ПВНЗ «Київський університет української асоціації народної медицини»

Фармацевтичний факультет

КУРСОВА РОБОТА

Тема: «Контроль якості пірацетаму та його лікарських форм»

Робота виконана студентом IV курсу фармацевтичного факультету

Цикуновим Олександром Валерійовичем на кафедрі фармацевтичної хімії та фармакогнозії

Науковий керівник - ас. Голембіовська О.І.

Київ - 2014

Вступ

Динаміка сучасної демографічної ситуації в світі характеризується так званим " феноменом постарілого суспільства" ( Рао М. , 1992 ),для населення якого характерний комплекс станів або хронічних захворювань,що супроводжуються зниженням функціональних можливостей ЦНС. Астенічні, астено-депресивні, астено-іпохондричні, інволюційні стану, атеросклероз судин, діабетична, гіпертонічна, і дисциркуляторна енцефалопатії, хронічні інтоксикації ( в тому числі алкоголем), психоорганічний синдром, пов'язаний з черепно-мозковими травмами, гострими порушеннями мозкового кровообігу і багато інших захворювання осіб старшого віку настійно вимагають включення в схеми практично довічного застосування різноманітних лікарських засобів представників групи ноотропних препаратів, що надають нейрометаболічну протекторну і специфічне інтелектуально-мнестическое дію. Неухильно розширюється коло людей, для яких показані до застосування препарати цієї групи (наприклад, особи з прикордонними психічними розладами, діти з патологією внутрішньоутробного розвитку або травмами раннього дитячого віку)[4,5] .

Розширення географічного ареалу професійної діяльності людини, пов'язаного з освоєнням природних ресурсів Крайньої Півночі, пустель, гірських районів, акваторії, космічного простору нерозривно пов'язане з необхідністю підвищення стійкості людини до несприятливих умов. Професійна діяльність в умовах втоми і впливу на людину несприятливих факторів середовища проживання (гіпертермія, охолодження, статокінетичне навантаження ) часто супроводжується розвитком астенічних станів, істотно знижують працездатність і переносимість екстремальних впливів. Відзначаються в останні десятиліття зниження нервово-психічної стійкості і адаптаційного потенціалу осіб молодого віку,збільшення частки осіб старшого віку і мають хронічні захворювання ставлять проблему підвищення стійкості до астенації стало для людини соціально значимою[8].

Загальна характеристика похідних 2-оксопіролідину

Піролазол (грец. pyr - вогонь) - п’ятичленна гетероциклічна сполука з одним гетероатомом. Ароматична система утворена двома парами електронів подвійного зв’язку і неподіленою парою електронів атома N (π-надлишковий гетероцикл). Молекула П. плоска, полярна, напрямок диполя - від атома N у середину кільця; мол. м. 67,094; безбарвна рідина з запахом хлороформу; Тпл - 23,4 °С, Ткип - 130 °С; d204 0,9698; n20D 1,5086; рКа 17,5 (вода), гігроскопічний, погано розчинний у воді; змішується у всіх співвідношеннях з більшістю органічних розчинників; на повітрі швидко окиснюється й темніє[1,2].



Заміщені похідні також називаються піролами:



Піролідин - насичений п`ятичленний гетероцикл з одним гетероатомом Нітрогену :

Як лікарські засоби з цієї групи найбільше часто застосовуються похідні 2-оксопіролідину (2-піролідону):





-оксопіролідинілацетамід(Пірацетам)

Пірацетам (англ. Piracetam) - ноотропное лікарський засіб, історично перший (1972) і основний представник цієї групи препаратів, він залишається одним з найважливіших у ній. Хімічно являє собою похідне піролідону і є родоначальником сімейства так званих «рацетами». У більшості країн світу, включаючи США і країни Західної Європи, пірацетам та інші ноотропи не зареєстровані в якості лікарських препаратів, так як їх ефективність не була доведена в контрольованих дослідженнях. Препарат застосовується в неврологічної, психіатричної та наркологічної практиці. У результаті дії препарату підвищується концентрація АТФ у мозковій тканині, посилюється біосинтез рибонуклеїнової кислоти і фосфоліпідів, стимулюються гликолитические процеси[6,9].

