**Введение**

СПИД, сахарный диабет, бронхиальная астма, рак - это неполный перечень заболеваний для которых так и не найдены альтернативные препараты, помогающие полностью излечить их. Задачей здравоохранения является найти лекарственные препараты для излечения этих болезней.

Фармацевтическая химия - наука, изучающая способы получения, физические и химические свойства, методы контроля качества лекарственных веществ, влияние отдельных особенностей строения молекул лекарственных веществ на характер действия их на организм, изменения, происходящие при их хранении.

Решение задач, стоящих перед фармацевтической химией поможет выявить новые свойства уже имеющихся лекарственных препаратов и открыть новые.

**1. Латинское и русское название. Формула**

хинин синтез применение противопоказание

Латинское названия хинин гидрохлорида - Chinini hydrochloridum.

Брутто формула: C20H24N2O2 \* HCl \* 2H2O

Молекулярная масса вещества: 396,92 г/моль

Структурная формула:



Рис. 1

История открытия

Исторически так сложилось, что перед человечеством всегда возникает потребность поиска эффективного лекарства, которое имеет свойство панацеи от многих недугов. Так, в свое время было сделано открытие хинина, производимого из коры хинного дерева - растения семейства мареновых. Это открытие оказало большое влияние на развитие мировой медицины, и решило вопрос о возможности лечения некоторых, доселе неизлечимых болезней.

История хранит сведения, что первым выделил хинин из коры хинного дерева русский профессор Ф.Гизе. Но этот факт не произвел должного резонанса в научных и медицинских кругах. Первыми известными открытиями стали - выделение алкалоидов хинина и цинхонина французскими профессорами Пьером Жозефом Пельтье и Жозефом Бьенеме Кавенту в 1820 году, а после - установление полной структуры хинина в 1907-м году. В 1944 произведен его синтез.

Лекарства из коры хинного дерева произвели революцию в борьбе с болезнью, которая была настоящим бичем для жителей теплых и влажных мест - с малярией. Наиболее эффективным средством для терапии малярийной болезни были инъекционные растворы солей хинина. А английское военное командование в целях профилактики этого недуга заставляло своих солдат, служивших в Индии и других колониях, пить горькую хинную воду. Для того чтобы солдаты не выливали ее, в нее начали добавлять джин. Так хинин помимо своих целебных свойств, подарил миру традицию питья перед обедом горького аперитива - джин или виски с тоником.

Однако лечебные свойства этого уникального лекарства не ограничиваются малярийной победой. Например, в гомеопатии, часто используется такое средство из коры хинного дерева, как China. Оно применимо в период восстановления организма после тяжелых болезней, для лечения головных болей, невралгии, бронхита, коклюша, тахикардии, болезней желчевыводящей системы, лихорадки, подагры. Основатель гомеопатии Самуэль Ганеман, обнаружил, что если хину принимает здоровый человек, у него начинается сильная лихорадка. Но больные, страдающие лихорадкой, излечивались именно хиной.

В ХХ веке, до момента открытия антибиотиков, хинин активно применяли в лечении сифилиса. Пациентов, болевших сифилисом, умышлено заражали малярией. Высокая температура, которая сопровождает болезнь, способствовала излечению или переходу сифилиса в латентную стадию. Лихорадочные симптомы врачи контролировали с помощью хинина. Такой метод, однако, имел высокие риски и очень часто приводил к летальному исходу.

**2. Фармакологическое действие**

Хинин стал первым эффективным средством против малярии. Это заболевание уносит почти миллион жизней в год, вызывается одноклеточным паразитом из рода Plasmodium и передается человеку через укусы инфицированных комаров. Комар вводит плазмодия, которые, в первую очередь, поражают печень (печеночный цикл), где они развиваются и выпускают в кровь мерозоиты, которые перемещаются в красные кровяные клетки (цикл эритроцитов). Хинин активен только против внутриэритроцитарных форм. В области сердца, хинин снижает возбудимость, проводимость и сократимость. Хинин ингибирует протеазу, которая вызывает распад аминокислоты гемоглобина с образованием стенки мерозоитов. Хинин ингибирует также полимеризацию гемоглобина и, таким образом, предотвращает размножение плазмодия. Он является жаропонижающим средством. Тем не менее, хинин является токсичным для нервной системы, поэтому ученые стремятся синтезировать аналоги, не имеющие этого дефекта:

. Хлорохин, неэффективный по отношению ко всем плазмодиям насекомых;

. Мефлохин, более эффективный, но более токсичный;

.Артемизинин, не связанный с хинином, очень активный. Он воздействует на сесквитерпеновый лактон, содержащий эндопероксидный мост, который является производным от китайской полыни (артемизия однолетняя). Он является эффективным против форм плазмодиев, резистентных к хлорохину (в частности, в случае церебральной малярии), но с 2009 года поступали сообщения о резистентности.

Физические и химические свойства

Хинина гидрохлорид - бесцветные блестящие шелковистые иголочки или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Выветривается, под действием света желтеет. Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде и спирте, растворим в хлороформе с выделением капелек воды.

По химическим свойствам хинолин схож с пиридином. Для него характерны реакции:

с участием гетероатома;

электрофильного и нуклеофильного замещения;

окисления;

восстановления.

. Реакции по гетероатому. Наличие в молекуле хинолина атома азота пиридинового типа обуславливает основные свойства. Как основание хинолин немного слабее пиридина (pKRH+ хинолина в Н20 = 4,94, рКвн+пиридина = 5,25).

Хинолин образует соли с сильными кислотами, алкил- и ацилогенидами.

. Реакции электрофильного и нуклиофильного замещения. В результате электроноакцепторного влияния гетероатома в молекуле хинолина электронная плотность распределена неравномерно: в пиридиновом кольце она ниже, чем в бензольном. Поэтому при действии электрофилъных реагентов замещение проходит по бензольному кольцу, а нуклеофильное - по пиридиновому.

Реакции электрофильного замещения в молекуле хинолина протекают преимущественно по положению 5 и 8.

При обработке нитрующей смесью образуются 5- и 8-нитрохинолины.

Сульфирование концентрированной серной кислотой при 220 оС приводит к образованию 8-хинолинсульфокислоты, а при 300 оС - 6-хинолинсульфокислоты (в этих условиях происходит перегруппировка 8-изомера в более термодинамически выгодный 6-изомер).

. Реакции восстановления и окисления. При восстановлении хинолина в первую очередь восстанавливается пиридиновое ядро. Образование продуктов реакции зависит от катализатора и условий проведения.

Окисление хинолина перманганатом калия в щелочной среде приводит к расщеплению бензольного кольца и образованию хинолиновой (2,3-пиридиндикарбоновой) кислоты. В присутствии иероксикислот хинолин образует N-оксид.

Синтез

Трехстадийный синтез хинина из хинотоксина, предложенный в 1918 году Паулем Рабе и Карлом Киндлером:



Рис. 2

История началась в 1944, когда Роберт Вудворд и Вильям фон Эггерс опубликовали сообщение «The Total Synthesis of Quinine». Их достижение было одобрительно воспринято как химиками, так и широкой общественностью, так как в то время воюющие страны антигитлеровской коалиции были отрезаны от природных источников противомалярийного средства в Индонезии.

Хотя сообщение и позиционировалось, как полный синтез, в настоящее время его можно рассматривать только как формальный полный синтез - Вудворд и Деринг «приняли эстафету» от другой группы, синтезировав соединение, способ превращения которого в хинин уже был известен ранее.

В 1944 году Вудворд и Деринг осуществили полный синтез хинотоксина. Последующие три стадии превращения хинотоксина в хинин еще в 1918 году были описаны немецкими учеными Паулем Рабе (Paul Rabe) и Карлом Киндлером (Karl Kindler). Не перепроверяя работу Рабе и Киндлера, Вудворд и Деринг просто сослались на сообщение 1918 года, что, по сути, является часто встречающейся практикой в синтезе природных соединений.

Однако, в последующие годы некоторые химики, наиболее значимый из которых Гилберт Сторк, начали высказывать сомнение о результатах работы Рабе и Киндлера и, соответственно, Вудворда и Деринга.

