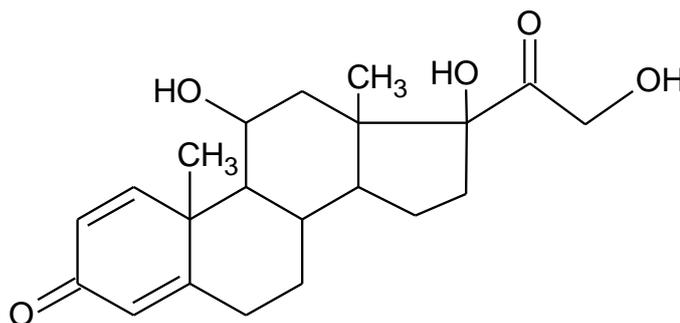
Хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света.

Применение

Гидрокортизон является синтетическим глюкокортикоидом, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное, противозудное, противошоковое, антиэкссудативное действие. В медицинской практике используют для системного и местного применения.

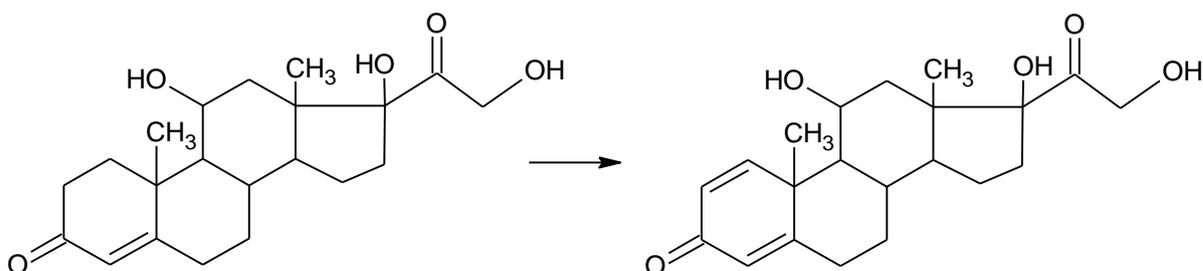
ПРЕДНИЗОН

Prednisolonum



Получение

Преднизолон получают путем окисления гидрокортизона с помощью культуры клеток *Arthrobacter simplex*. Процесс ведут в нейтральной среде при температуре 28°C в течение 120 ч.

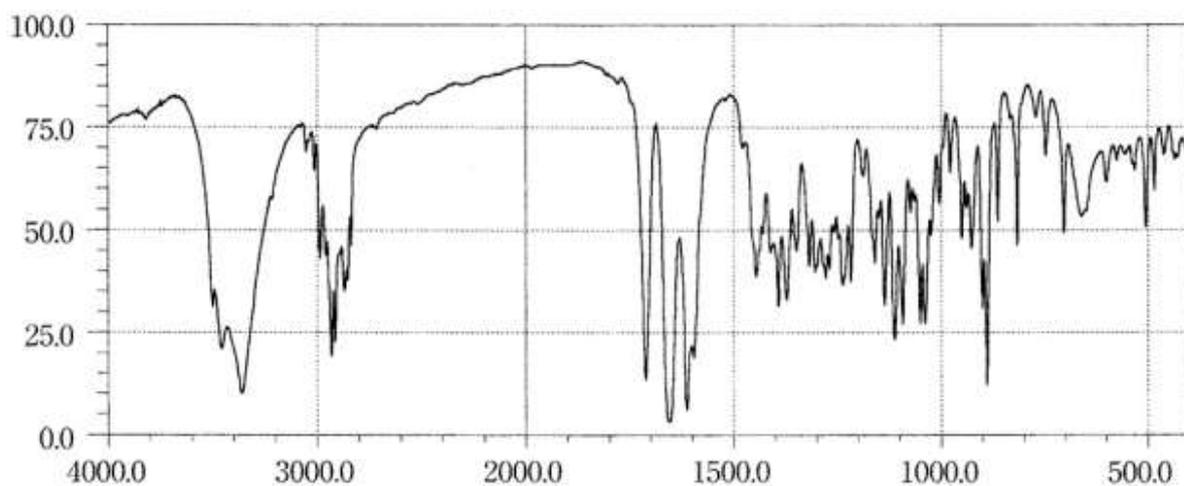


Физические свойства

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Безводный или содержит 1-1/2 моля кристаллизационной воды. Температура плавления 227-230° (с разложением). Удельное вращение от +96° до +104° (1 % раствор в диоксане, из высушенной навески). Практически нерастворим в воде, растворим в метиловом и 95% этиловом спиртах, трудно растворим в ацетоне и диоксане, мало растворим в хлороформе.

