Министерство здравоохранения и социального развития РФ ДВГМУ

Кафедра органической и токсикологической химии

Реферат

Химико-токсикологический анализ лекарственных средств, производных фенотиазина

Выполнил: студент Барахова В.С.

Проверил преподаватель: Якушева Н.Ю.

Хабаровск 2010

Оглавление

Введение

1. Токсикологическое значение и метаболизм

2. Изолирование производных фенотиазина из биологического материала

3. Качественное обнаружение производных фенотиазина в экстракте

4. Количественное определение производных фенотиазина и их метаболитов

Список используемой литературы

Введение

В России и за рубежом, начиная с 1945 г., после обнаружения фармакологической активности N-замещенных производных фенотиазина, было синтезировано большое число препаратов, обладающих нейролептическим, противогистаминным, холинолитическим, седативным, антиаритмическим и коронарорасширяющим действием.

В основе химической структуры данной группы препаратов лежит гетероциклическая система, состоящая из шестичленного гетероциклатиазина, конденсированного с двумя ядрами бензола (рис. 1).

2-Трифторметил-10- [3-(1-метилпиперазинил-4)-пропил] -фенотиазина дигидрохлорид.

(По химическому строению трифтазин отличается от хлорпромазина тем, что вместо атома хлора в положении 2 фенотиазинового ядра содержит группу СF3, а в боковой цепи — ядро [пиперазина](http://automotonews.biz/w/index.php?title=%D0%9F%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1), замещённое при атоме азота в положении 4 группой СН3, как у метеразина).

Препараты, производные фенотиазина, представляют собой сходные по химической структуре соединения, отличающиеся только заместителями в положении 2 и 10 фенотиазинового кольца, причем между структурой заместителей и фармакологическим действием проявляется четкая зависимость: если в 10 положении находится липофильная группировка, содержащая третичный азот во 2’ или 3’ положении, то препарат оказывает нейролептическое, седативное и противоаллергическое действие. Если же эта группировка гидрофильная (карбоксильная группа), то препарат оказывает коронарорасширяющее и антиаритмическое действие.

1. Токсикологическое значение и метаболизм

При приеме внутрь всасывается не полностью. Cmax достигается через 2-4 ч, при в/м введении - через 1-2 ч. В плазме связывается с белками на 99%. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени. T1/2 составляет 15-30 ч. Экскретируется почками в основном в виде метаболитов. Токсическая концентрация в крови - 1-2 мг/л, смертельная - 3-12 мг/л.

Препараты фенотиазинового ряда, так же как и другие психотропные, антигистаминные и сердечно-сосудистые средства, кроме собственно терапевтического эффекта, проявляют побочное и токсическое действие. Введение их в организм в дозах, превышающих терапевтические (медицинские ошибки, бытовые и суицидальные отравления), нередко приводит к летальным исходам. Описано большое количество отравлений этими соединениями, нередко в сочетании с другими лекарственными препаратами (барбитуратами, производными изоникотиновой кислоты, имизином, антибиотиками, инсулином и др.).

Производные фенотиазина обладают кумулятивными свойствами и длительно выводятся из организма. Например, терапевтическая доза аминазина (50 мг) выводится из организма в течение 14-20 дней. Смертельные случаи могут наблюдаться при приемах обычных терапевтических доз.

Клиника течения отравлений производными фенотиазина во многом зависит от возраста, пола, дозы принятого лекарства и не является характерной и специфичной. Нехарактерна также и патологоанатомическая картина. Химическое исследование крови и мочи больных, а также внутренних органов и биологических жидкостей погибших могут оказать существенную помощь в диагностике отравления.

Биотрансформация производных фенотиазина идет по основным типам метаболизма; сульфоокисление, деметилирование, образование N-оксида, гидроксилирование и т. д. Главным метаболитом, общим для всех производных фенотиазина, является сульфоксид (рис. 2).

Объектами исследования на производные фенотиазинового ряда являются желудок и кишечник с содержимым, печень, легкие, почки, кровь и моча.

S

N

R’’

R’

O

Рисунок . Сульфоксид производных фенотиазина

В трупном материале производные фенотиазина и их метаболиты сохраняются (при температуре от –20 до +130С) до 3 месяцев. Консервирование материала этиловым спиртом увеличивает сохраняемость производных фенотиазина в трупном материале.

2. Изолирование производных фенотиазина из биологического

материала

По физико-химическим свойствам препараты, производные фенотиазина, представляют собой белые кристаллические порошки, растворимые или слаборастворимые в воде, хорошо растворимые в этиловом спирте (в виде солей), диэтиловом эфире и хлороформе (в виде оснований).

Изолирование аминазина, дипразина и их метаболитов рекомендуется производить спиртом, подкисленным до рН 2,0-3,0 10% раствором щавелевой кислоты, с последующей экстракцией основания эфиром при рН 13,0 и реэкстракцией вещества в 0,5 н раствор серной кислоты (изолирование по Е.М. Саломатину).

Также изолирование производных фенотиазина можно проводить путем экстракции из биологического материала подкисленной водой, с последующей экстракцией органическим растворителем (диэтиловый эфир, хлороформ) из этого раствора, подщелоченного с помощью 25% раствора аммиака.

