

## ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ, АНТИБИОТИКОВ, ГОРМОНОВ И СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Изатуллаев Сарвар Абдумоннонович

СамМУ Фармация факультет ассистент

Кахрамонова Эзола, Рустамова Мадина

СамМУ Фармация факультет студенты 3- курса

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14606786>

**Аннотация:** в этой статье рассматриваем роль алкалоидов и антибиотиков, природный источник получения производных хинолина — растения семейства мареновых — кора хинного дерева, содержащая алкалоиды (2~15%) в виде солей хинной кислоты. В 1814 г. из нее выделен хинин, а затем и другие 26 алкалоидов.

**Ключевые слова:** Алкалоиды являются препараты производные пиридина и пиперидина природный источник получения производных хинолина — растения семейства мареновых — кора хинного дерева, содержащая алкалоиды.

## ALKALOIDS, ANTIBIOTICS, HORMONES AND CARDIAC GLYCOSIDES

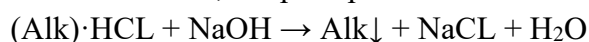
**Abstract:** this article discusses the role of alkaloids and antibiotics, a natural source of quinoline derivatives - plants of the madder family - cinchona bark, containing alkaloids (2~15%) in the form of quinic acid salts. In 1814, quinine was isolated from it, and then 26 other alkaloids.

**Keywords:** Alkaloids are preparations derived from pyridine and piperidine; a natural source of quinoline derivatives is plants of the madder family - the bark of the cinchona tree, which contains alkaloids.

## ВВЕДЕНИЕ

**Алкалоиды: общая характеристика, классификация. Определение подлинности**

Алкалоиды являются специфическими продуктами обмена растительной клетки, в которой находится смесь алкалоидов, близких по химической структуре, либо в виде солей органических кислот (яблочной, лимонной, щавелевой) или в виде солей специфических кислот. В настоящее время ряд алкалоидов выделен из м/о, насекомых и животных. Слово «алкалоид» происходит от арабского «alkoli» - щелочь, «oides»- подобный. В медицине алкалоиды применяют при сердечнососудистых, нервных и желудочно-кишечных заболеваниях. Ценность: препараты оказывают сильное физиологическое действие на животные организмы, обычно на ЦНС, быстро действуют и не обладают кумулятивными свойствами. По физическим свойствам алкалоиды: твердые кристаллические вещества, б/ц, б/з с горьким вкусом, многие оптически активны, практически не растворимы в воде, растворимы в органических растворителях. Соли алкалоидов, особенно с минеральными кислотами, наоборот, хорошо растворимы в воде, нерастворимы в органических растворителях. С химической точки зрения алкалоиды - это слабые основания, некоторые амфотерны за счет атомов водорода имидных (>NH) групп в молекуле. Препараты алкалоидов в медицине применяются в виде солей галогенно-водородных кислот:  $[R_3NH]^+Na^-$ . В водном растворе при действии гидроксидов щелочных металлов на соли алкалоидов выпадает основание алкалоида, например:



## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Степень основности алкалоидов зависит от наличия и характера функциональных групп в молекуле. Например, фенольная, енольная –ОН группы снижают основность, а аминогруппа - усиливает. По химической классификации, в основу которой положен характер азотсодержащего ГЦ алкалоиды делят на:

1. Производные пиридина и пиперидина (лобелин и его спутники);
2. Производные тропана (атропин, скополамин, кокаин);
3. Производные хинолина (хинин, хинидин, цинхонин);
4. Производные изохинолина (опийные алкалоиды);
5. Производные индола (физостигмин, стрихнин, резерпин);
6. Производные пурина (кофеин, теобромин, теofilлин)

Эти алкалоиды имеют единство в биогенетическом происхождении от аминокислот и называются истинными алкалоидами. Имеются алкалоиды, у которых атом азота не включен в гетероциклическую структуру, такие алкалоиды представляют собой растительные амины и их относят к протоалкалоидам (эфедрин, колхицин, колхамин):

### Алкалоиды, производные хинолина

Природный источник получения производных хинолина — растения семейства мареновых — кора хинного дерева, содержащая алкалоиды (2~15%) в виде солей хинной кислоты. В 1814 г. из нее выделен хинин, а затем и другие 26 алкалоидов. 49 Структурной основой большинства алкалоидов служат две ГЦ системы: хинолин (конденсированное ядро пиридина и бензола) и хинуклидин (конденсированная система из двух пиперидиновых циклов). В ГФ включены три препарата: хинина дигидрохлорид, хинина гидрохлорид и хинина сульфат. Это — бесцветные кристаллические вещества, без запаха, отличающиеся очень горьким вкусом. Под действием света постепенно желтеют. Являются левовращающими оптическими изомерами. Дигидрохлорид — очень легко растворим, гидрохлорид — растворим, а сульфат — мало растворим в воде. Хинина гидрохлорид лучше, чем сульфат и дигидрохлорид, растворим в спирте и хлороформе. Общей реакцией на хинин является таллейохиная проба, которая заключается в окислении метоксильной группы хинолинового ядра бромной водой до образования охинона. Действие аммиака приводит к образованию дииминопроизводных о-хиноидной структуры (таллейохин), окрашенных в изумрудно-зеленый цвет.