Подлинность

1. ИК-спектроскопия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в вазелиновом масле, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца преднизолона.

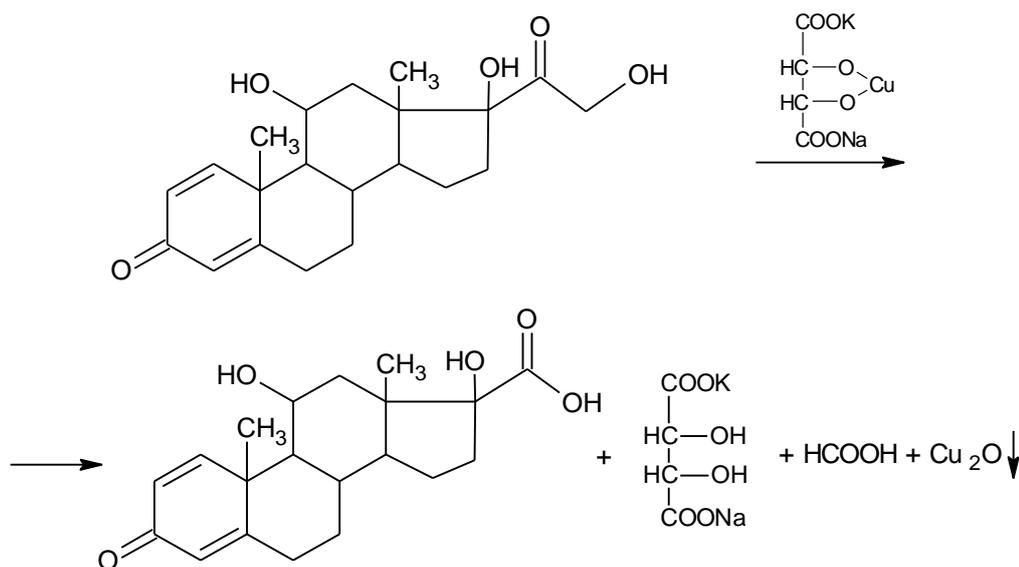


2. **УФ-спектрометрия.** Ультрафиолетовый спектр испытуемого препарата метаноле в области длин волн от 200 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при 242 нм.

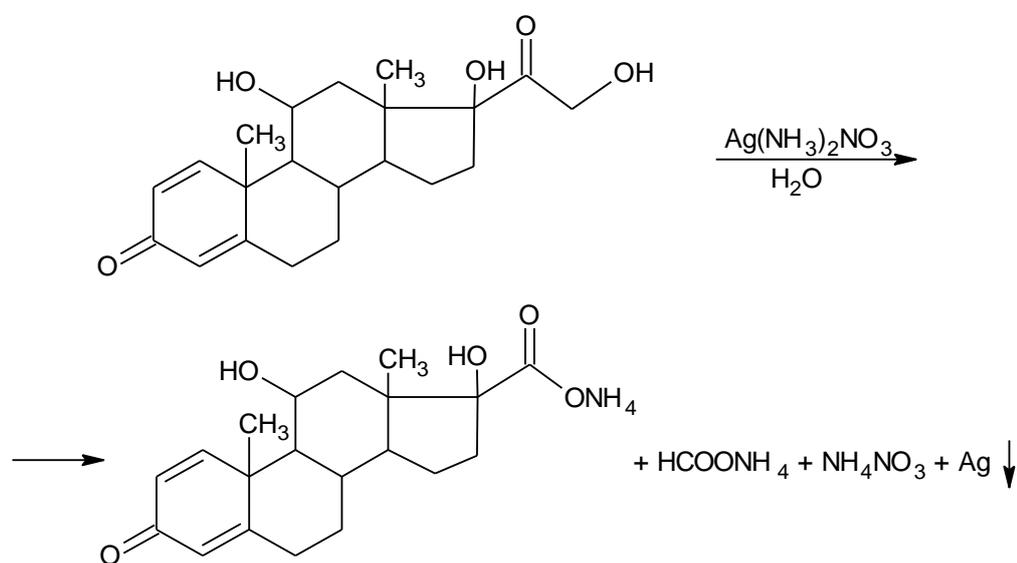
3. **Реакция на стероидный цикл** с концентрированной серной кислотой. Препарат дает зеленую окраску, переходящую в красную. Флуоресценция отсутствует.

