8ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ФАРМАЦИИ

КУРСОВАЯ РАБОТА

Тема: «Препараты эстрогенных гормонов и их синтетические аналоги. Фармацевтический анализ

Выполнила: студентка

Фармацевтического факультета

V курса, 2 группы

Буслаева Н.П.

г. Краснодар, 2014

Введение

Прорывом медицинского научного сообщества в решении проблемы увеличения средней продолжительности жизни женщины и улучшения качества жизни явилось использование в медицинской практике заместительной терапии препаратами эстрогенных гормонов.

Эстрогенные гомоны в женском организме вырабатываются в фолликулах яичников.

Эстрогенсодержащие препараты начали применять с 40-х годов прошлого века для коррекции эстрогендифицитных состояний, обусловленных возрастным или хирургическим «выключением» функции яичников.

Эстрогены относятся к группе стероидных гормонов и являются производными углеводорода эстрана



Известны три природных эстрогенных гормона: эстрон, эстрадиол и эстриол



В течение длительного времени в медицине использовался естественный гормон эстрон в виде масляных растворов. Эстрадиол обладает вдвое большей активностью, но из-за быстрой инактивации он не применялся. Впоследствии было доказано, что эфиры эстрадиола - более устойчивые вещества, чем эстрон. Кроме того они обладают пролонгированным действием. [3]

Из полусинтетических аналогов эстрадиола в качестве лекарственных средств применяют этинилэстрадиол, местранол и эстрадиола дипропионат. Этинилэстрадиол и местранол характеризуются наличием в молекуле этинильного радикала в 17 положении, что привело к повышению в несколько раз эстрогенной активности по сравнению с эстроном и сохранении ее при пероральном применении.

Вещества, обладающие эстрогенной активностью, были обнаружены не только среди стероидных, но и в ряду ароматических соединений, в частности производных фенантрена, дифенильных производных и других. Предполагают, что эстрогенное действие зависит от наличия ароматических ядер в молекуле.[2]

К синтетическим аналогам эстрогенов нестероидной структуры, применяемым в медицинской практике относят синестрол и диэтилстильбэстрол.

Таким образом, эффективность применения эстрогенных лекарственных средств в коррекции гормонального статуса пациентов, доказанная многолетней мировой клинической практикой, обуславливает актуальность изучения свойств и особенностей фармацевтического анализа препаратов данной группы.

Глава I. Теоретическая часть

. Классификация представителей препаратов эстрогенных гормонов и их синтетических аналогов

Природные эстрогены (фолликулярные гормоны) представляют собой производные углеводорода эстрана.

Важнейшими представителями являются эстрон (рис. 1) и эстрадиол (рис. 2).



Рис. 1. Структурная формула эстрона (3-гидроксиэстратри-1, 3, 5(10)-ен-17-он)



Рис. 2. Структурная формула эстрадиола (3, 17β-дигидроксиэстратри-1, 3, 5(10)-ен)

В отличие от андрогенов, в молекулах эстрона и эстрадиола кольцо А является ароматическим, и отсутствует ангулярная метильная группа у 10 атома углерода.[21]

Из полусинтетических аналогов эстрадиола применяют этинилэстрадиол (рис. 3), эстрадиола дипропионат (рис. 4) и местранол (рис. 5).



Рис. 3. Структурная формула этинилэстрадиола (17α-этинилэстратриен-1,3,5-диол-3,17β)



Рис. 4. Структурная формула эстрадиола дипропионата (эстратриен-1,3,5(10)-диола-3,17β дипропионат)



Рис. 5. Структурная формула местранола (17α-этинилэстратриен-1,3,5-диол-3,17β-3-метилового эфира)

В настоящее время синтезирован ряд эстрогенов нестероидной структуры, таких как синэстрол (рис. 6) и диэтилстильбэстрол (рис. 7).[21]



Рис. 6. Структурная формула синэстрола (мезо-3,4-бис-(п-оксифенил)-гексан)



Рис. 7. Структурная формула диэтилстильбэстрола (транс-3,4-бис-(п-оксифенил)-гексен-3)

. Физические свойства, используемые для установления доброкачественности препаратов

По физическим свойствам производные эстрадиола представляют собой белые или со слабым кремоватым оттенком кристаллические вещества. Практически нерастворимы в воде, легко или умеренно (этинилэстрадиол) растворимы в хлороформе, умеренно или легко растворимы (этинилэстрадиол) в этаноле. Эстрадиола дипропионат умеренно и медленно растворим в растительных маслах. Производные эстрадиола имеют в молекуле четыре ассиметрических атома углерода, то есть отличаются друг от друга и от других стероидных гормонов по удельному вращению.