Другие алкалоиды, не содержащие в молекуле метоксильной группы, этой реакции не дают. Характерная особенность хинина — флуоресценция в растворе H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Для идентификации препаратов хинина можно использовать осадительные общеалкалоидные реактивы на органические основания: пикриновую кислоту, дихлорид ртути, танин, фосфорно-вольфрамовую кислоту. КО по ГФ выполняют гравиметрическим методом. Основан на осаждении основания хинина из препаратов (раствором NaOH), четырехкратном извлечении его хлороформом и взвешивании его остатка, полученного после отгонки хлороформа. Международная фармакопея III издания рекомендует – метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (5:2). При определении хинина гидрохлорида и дигидрохлорида прибавляют раствор ацетата ртути в уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый). Есть и другие методы. Препараты хранят в хорошо закупоренной таре. Применяют в качестве противомаларийных средств. Правовращающим оптическим изомером хинина является алкалоид хинидин (хинидина сульфат). Для

идентификации препарата используют те же реакции, что и для оценки препаратов хинина. Назначают хинидин сульфат в качестве антиаритмического средства.

#### **Алкалоиды, производные изохинолина**

Из многочисленных алкалоидов, производных изохинолина, в лечебной практике применяют в основном производные 1-бензилизохинолина, морфинана и апорфина. Источник получения - опий, в котором содержится 25 различных алкалоидов. Они составляют 20—25% общей массы опия и находятся в основном в виде солей меконовой, молочной и серной кислот. Алкалоиды, производные бензилизохинолина. Фармакопейным препаратом является папаверина гидрохлорид. Он медленно растворим в воде, мало — в этаноле, растворим в хлороформе. 50 Подлинность препарата устанавливают по ИК-спектру, УФ-спектрам растворов препарата в этаноле и в 0,01 М растворе соляной кислоты. Идентифицировать препарат (в 0,0025%-ном растворе) можно по второй производной УФ-спектра поглощения, найденной методом численного дифференцирования. Этот метод более объективен, чем анализ по положениям максимумов поглощения. Кроме того, используют специальные реактивы на алкалоиды. Применение некоторых из них основано на окислении папаверина. Под действием конц.  $\text{HNO}_3$  препарат приобретает желтое окрашивание, которое переходит в оранжевое при нагревании. При нагревании препарата в смеси с конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  появляется фиолетовое окрашивание. Окрашенные продукты образуются и при действии реактивом Марки. При последующем добавлении бромной воды и  $\text{NH}_3$  появляется фиолетовый осадок, который после растворения в этаноле окрашивает раствор в фиолетово-красный цвет. Реакция является специфичной, и используют при фотоколориметрическом определении препарата. Количественно препарат определяют методом неводного титрования или методом нейтрализации в спиртовой среде (индикатор — фенолфталеин). Хранят препарат по списку Б в хорошо укупоренной таре, чтобы не допустить его окисления. Применяют при спазмах кровеносных сосудов, гладких мышц органов грудной полости, бронхиальной астме и т.д.

#### **Общая характеристика антибиотиков. ФА основных представителей**

Антибиотики – специфические продукты жизнедеятельности, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов или к злокачественным опухолям, избирательно задерживающие их рост или полностью подавляющие развитие. Промышленное получение антибиотиков осуществляется путем биосинтеза и имеет много общих стадий, основными из которых являются: подбор высокопроизводительных штаммов и питательных сред; процесс биосинтеза; выделение антибиотика из культуральной жидкости и его очистка. Для качественной идентификации антибиотиков не существует общих групповых реакций. В основу положена индивидуальность их химической структуры, характер функциональных групп, в зависимости от которых антибиотики дают те или другие реакции, преимущественно цветные. Преобладают две основные классификации – биологическая (основана на их продуцентах) и химическая (на химическом строении). Большая часть антибиотиков имеет сложную гетероциклическую структуру.