4. **Реакции на α -кетольную группу**

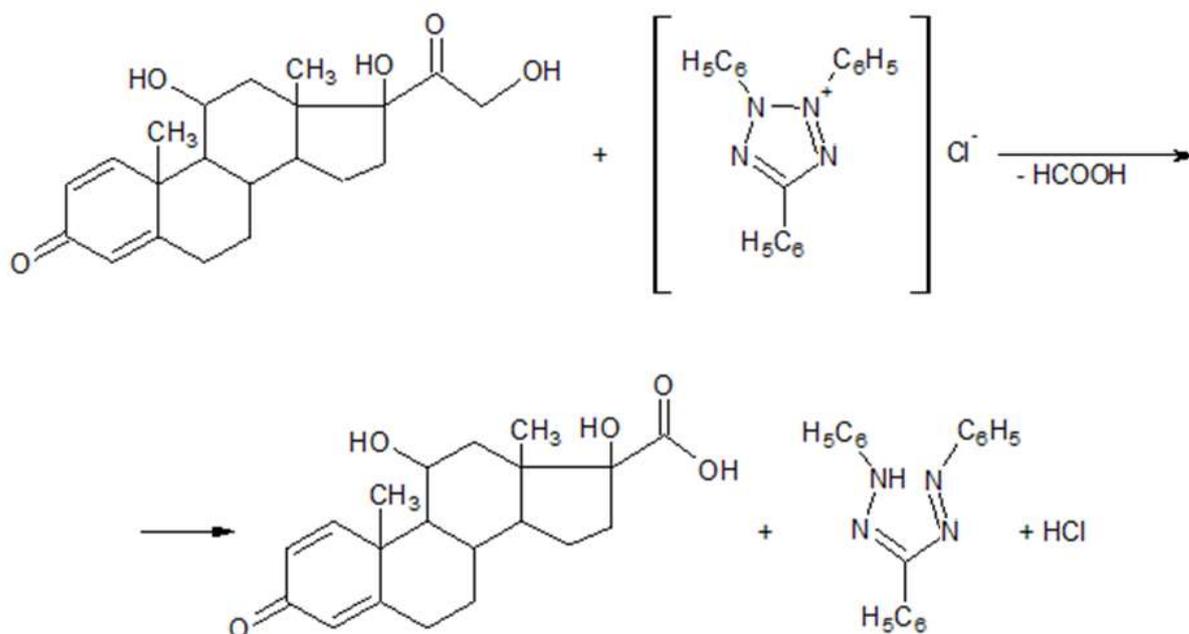
a) **Взаимодействие с реактивом Фелинга.** Препарат растворяют в метиловом спирте, добавляют реактив Фелинга и нагревают на водяной бане. Образуется оранжево-красный осадок оксида меди (I).



б) Реакция «серебряного зеркала». При взаимодействии с аммиачным раствором нитрата серебра происходит образование черного осадка металлического серебра.