Отримання пірацетаму

Зі структури пірацетаму очевидно, що найбільш підходящим вихідною сировиною для його синтезу є α - піролідон. Однак, пряме N- алкілування його виробництва хлоруксусной кислоти, що вимагає досить жорстких умов, відрізняється невисокою селективністю внаслідок можливості побічної реакції О- алкілування лактамної структури α - піролідону. У зв'язку з цим попередньо спеціально захищають гідроксигрупу лактимної структури шляхом її О- метилювання і утворенням проміжної 2 - метокси- 4 ,5- дигідро- 3Н - пірола будови[2,3]



Останній, на відміну від α - піролідону, однозначно алкілуючі по атому азоту. При взаємодії з етиловим ефіром хлоруксусной кислоти з утворенням, ймовіорно, проміжної четвертичной солі, яка при нагріванні у вакуумі легко Демет формулюється з відщеплення хлористого метилу і відновленням лактамной структури, ха - рактерной для α - піролідону . Таким чином, хімічна схема синтезу пірацетаму може бути представлена ​​наступним чином[13,15]:









Методи ідентифікації пірацетаму

)ІЧ-спектрофотометрія :



ІЧ спектр пірацетаму

)Виділення амоніаку при нагріванні з розчином натрію гідроксиду[20,21]:



Кількісне визначення пірацетаму:

. Згідно з Ph. Eur. попередньо проводять лужний гідроліз субстанції, після чого додають надлишок титрованого розчину кислоти хло ристоводневої з наступним титруванням реакційної суміші розчином натрію гідроксиду, індикатор - фенолфталеїн, s = 1[18,17,24]:



Надлишок кислоти хлоридної та (2-оксопіролідин-1-іл)оцтову кислоту відтитровують 1М розчином натрію гідроксиду за фенолфталеїном[7,10,11]

.Рідинна хроматографія

Хроматографування проводили за методикою ДФУ [3] на рідинному хроматографі зі спектрометричним детектором за таких умов:

♦ колонка Aqusil C18 (Thermo Electron Corp.) розміром 4,6х250 мм, заповнена сорбентом з розміром часток 5 мкм або аналогічна;

♦ рухома фаза: суміш розчинників 10 об`ємів ацетонітрилу Р і 90 об`ємів 1,0 г/л розчину дикалію гідрофосфату Р, рН якого доведено до 6,0 фосфорною кислотою Р;

♦ швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв;

♦ детектування за довжини хвилі 205 нм;

♦ об`єм проби,що вводиться, складає10 мкл.

Згідно з ДФУ при хроматографуванні за зазначених умов відносний час утримання піків до умов відносний час утримання піків до піку пірацетаму, час утримання якого близько4 хв, мають бути: домішки D ((2-оксопіролідин-1-іл)оцтової кислоти) - близько0,8; домішки А (піролідин-2-ону (2-піролідону) - близько 1,15; домішки В (метил (2-оксопіролідин-1-іл)ацетату) - близько 2,8; домішки С (етил (2-оксопіролідин-1-іл) ацетату) -

близько 6,3. Як контрольний дослід хроматографують суміш розчинників 10 об`ємів ацетонітрилу Р і 90

об`ємів води Р. Піки, отримані на хроматограмі контрольного досліду, в розрахунок не включаються. Час хроматографування випробовуваного розчину дорівнює 8-кратному часу утримання пірацетаму [26,27,28].