Методы пробоподготовки мочи для определения трифтазина

1) так как производные фенотиазинов выводятся в виде глюкуронидов, то требуется гидролиз мочи (нагревают пробу в течение 30 минут с концентрированной соляной кислотой).

2) затем экстрагируют смесью гептан-3% изопентанол для ГЖХ; бензол-диоксан-25% аммиак (60:35:5) или этилацетат-ацетон-25% аммиак в этаноле 1:1 (50:45:4) для ТСХ.

3. Качественное обнаружение производных фенотиазина в экстракте

С растворами йодида висмута в йодиде калия и фосфорно-молибденовой кислоты производные фенотиазина дают аморфные осадки

С концентрированной серной кислотой возникает устойчивое пурпурно-красное окрашивание

С формалином и серной кислотой производные фенотиазина дают пурпурно-красное окрашивание, усиливающееся при стоянии

С концентрированной азотной кислотой возникает пурпурно-красное окрашивание (образование сульфоксида), которое быстро исчезает (образование сульфона)

С 5% раствором золотохлористо-водородной кислоты аминазин (после 3-4 кратной обработки основания 0,1 н. раствором HCl) выделяется темно-красный аморфный осадок, переходящий через 20-50 мин. в характерный кристаллический осадок. Кристаллы в виде палочек и сростков из них, напоминают снопы и сфероиды. Кристаллы оптически активны (погасание косое, угол погасания 20-300, удлинение кристаллов положительное).

С реактивами Марки и Фреде тизерцин дает синевато-красную окраску; окраска у других производных фенотиазина — от красной до фиолетовой.

С реактивом Манделина тизерцин дает красно-фиолетовую окраску; дипразин дает зеленую, переходящую в пурпурную окраску. Окраска у других производных фенотиазина — от красной до фиолетовой.

Предварительные хромогенные реакции, используя реактив Марки – красно-коричневый цвет.

2) для экспресс-определения фенотиазинов в моче используют реакцию с FNP-реактивом, который состоит из смеси водного раствора хлорида железа (III), хлорной кислоты (HClO4) и азотной кислоты (1:9:10). Появляющаяся окраска от розовой до сине-фиолетовой свидетельствует о присутствии фенотиазинов или их метаболитов. Определению мешают салицилаты, желчные пигменты и пр.

Более надежный способ обнаружения производных фенотиазина в экстракте, а тем более для различения веществ друг от друга — обнаружение и разделение веществ с помощью хроматографии. Для этого на хроматографическую пластинку наносят каплю исследуемого раствора. Нанесенное пятно подсушивают на воздухе. Рядом наносят растворы известных препаратов, производных фенотиазина («свидетели») и вновь подсушивают пластинку. Затем пластинку вносят в камеру для хроматографии, насыщенную парами растворителя (смесь 25% раствора аммиака и этилового спирта в соотношении 1:1, либо 25% раствора аммиака, этилацетата и ацетона 4:90:45). После хроматографирования пластинку проявляют 50% раствором серной кислоты в этиловом спирте. Затем пластинку помещают на 3-5 мин в сушильный шкаф, нагретый до 1000С. Проявившееся пятна сравнивают с пятнами «свидетелей» или по справочным значениям Rf.

Обнаружить производные фенотиазина можно также по УФ - и ИК-спектрам. Например, раствор тизерцина в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при длине волны 255 и 310 нм, а аминазин при 254-255 нм. Основной метаболит — сульфоксидное производное фенотиазина имеет максимумы поглощения при длине волны 238-240, 273, 298 и 340 нм. Тизерцин в растворе 0,1 н. соляной кислоты имеет максимум в области 251 и 302 нм. Дипразин, растворенный в 0,01 н. растворе соляной кислоты, имеет максимумы поглощения при 249 и 300 нм; растворенный в смеси воды и этилового спирта (1:1) — 252 и 301 нм. В ИК-области спектра основание тизерцина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1587, 1460, 1269 и 1446 см-1; дипразин имеет пики при 1459, 1222 и 757 см-1.

4. Количественное определение производных фенотиазина и их

метаболитов

Фотоколориметрический метод определения основан на реакции с концентрированной серной кислотой. Фотометрирование проводят при λ=508 нм в кювете 5,105; эталон сравнения — контроль реактивов. Расчет содержания препаратов производится по калибровочному графику.

Спектрофотометрический метод основан на количественной оценке поглощения растворов препаратов в ультрафиолетовой области. Ультрафиолетовый спектр снимается в диапазоне длин волн 220-400 нм на СФ-4, СФ-4а и др. при концентрации 10 мкг/мл в пересчете на основание.

По этим методикам обнаруживается 53-60% препарата, добавленного к органам. Граница обнаружения 0,2 мг, граница определения 0,5 мг препарата в 100 г органах.

фенотиазин метаболизм производные

Список используемой литературы:

1. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – М., 2003.

2. Карпов Ю.А., Савостин А.П. Методы пробоотбора и пробоподготовки. – М., 2003.

3. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – М., 1989.

4. Токсикологическая химия / под ред. Т.В.Плетеневой. – М.: Изд.группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006.

5. Химико-фармацевтический журнал, № 4 , 2003, стр.22-24.