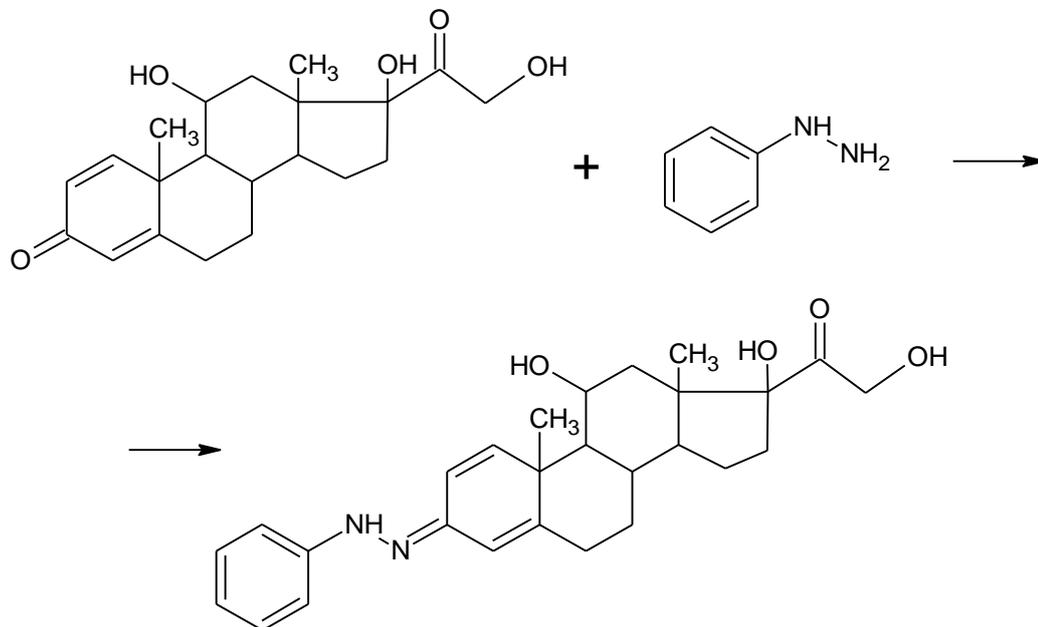


в) Взаимодействие с хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия. Реакцию проводят в этаноле в присутствии 10%-ного раствора тетраметиламмония. В результате соль тетразолия восстанавливается до трифенилфармазан красного цвета и происходит раскрытие цикла.

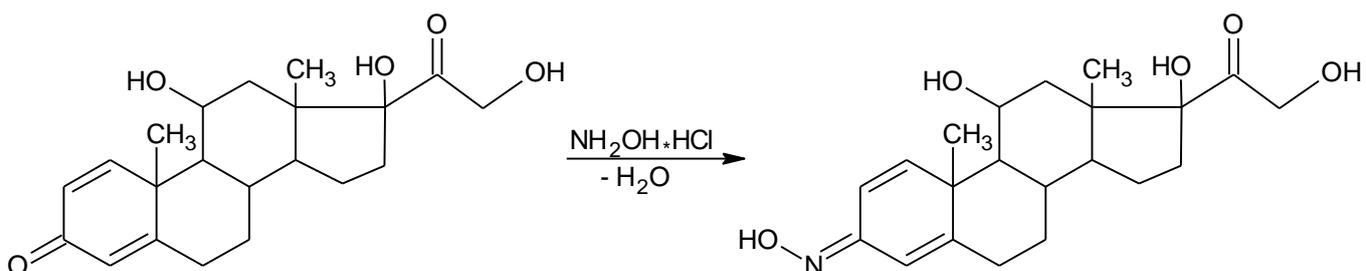


5. Реакции на карбонильную группу в 3-м положении

а) *Взаимодействие с фенилгидразином.* При нагревании на водяной бане спиртового раствора препарата с фенилгидразином появляется желтое окрашивание, обусловленное образованием фенилгидразона.



б) *Образование оксима.* При взаимодействии спиртового раствора препарата с гидрохлоридом гидроксиламина образуется оксим, имеющий определенную температуру плавления.



6. *Цветные реакции.* Раствор преднизолона в этаноле, выпаренный досуха в вакууме, после нагревания до 70°C в течение 30 мин, с 1М раствором гидроксида натрия приобретает слабо-желтое окрашивание.

Доброкачественность

1. *Методом ТСХ* на пластинках Силуфол УФ-254 или Сорбфил устанавливают наличие примесей посторонних стероидов. На пластинку

помимо испытуемого раствора наносят стандартные образцы различных количеств стероидов, примеси которых обнаруживают. В состав подвижной фазы входят метилхлорид, метанол, хлороформ, вода в различных соотношениях. Обнаружение пятен проводят в УФ-свете с длиной волны 254 и 365 нм. Проявителем может также служить фосфорномолибденовая кислота. Суммарное содержание примесей не должно превышать 2-4%.

2. Микроколоночная ВЭЖХ. Для анализа используют отечественный прибор "Миллихром" с УФ-детектором при 238 нм. Количественное содержание примесей устанавливают методом внутренней нормализации.