Отримані хроматограми розчинів наведені на рис.1 та 2 На хроматограмі розчину модельного зразка розчину пірацетаму 20% для ін’єкцій спостерігається основний пік з часом виходу 5,10 хв, який відповідає пірацетаму,і додатковий пік з часом утримання 3,80 хв. Відносний час утримання цього піку 0,75 хв дозволяє припустити що він належить домішці D субстанції пірацему[12,16,14]



Рис. 1. Хроматограма розчину досліджуваного модельного зразка розчину пірацетаму 20% для ін’єкцій



Рис. 2. Хроматограма випробовуваного розчину реакційної маси

(2-оксопіролідин-1-іл)оцтовій кислоті, яка згідно з ДФУ має відносний час утримання близько 0,8хв.[22,23,28]

Використання в медицині

пірацетам лікарський ноотропний

Пірацетам є ноотропним засобом, який діє на мозок, покращуючи когнітивні (пізнавальні) процеси, такі як здатність до навчання, пам’ять, увага, а також розумову працездатність. Ноотропіл впливає на центральну нервову систему різними шляхами: зміною швидкості розповсюдження збудження в головному мозку, покращанням метаболічних процесів у нервових клітинах, покращанням мікроциркуляції, впливаючи на реологічні характеристики крові і не спричинюючи судинорозширюючої дії.

Покращує зв’язки між півкулями головного мозку і синаптичну провідність у неокортикальних структурах[25,29].

Пірацетам інгібує агрегацію тромбоцитів і відновлює еластичність мембрани еритроцитів, зменшує адгезію еритроцитів. У дозі 9,6 г знижує рівень фібриногену і факторів Віллібранда на 30-40 % та подовжує час кровотечі.

Пірацетам спричиняє протекторну і відновлюючу дію при порушенні функції головного мозку внаслідок гіпоксії та інтоксикації.

Пірацетам знижує вираженість і довготривалість вестибулярного ністагму.

Основними показаннями до застосування пірацетаму є:

Використовується для поліпшення обмінних процесів, що відбуваються в корі головного мозку при різних захворюваннях ЦНС, особливо пов'язаних із судинними порушеннями і патологією обмінних процесів головного мозку. Лікувальні властивості пірацетаму визначаються його здатністю посилювати інтегративну активність головного мозку та інтелектуальну діяльність, сприяти консолідації пам'яті, покращувати процеси навчання, відновлювати і стабілізувати функції головного мозку, в тому числі, у людей похилого та старечого віку.

У неврологічній практиці призначають при атеросклерозі головного мозку , судинному паркінсонізмі і при інших захворюваннях з явищами хронічної церебрально-судинної недостатності, що виявляється в порушеннях пам'яті, уваги, мови, запамороченнях і ін, а також при змінах мозкового кровообігу, при коматозних і субкоматозних станах після травм головного мозку та інтоксикацій, а також у період відновної терапії після таких станів. Застосовують також пірацетам при захворюваннях нервової системи, що супроводжуються зниженням інтелектуально - мнестичних функцій та порушеннями емоційно-вольової сфери.У психіатричній практиці пірацетам використовують у хворих з невротичними і астеноадинамічні депресивними станами різного генезу з переважанням в клінічній картині ознак адинамії, астенічних і сенесто - іпохондричних порушень, явищ идеаторной загальмованості, а також при млявоапатичні дефектних станах у хворих шизофренією, при психоорганічних синдромах різної етіології, сенильних і атрофічних процесах, в комплексній терапії різних психічних захворювань. Пірацетам можна також застосовувати як допоміжний засіб при лікуванні хворих з депресивними станами, резистентних до антидепресантів, а також при поганій переносимості нейролептиків та інших психотропних засобів з метою усунення або запобігання викликаються ними соматовегетативних, неврологічних і психічних ускладнень. Є дані про позитивну дію пірацетаму у хворих на ішемічну хворобу серця в похилому і старечому віці. Відзначено посилення дії антиангінальних препаратів, зниження потреби в нітрогліцерин, регресія ознак серцевої недостатності. Препарат застосовують також у педіатричній практиці при різних церебрастенических, енцефалопатичних порушеннях, розладах пам'яті, інтелектуальній недостатності та ін.Є дані про доцільність застосування пірацетаму для зменшення явищ гіпоксії та ішемії мозку при гострих вірусних нейроінфекціях. Пірацетам використовують також для купірування абстинентних, пре і деліріозних станів при алкоголізмі та наркоманії, а також у випадках гострого отруєння алкоголем , морфіном , барбітуратами та ін.