В поисках окончательного ответа на вопрос о приоритетности профессор Вильямс и Смит из Университета Колорадо решили воспроизвести синтез Рабе и Киндлера и обнаружили, что синтетический протокол 1918 года вполне работоспособен.

Основная проблема возникает на последнем этапе синтеза хинина - восстановлении хининона алюминиевой пудрой. Исследователи из Колорадо обнаружили, что свежий неокисленный алюминий приводит к образованию хинона лишь в следовых количествах. Алюминий, побывавший на воздухе - наиболее вероятно, что именно такой алюминий использовался немецкими синтетиками в 1918 году - дает существенно большие выходы целевого продукта. Возможно, что увеличение выхода связано с влиянием примесей Al(III) на ход восстановления.

**3. Контроль качества лекарственного сырья**

Определение подлинности

Подлинность солей хинина определяют по образованию таллейохина, имеющего изумрудно-зеленое окрашивание. Эта реакция является общей и специфичной для солей хинина и его производных, имеющих -OCHs-rpyппу в положении б ядра хинолина. Препарат окисляют бромной водой, затем добавляют по каплям раствор аммиака - появляется изумрудно-зеленое окрашивание, т. е. образуется таллейохин:



Рис. 3

Для определения хинин гидрохлорида используется несколько различных методов:

. 0,02 г препарата растворяют в 20 мл воды. К 5 мл этого раствора прибавляют 2-3 капли бромной воды и 1 мл раствора аммиака; появляется зеленое окрашивание.

. К 5 мл того же раствора прибавляют 2-3 капли разведенной серной кислоты; наблюдается голубая флюоресценция.

. Препарат дает характерную реакцию на хлориды (взаимодействие с азотной кислотой, в результате чего появляется осадок в виде «серебряного зеркала»).

Кислотность или щелочность. 0,2 г препарата растворяют в 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и прибавляют 1 каплю раствора метилового красного; не должно быть красного окрашивания. Появившееся желтое окрашивание должно переходить в красное от прибавления не более 0,5 мл 0,02 н. раствора соляной кислоты.

Сульфаты. Раствор 0,2 г препарата в 10 мл воды, подкисленной 1 мл разведенной соляной кислоты, должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Барий. Раствор 0,5 г препарата в 10 мл воды, подкисленной разведенной соляной кислотой, не должен мутнеть в течение 2 часов после прибавления нескольких капель разведенной серной кислоты.

Предельное содержание других алкалоидов хинной коры. 1 г препарата растворяют в 30 мл воды при 60° в колбе термостойкого стекла емкостью 100 мл, прибавляют при постоянном взбалтывании 0,210 г порошкообразного безводного сульфата натрия, присоединяют обратный холодильник и кипятят 1-2 минуты до полного растворения. Жидкость быстро охлаждают водой до 15° при постоянном перемешивании, заменяют холодильник пробкой и оставляют при этой температуре на 30 минут при частом встряхивании колбы. Фильтруют через фильтр диаметром 8-10 см. К 5 мл фильтрата, взятого при температуре 15°, прибавляют без взбалтывания 6,5 мл раствора аммиака (10-10,2%), температура которого тоже должна быть 15°. При осторожном перемешивании должна получиться прозрачная жидкость.

Минеральные и органические примеси. 1 г препарата должен полностью растворяться в 7 мл смеси, состоящей из 2 объемов хлороформа и 1 объема абсолютного спирта. Раствор должен быть прозрачным.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 50° в течение 2 часов, а затем при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе должна быть не менее 8,0% и не более 10,0%.

Сульфатная зола. Высушенную навеску переносят во взвешенный тигель. Сульфатная зола не должна превышать 0,1 %.

**4. Количественное определение**

Количественное содержание препаратов хинина определяется по массе основания после осаждения его гидроксидом натрия.