Количественное определение

1. УФ-спектрометрия. Расчет содержания гидрокортизона выполняют по удельному показателю поглощения в растворе этанола при максимуме поглощения 238 нм.

2. Фотокolorиметрия. Основана на использовании в качестве реактивов на кетогруппу при С-3 стероидного цикла: фенилгидразина, 4-аминоантипирина, изониазида, боргидрида натрия.

3. Метод ВЭЖХ в прямофазном и обращеннофазном вариантах используют для количественного определения преднизолона в мазях. Для анализа на прямой фазе используют смесь хлороформ-метанол (93:3), на обратной – метанол.

Хранение

Хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света.

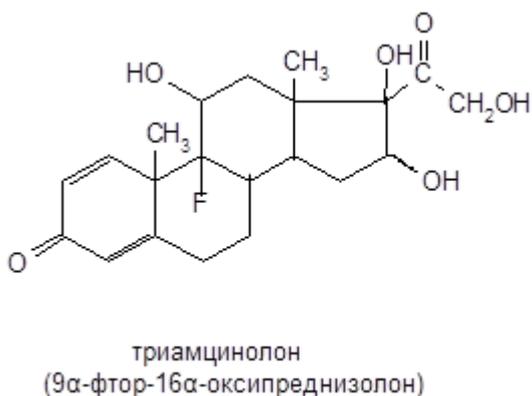
Применение

Преднизолон — синтетический препарат из группы глюкокортикоидных гормонов. Препарат оказывает противовоспалительное,

противошоковое, противоаллергическое и иммуносупрессивное действие. В медицинской практике используют для системного и местного применения.

ФТОРЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

В результате исследования влияния галогенов, введенных в молекулу кортикостероидов, на их фармакологическую активность были синтезированы моно- и дифторпроизводные преднизолона. Они содержат в положении 9 один атом фтора — дексаметазон (Dexamethasone), триамцинолон (Triamcinolone) или в положениях 6 и 9 два атома фтора — флюометазона пивалат (Flumethasone Pivalate) и флюоцинолона ацетонид (Fluocinolone Acetonide):

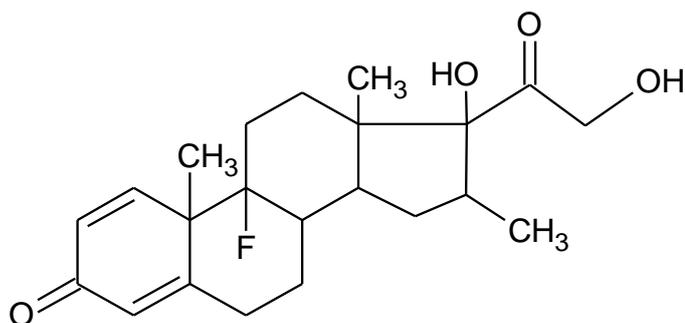


Фторпроизводные отличаются более активным, чем у преднизолона, противовоспалительным, антиаллергическим действием. Они высокоэффективны при местном применении. Дексаметазон в 35 раз активнее кортизона. Дексаметазон назначают внутрь до 0,002–0,003 г, а

триамцинолон до 0,01–0,02 г в сутки. Флюометазона пивалат и флюоцинолона ацетонид применяют в виде 0,02–0,025%-ных мазей, кремов, эмульсий.

ДЕКСАМЕТАЗОН

Dexamethasonum



Получение

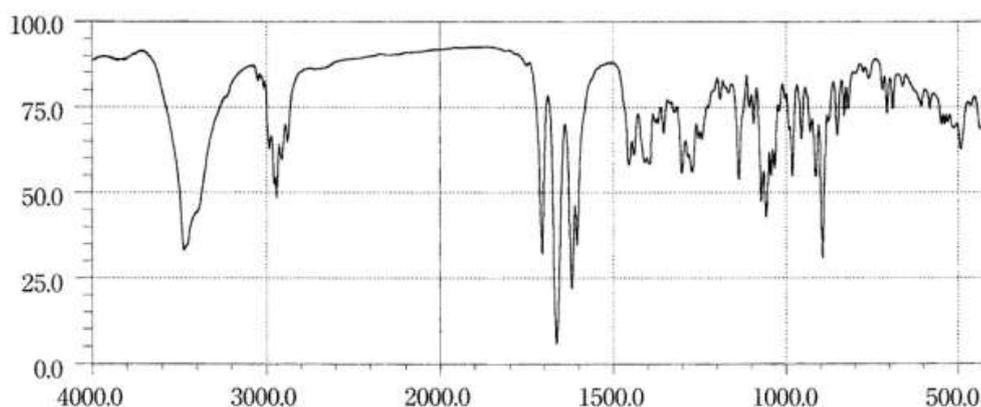
Введение атома фтора в положение 9 α осуществляют действием фтороводорода, а образование двойной связи в положения 1-2 — микробиологическим путём.