Застосування пірацетаму в комплексі засобів купірування гострих явищ алкогольної абстиненції знижує вираженість церебральних судинних розладів, зменшує головні болі, запаморочення, відчуття апатії, сонливість. При хронічному алкоголізмі пірацетам призначають для зменшення явищ астенії, інтелектуально - мнестичних та інших порушень психічної діяльності[30].

Досвід клінічного застосування

За експериментальними даними пірацетам посилює дію антидепресантів і при комбінованому застосуванні може підвищити їх ефективність. У зв'язку з антигіпоксичною дією рекомендується застосування пірацетаму в комплексному лікуванні хворих з ішемічним інсультом та інфарктом міокарда. Однак,рандомізоване багатоцентрове плацебоконтроліруемое дослідження PASS ( Piracetam in Acute Stroke Study ) показало відсутність ефективності пірацетаму в лікуванні гострого ішемічного інсульту. Виявлені результати застосування пірацетаму аналогічні дії плацебо. У даному дослідженні пацієнти отримували пірацетам у дозі 12 грамів на добу, початок терапії здійснювалося в перші 12 годин від початку інсульту. При додатковому аналізі, однак, було виявлено, що позитивний ефект пірацетаму все ж проявляється в підгрупі пацієнтів з більш раннім (до 7 годин) початком терапії при середньотяжкому і тяжкому (оцінка за шкалою Orgogozo менше 55 з 100 балів ) перебігу інсульту. Проведено ще одне дослідження, PASS II, з включенням 800 пацієнтів і введенням пірацетаму в перші 7 годин з моменту розвитку інсульту. Результати дослідження так і не були опубліковані спонсором [31].

Протипоказання

Гіперчутливість до пірацетаму і похідним піролідону; геморагічний інсульт, виражена ниркова недостатність ( кліренс креатиніну менше 20 мл / хв), ажитована депресія, хвороба Хантінгтона, вагітність, годування груддю, дитячий вік до 1 року.

Обмеження до застосування. Порушення гемостазу, важке кровотеча, при великих хірургічних операціях; гіпертиреоз , епілепсія.

Не слід приймати препарат особам з вираженим атеросклерозом судин головного мозку, так як збільшення метаболізму в нервовій тканині під впливом препарату може призвести до посилення проявів симптомів деменції і необоротного погіршення когнітивних функцій. Даний стан виникає через нездатність судин головного мозку забезпечити достатній приплив метаболітів.

Особи, схильні до невротичних реакцій, повинні враховувати, що препарат при тривалому застосуванні викликає підвищення рівня тривожності, що може призвести до порушень сну (головним чином безсонні ) і опосередкованого зниження інтелектуальних функцій через погіршення концентрації уваги.

Застосування при вагітності та годуванні груддю:

протипоказане при вагітності, на час лікування слід припинити грудне вигодовування. У зв'язку з останньою аксіомою необхідно більш докладно зупинитися на одному з найбільш перспективних напрямків клінічного застосування пірацетаму, а саме - на впровадженні в практику його нових високодозових лікарських форм .

Як згадувалося вище, сфера клінічного застосування пірацетаму включає в себе різноманітні патологічні стани, що характеризуються різноманіттям і складністю механізмів розвитку і клінічної картини. У цих умовах призначення пірацетаму в дозі 0,2 г по 6 таблеток на день з метою досягнення хоча б мінімальної ефективної дози, і не менше 12 таблеток - для отримання оптимальної дозового навантаження, аж ніяк не сприяє досягненню комплайенса в лікуванні та оптимізації терапії. З цього випливає досить істотний практичний висновок - для забезпечення комплайенса лікарська форма повинна містити не менше 0,8 г пірацетаму, а в ряді випадків - бажано і вище[32].