1) Антибиотики тетрациклинового ряда и их полусинтетические аналоги. Они имеют близкое строение и занимают ведущее место среди антибиотиков широкого спектра действия. Ценность тетрациклиновых антибиотиков состоит в том, что они, обладая высокой биологической активностью, имеют относительно низкую токсичность. Тетрациклины входят в группу полиоксиполикарбонильных производных ароматического

ряда, основной химической структурой которых является частично гидрированный цикл тетрацена (нафтацена) — четыре бензольных кольца. В лечебной практике используют тетрациклин, тетрациклина гидрохлорид, окситетрациклина дигидрат и другие препараты. Их получают биосинтетическим и полусинтетическим путем. В воде растворимы соли тетрациклинов. Подлинность тетрациклинов устанавливают с помощью цветных реакций. Реактивом, позволяющим отличить тетрациклины друг от друга, является конц.  $H_2SO_4$ . При этом производные тетрациклина окрашиваются в фиолетовый цвет, а окситетрациклина — в пурпурно-красный. Подлинность природных препаратов по НТД и МФ подтверждают, используя метод ТСХ, а полусинтетических тетрациклинов по ИК-спектрам. Биологическую активность тетрациклинов определяют способом диффузии в агар с тест-микробом. Хранят по списку Б. Назначают при инфекционных заболеваниях, вызываемых чувствительной к антибиотикам микрофлорой.

2) Антибиотики, производные нитрофенилалкиламинов. К этой группе соединений относят хлорамфеникол, или левомецетин (отечественное название) — производное нитробензола, левомецетина стеарат, левомецетина сукцинат (растворимый). Это — белые с желтовато-зеленым оттенком кристаллические вещества без запаха. Левомецетина стеарат отличается от левомецетина отсутствием горького вкуса. Подлинность препарата можно установить по удельному вращению растворов. Левомецетин малорастворим в воде, эфире, хлороформе, легко — в этаноле, в котором его эфиры трудно растворимы. Левомецетина сукцинат практически не растворим в хлороформе, а левомецетина стеарат — легко (растворы мутные). Для качественного и количественного определения препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. По ГФ подлинность левомецетина устанавливают по удельному показателю поглощения 0,002% -ного водного раствора при длине волны 278 нм. Левомецетина стеарат - в спиртовых растворах при длине волны 272 нм; препарат должен содержать 51—55% левомецетина. Левомецетина сукцинат - при длине волны 275 нм (левомецетина в препарате должно быть не менее 67%). Кроме того, КО левомецетина по ГФ выполняют нитритометрическим методом после предварительного восстановления в кислой среде цинковой пылью. Препараты хранят по списку Б, в хорошо закупоренной таре. Назначают при инфекционных заболеваниях, вызываемых чувствительной к препаратам микрофлорой.

3) Антибиотики гликозиды. В 1944 г. Ваксман получил стрептомицин, являющийся гликозидом. Его агликон представляет собой спирт инозит, в котором две оксигруппы заменены остатками гуанидина. Сахарная часть представляет стрептобиозамин. Промышленным продуцентом антибиотика является штамм актиномицета. Препарат легко образует соли. В ГФ включен стрептомицина сульфат — белое вещество, легко растворимое в воде и практически не растворимое в органических растворителях. Идентифицируют по образованию пикрата стрептидина сульфата. Для установления подлинности препарата используют ЯМР-спектроскопию. Количественно определяют фотокolorиметрическим методом, используя реакцию образования мальтола (мальтольная проба). Светопоглощение его измеряют в максимуме при 525 нм относительно смеси реактивов. Биологическую активность устанавливают методом диффузии в агар с тест-микробом. Препарат должен содержать не менее 730 мкг/мл (ЕД/мл) в пересчете на сухое вещество (1 мкг = 1 ЕД). Хранят препарат по списку Б. Применяют как химиотерапевтическое средство, в том числе при туберкулезе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### Основная

1. Аксенова, Э.Н. Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР- Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704- 0744-8
2. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. Государственная Фармакопея РФ XII издание, 1 часть. М.: Медицина, 2008.- 696 с.
4. Чупак-Белоусов, В.В. Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

### Дополнительная

1. Nizomiddinovich, T. F., Abdimannonovich, I. S., & Zoirovich, A. J. (2024). Of organic substances by thin layer chromatographic method. Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi, 14(1), 70-72.
2. Тошбоев, Ф. Н., Анваров, Т. О., & Изатуллаев, С. А. (2023). ОПРЕДЕЛЕНИЕ PH СРЕДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ. World of Scientific news in Science, 1(1), 166-169.
3. Тошбоев, Ф. Н. (2023). Тахир Откирович Анваров, and Сарвар Абдиманнонович Изатуллаев.". ОПРЕДЕЛЕНИЕ PH СРЕДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ." World of Scientific news in Science, 1, 166-169.
4. Изатуллаев, С. А., & Ёрбекова, С. Ё. К. (2024). НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ МУРАВЬИНЫХ КИСЛОТ ТРЕТИЧНОГО ФОСФИНОКСИДНОГО СТРОЕНИЯ. Research Focus, 3(3), 11-15.
5. Abdumannonovich, Izatullayev Sarvar, Yorbekova Sevinch Yoqubjon Qizi, and Abdukarimova Farida Abdumalik Qizi. "THE EFFECT OF ALKALOIDS ON THE HUMAN BODY." Research Focus 3.3 (2024): 83-87.
6. Изатуллаев, С. А. (2024). ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ С МАСССПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ. Лучшие интеллектуальные исследования, 32(1), 114-121.