Физические свойства

белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение от +86 до + 92°(1% раствор субстанции в безводном этаноле). Умерено растворим в ацетоне, этаноле, хлороформе, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. ИК-спектрометрия. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца дексаметазона.



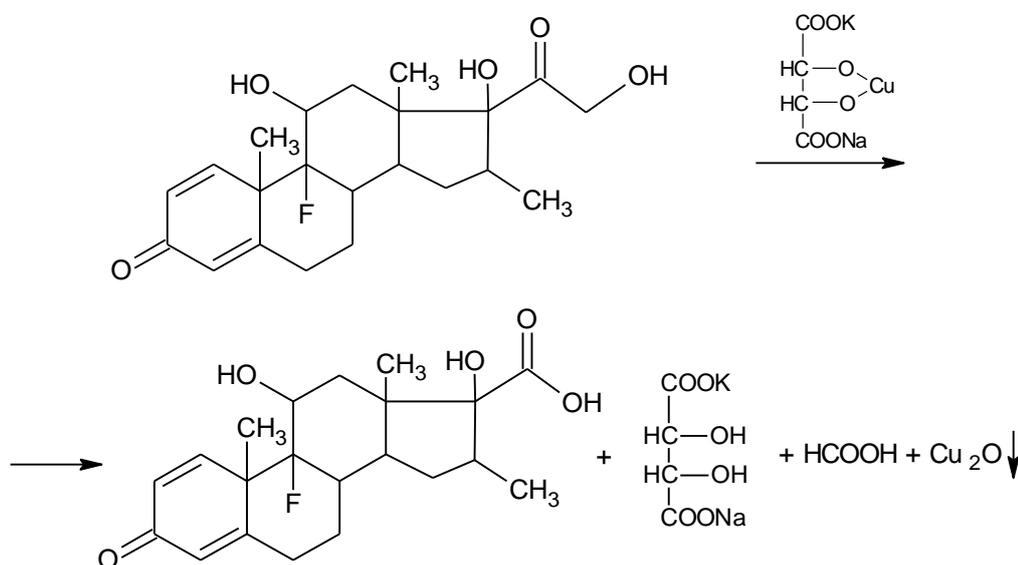
2. **УФ-спектрометрия.** Ультрафиолетовый спектр испытуемого препарата метаноле в области длин волн от 200 до 300 нм должен иметь максимум поглощения при 242 нм.

3. **ТСХ.** Испытание проводят на пластинках со слоем силикагеля F₂₅₄. Зона адсорбции испытуемого образца должна совпадать с зоной адсорбции стандартного образца.

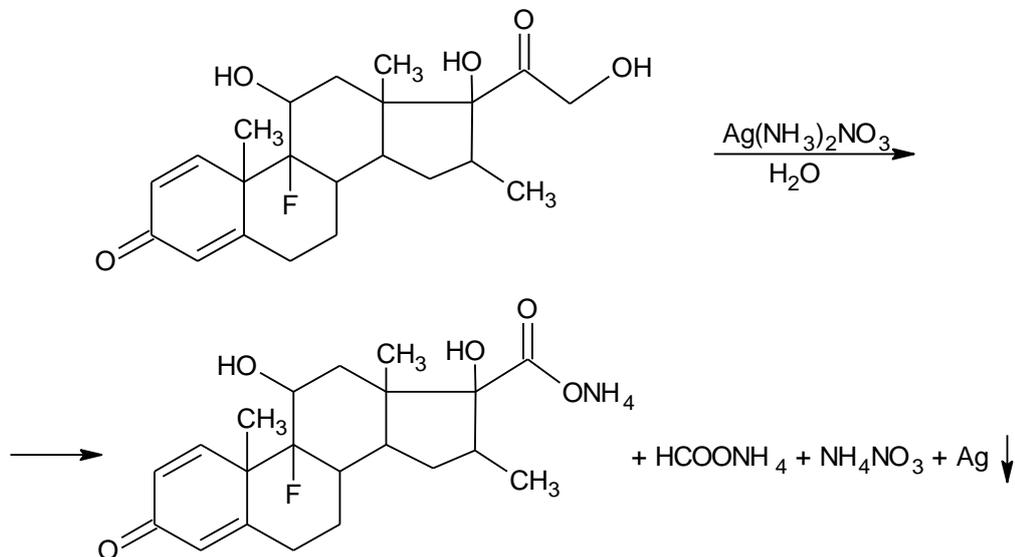
4. **Реакция на стероидный цикл** с концентрированной серной кислотой. После растворения препарата в концентрированной серной кислоте в течение 5 минут должно появиться бледное красновато-коричневое окрашивание.