В цілому слід зазначити, що пірацетам виявляється ефективним як при поєднаних формах патології головного мозку з наявністю судинного та нейрометаболіческого компонентів, так і при переважанні власне метаболічних порушень (травматична, токсична - у т. ч. алкогольна, інфекційна енцефалопатії ), а також при розладах нейрон - гуморальної регуляції, зокрема, при нейроциркуляторної дистонії - однієї з найбільш поширених форм патології. У таких хворих пірацетам (середня доза 2,4 г / добу) надавав, поряд з поліпшенням когнітивних функцій, розумової працездатності, і своєрідне псіхоенергезірующее дію (можливо, за рахунок оптимального поєднання нейрометаболіческого і нейромедіаторного ефектів), підвищуючи загальне самопочуття, повсякденну активність, настрій і, в кінцевому підсумку, якість життя і соціальну адаптацію. І тут найкращі результати були досягнуті при прийомі дози 4,8 г / добу.

Вплив пірацетаму на вестибулярну систему направлено на корекцію центральних механізмів підтримки рівноваги. Завдяки впливу на процеси мікроциркуляції пірацетам особливо ефективний при запамороченнях в рамках вертебро - базилярної недостатності, що найбільш актуально в похилому і старечому віці. Призначення пірацетаму в ході цільового рандомізованого, плацебо- контрольованого дослідження в дозі 2,4-4,8 г / добу протягом 8 тижнів зменшувало частоту гострих нападів запаморочення, покращувало самопочуття і підвищує працездатність.

У психіатричній практиці пірацетам є ефективним засобом комплексної терапії деменцій різного генезу, у т. ч. хвороби Альцгеймера, судинної і змішаної форм. Тут на перший план вже виходить безпосередньо специфічну дію даного препарату на пластичні процеси в нервовій системі - біосинтез білка і функцію пам'яті. Застосування пірацетаму в дозах 2,4-4,8 г / добу протягом 6-12 тижнів на самих ранніх етапах розвитку деменції різного генезу сприяло поліпшенню пам'яті, сну, концентрації уваги, нормалізації емоцій і кровообігу головного мозку. При наявності клінічно вираженої хвороби Альцгеймера застосування високих доз пірацетаму ( 8 г / добу протягом 1 року) виявило здатність даного препарату сповільнювати прогресування патології, зокрема розвиток когнітивних порушень, тобто надавати реальний фармакопрофілактіческій ефект. Враховуючи вкрай низьку курабельность хвороби Альцгеймера і вельми обмежений в даному випадку арсенал фармакотерапевтичних засобів, дану область застосування пірацетаму слід визнати вельми перспективною.

Таким чином, ефективність пірацетаму переконливо продемонстрована при найрізноманітніших захворюваннях ЦНС. Однак тут необхідно ще раз відзначити ефективність курсового лікування пірацетамом тільки при його застосуванні у відповідних дозах - 2,4-4,8 г на добу. У той же час у більшості препаратів пірацетаму для перорального прийому, присутніх на фармацевтичному ринку України, його доза становить 0,4 г, тобто для досягнення оптимальної дозового навантаження необхідний прийом 6-12 таблеток на день, що аж ніяк не сприяє оптимізації проведеної терапії і досягненню комплайенса в процесі лікування.

У цьому зв'язку на особливу увагу заслуговує поява в Україні високодозових лікарських форм пірацетаму у вигляді препарату Луцетам виробництва компанії Егіс ( Угорщина ), що представляє собою таблетки, що містять 0,4 , 0,8 і 1,2 г пірацетаму, а також розчин для ін'єкцій в ампулах, що містить 1 і 3 г пірацетаму. Подібна різноманітність лікарських і дозових форм одного препарату пірацетаму не має аналогів на вітчизняному ринку і дозволяє ефективно поєднувати різні дозові і курсові схеми застосування препарату залежно від форми патології, віку пацієнта та наявності супутніх захворювань і індивідуальної клінічної реакції.