Количественное определение хинин гидрохлорида. Около 0,5 г препарата (точная навеска) помещают в делительную воронку емкостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды, прибавляют 5 мл раствора едкого натра и выделившееся основание извлекают хлороформом 1 раз 20 мл и 3 раза по 10 мл. Хлороформные извлечения переносят в другую делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл. Дают жидкости хорошо расслоиться и осторожно сливают хлороформный слой через смоченный хлороформом фильтр с 1,5-2 г безводного сульфата натрия. Фильтр и сульфат натрия промывают 20 мл хлороформа, присоединяя его к основному раствору. Хлороформ отгоняют на водяной бане, к остатку прибавляют 2 мл абсолютного спирта, спирт отгоняют досуха на водяной бане. Остаток сушат при 100-105° до постоянного веса. Вес остатка, умноженный на 1,112, соответствует количеству C20H24N2O2 \* Н2О во взятой навеске.

Содержание C20H24N2O2 \* НС1 в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

**5. Применение в медицине**

Противомалярийное средство.

Лечение приступов малярии - это основное применение хинина, особенно в случаях химиорезистентности к другим препаратам. Также его можно применять для профилактики в случае резистентности к другим противомалярийным препаратам. Передозировка хинином может вызвать отравление и осложнения для плода (в том числе - потерю слуха) и даже смерть.

Мышечные судороги.

Еще одним показанием для применения хинина является лечение мышечных судорог. Тем не менее, из-за его низкой эффективности и потенциальных смертельных рисков (в частности, гематологических, сердечных и аллергических), начиная с 1995 года FDA не разрешает использовать его в этих целях.

Кардиостимулятор.

С 1749 г. Жан-Батист де Сенак отметил, что хинин оказывает влияние на сердцебиение (в девятнадцатом веке хинин использовали в сочетании с наперстянкой). В 1914 году Карел Фредерик Венлебах описал подобный эффект. В 1918 году Вальтер фон Фрей сообщил о действии производного хинина, хинидина, на аритмию. В 1911 году Юлий Моргенрот указал, что хинин может применяться для лечения трипаносомоза.

Фармакокинетика.

Хинин всасывается в тонком кишечнике и, частично, в желудке. Спустя 20 минут после приёма 90% хинина исчезает из плазмы крови, но в большом количество обнаруживается в органах. Спустя 8 часов после приёма хинин в крови не обнаруживается.

Большая часть хинина разрушается в печени. Выводится хинин и продукты его обмена в основном с мочой и, отчасти, с калом.

**6. Противопоказания**

Довольно часто встречающаяся индивидуальная непереносимость хинина, в этом случае препараты хинина отменяют.

Противопоказаниями к применению хинина являются заболевания внутреннего уха, декомпенсация сердечной деятельности и гемоглобинурийная лихорадки. С осторожностью назначают в последние месяцы беременности.

Побочный эффект

Хинин часто вызывает побочные явления: шум в ушах, головокружение, рвоту, сердцебиение, дрожание рук, бессонницу. При идиосинкразии к хинину уже малые дозы могут вызвать эритему (ограниченное покраснение кожи), крапивницу, повышение температуры тела, маточные кровотечения, гемоглобинурийную лихорадку (тяжелое осложнение течения малярии, вызываемое распадом эритроцитов).

Взаимодействие

При совместном использовании хинина и дигоксина возможно увеличение содержания дигоксина в плазме и усиление его действия. При совместном использовании ингибиторы микросомального окисления увеличивают эффективность хинина и повышают риск развития его побочных реакций.

При совместном использовании индукторы микросомального окисления ускоряют метаболизм хинина, снижая его эффективность.

**Заключение**

Здоровье людей - один из основных факторов прочности государства и семьи, ускорения научно технического процесса, бесценный дар природы. Не последнюю роль в здоровье человека играет наука «Фармацевтическая химия». Изучение всех свойств лекарственных препаратов и характера действия их на организм поможет нам избавиться от многих заболеваний.

**Список источников и литературы**

1. Г.А. Мелентьева, Л.А. Антонова «Фармацевтическая химия». - Москва - 1985 г.

. В.Г. Жиряков «Органическая химия». - Москва - 1986 г.

. В.Г. Белихов «Фармацевтическая химия». - Москва: Медпресс Инфо, 2007 г.

. В.В. Закусов. Фармакология, 2 изд., М., 1966 г.

. М.Д. Машковский. Лекарственные средства, 7 изд., ч. 1, М., 1972 г.