5. Реакции на α -кетольную группу

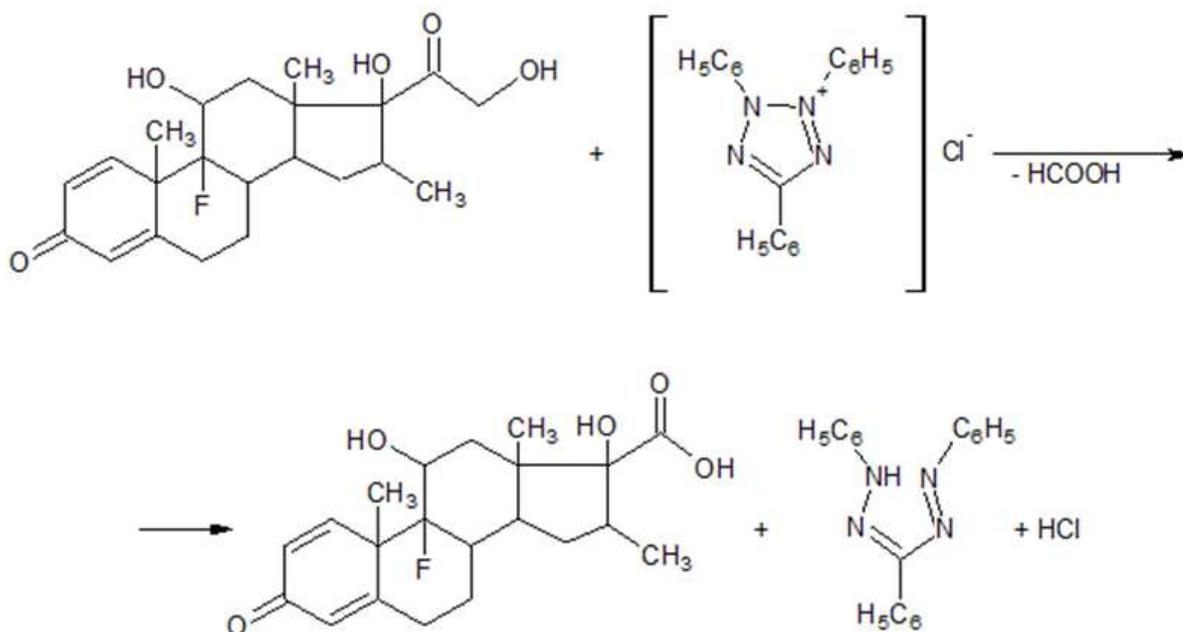
a) **Взаимодействие с реактивом Фелинга.** Препарат растворяют в метиловом спирте, добавляют реактив Фелинга и нагревают на водяной бане. Образуется оранжево-красный осадок оксида меди (I).



б) Реакция «серебряного зеркала». При взаимодействии с аммиачным раствором нитрата серебра происходит образование черного осадка металлического серебра.