Слід підкреслити, що при застосуванні високодозових форм пірацетаму навіть протягом тривалого часу не відзначалося ніяких принципово нових побічних ефектів або значимого посилення іноді (особливо у літніх хворих) нервозності, дратівливості, занепокоєння, підвищеній збудливості, тобто проявів, пов'язаних з активує дією препарату[32,33].

Висновки

На основі отриманих результатів можна сказати наступне:

)Пірацетам (англ. Piracetam ) - ноотропное лікарський засіб, історично перший ( 1972 ) і основний представник цієї групи препаратів, він залишається одним з найважливіших у ній.

)Зі структури пірацетаму очевидно, що найбільш підходящим вихідною сировиною для його синтезу є α - піролідон.

3)Ідентифікують:3.1) ІЧ-спектрофотометрія

.2) Виділення амоніаку при нагріванні з розчином натрію гідроксиду

)Кількісно визначають:

.1) Згідно з Ph. Eur. попередньо проводять лужний гідроліз субстанції, після чого додають

надлишок титрованого розчину кислоти хло ристоводневої з наступним титруванням реакційної

суміші розчином натрію гідроксиду, індикатор - фенолфталеїн

.2) Рідинна хроматографія

. Використовується для поліпшення обмінних процесів, що відбуваються в корі головного мозку при різних захворюваннях ЦНС, особливо пов'язаних із судинними порушеннями і патологією обмінних процесів головного мозку. Лікувальні властивості пірацетаму визначаються його здатністю посилювати інтегративну активність головного мозку та інтелектуальну діяльність, сприяти консолідації пам'яті, покращувати процеси навчання, відновлювати і стабілізувати функції головного мозку, в тому числі, у людей похилого та старечого віку.

Використана література

Машковський М. Д. Лікарські засоби . - 15 -е вид. - М.: Нова Хвиля , 2005 . - С. 111-115 . - 1200 с. - ISBN 5-7864-0203-7

Giurgea C.E. Vers une pharmacology de l'active entegrative du cerveau . / / Actual . Pharmacol . 1972 vol 25.p 115-156

Вороніна Т. А. Середінін С. Б. Ноотропні препарати , досягнення і нові проблеми / / Експ . та клінічна фармакологія . 1998 , т. 61 № 4

Машковський , 1999 , с. 111

Перейти до 1 2 Машковський , 1999 , с. 113. Shorvon . Pyrrolidone derivatives / / The Lancet , 2001 , V. 358 , P. 1885-1892 .

Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериго Н.И. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама) // Рос. психиатр. журн. - 2001. - № 1. - С. 46-53.

Бурчинский С.Г. Современные ноотропные средства // Журн. практ. врача. - 1996. - № 5. - С. 42-45.

Бурчинский С.Г. Пирацетам: механизмы действия и перспективы применения новых лекарственных форм // Журн. практ. лікаря. - 2002. - № 3. - С. 71-75.

Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацький В.М. Проблема здоров’я та оптимізації медичної допомоги населенню України. - К., 2002. - 202 с.

Нурмухаметов Р. Ноотропные препараты в современной неврологии // Рус. мед. журн. - 1999. - т.7, № 9 . - С. 44-46.

Румянцева Г.М., Чинкина О.В., Левина Т.М. и др. Особенности терапевтического действия препарата ноотропного ряда Луцетам // Качеств. клинич. практ. - 2002. - № 1. - С. 28-31.

Слизкова Ю.Б. Исследование эффективности препарата Луцетам при сосудистых заболеваниях и посттравматических поражениях ЦНС // Рус. мед. журн. - 2003. - т.11, № 15. - С. 39-46.