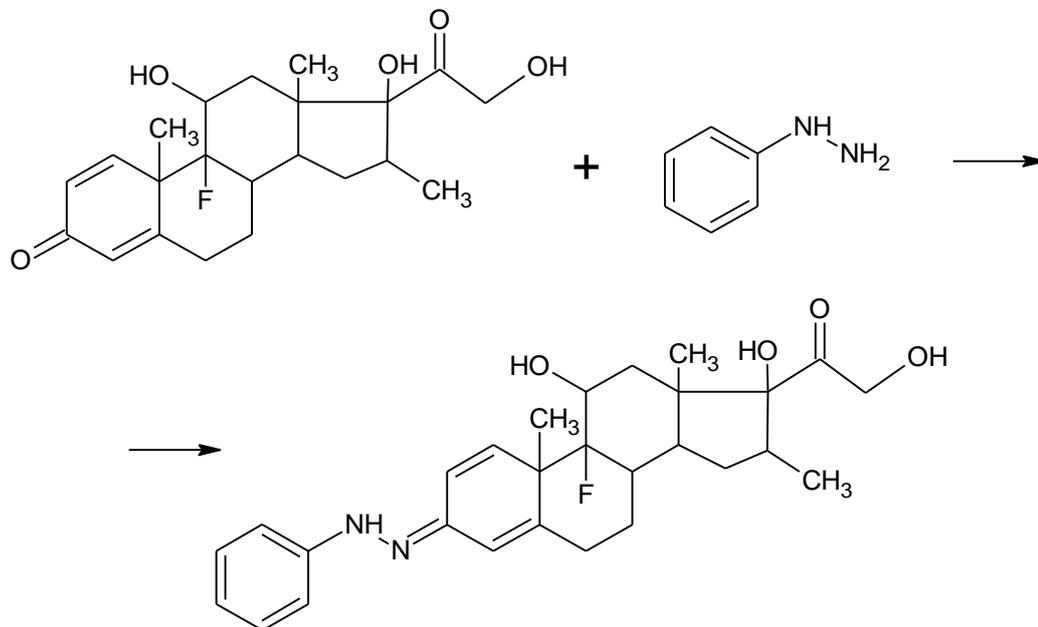


в) Взаимодействие с хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия. Реакцию проводят в этаноле в присутствии 10%-ного раствора тетраметиламмония. В результате соль тетразолия восстанавливается до трифенилфармазан красного цвета и происходит раскрытие цикла.

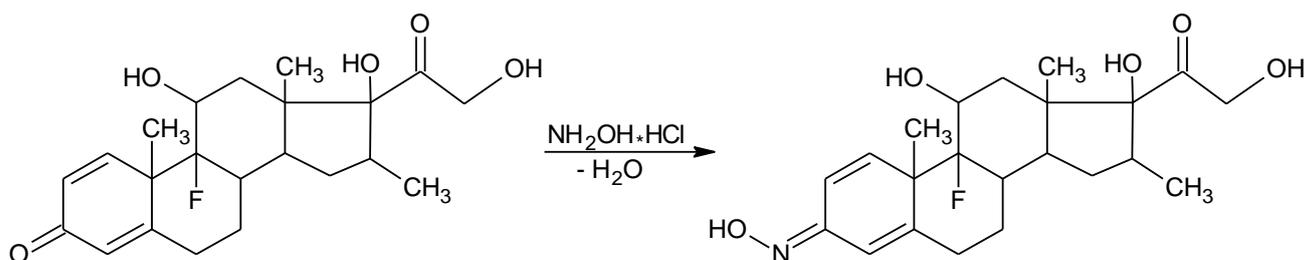


6. Реакции на карбонильную группу в 3-м положении

а) *Взаимодействие с фенилгидразином.* При нагревании на водяной бане спиртового раствора препарата с фенилгидразином появляется желтое окрашивание, обусловленное образованием фенилгидразона.



б) *Образование оксима.* При взаимодействии спиртового раствора препарата с гидрохлоридом гидроксиламина образуется оксим, имеющий определенную температуру плавления.



Доброкачественность

Методом ВЭЖХ в препарате определяют содержание родственных примесей. Кроме того, определяют содержание тяжелых металлов и сульфатную золу.

Хранение

Хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света.

Применение

Синтетический глюкокортикостероид, обладающий противовоспалительным и иммунодепрессивным действием наряду со способностью проникать в ЦНС. Благодаря этим свойствам может использоваться при лечении пациентов с отёком мозга и воспалительными заболеваниями глаз. Он оказывает выраженное противовоспалительное, противоаллергическое и антиэкссудативное действие.