Синтетические эстрогены синэстрол и диэтилстильбэстрол по физическим свойства представляют собой белые кристаллические порошки, без запаха. Практически нерастворимы в воде, легко растворимы в этаноле и эфире, мало растворимы в хлороформе. Синэстрол мало растворим в персиковом и оливковом масле.[3]

К физическим и физико-химическим методам идентификации, основанным на использовании физических свойств данной группы препаратов относят:

1. Определение температуры плавления:

· tпл.(этинилэстрадиол) = 181-186 °С;

· tпл. (местранол) = 149-154 °С;

· tпл.(эстрадиола дипропионат) = 104-108 °С;

· tпл.(синэстрол) = 184-187 °С;

· tпл.(диэтилстильбэстрол) = 168-174 °С.

2. Определение удельного угла вращения:

· 0,4 % раствор в пиридине для этинилэстрадиола = -27 до -31°;

· 2% раствор в хлороформе для местранола = + 2 до + 8°;

· 1 % раствор в диоксане для эстрадиола дипропионата = + 37 до 41°.

3. УФ и ИК спектроскопия:

· УФ спектр поглощения раствора этинилэстрадиола в смеси этанола и натрия гидроксида в области 220-330 нм имеет максимумы поглощения при 241 и 299 нм и минимумы поглощения при 226 и 271 нм, а раствор в этаноле максимум поглощения при длине волны 280 нм.

· Эстрадиола дипропионат - 0,01 % раствор в этаноле, который в области 220-235 нм должен иметь два максимума поглощения при 269 и 276 нм.

· Подлинность этинилэстрадиола, местранола и эстрадиола дипропионата подтверждают по ИК-спектрам, снятых в вазелиновом масле в области 4000 - 200 см-1.

· В растворе этанола в области 230-250 нм у 0,005 % раствора синэстрола имеют максимумы поглощения при 280 нм, минимум - при 247 нм и плечо при от 283 нм до 287 нм,

· 0,01 % раствор диэтилстибэстрола - максимум поглощения при 242 нм и плечо при от 276 до 280 нм.[18]

. Химические методы идентификации

препарат эстрогенный гормон лекарственный

Общегрупповые реакции на стероидное ядро:

. При действии концентрированной серной кислоты, раствор в присутствии этинилэстрадиола приобретает оранжево-красную окраску с желтовато-зелёной флуоресценцией, после добавления полученного раствора к 10 мл воды окраска изменяется до фиолетовой и выпадает фиолетовый осадок.

. Местранол с концентрированной серной кислотой образует кроваво-красное окрашивание с желтовато-зелёной флуоресценцией.[3]

Частные реакции идентификации:

. Кислотный гидролиз под действием концентрированной серной кислоты эстрадиола дипропионата с образованием эстрадиола и пропионовой кислоты:



Последующее нагревание в присутствии этанола ведет к образованию этилового эфира пропионовой кислоты, имеющего характерный запах:

C2H5-COOH + C2H5OH = C2H5-COO-C2H5 + H2O

2. Наличие фенольного гидроксила в молекуле этинилэстрадиола подтверждают реакцией образования бензоата этинилэстрадиола, имеющего tпл. = 199-202 °С.



Также по реакции образования азокрасителя с диазотированной сульфаниловой кислотой:



Образуется раствор темно-красного цвета.

3. Наличие незамещенных фенольных гидроксилов в молекулах синэстрола и диэтилстильбэстрола можно обнаружить с помощью хлорида железа (III). Спиртовые растворы диэтилстильбэстрола окрашиваются в зеленый цвет, постепенно переходящий в желтый.

. Реакция образование бром-производных синэстрола: под действием бромной воды на его раствор в ледяной кислоте уксусной выделяется осадок тетрабромсинэстрола желтого цвета:



Диэтилстильбэстрол при выполнении той же реакции в присутствии жидкого фенола приобретает появляющееся при нагревании изумрудно-зеленое окрашивание.

5. Реакция нитрования синэстрола: при добавлении кислоты азотной и нагревании на водяной бане постепенно появляется жёлтое окрашивание:



6. При действии концентрированной серной кислотой на хлороформный раствор синэстрола в присутствии формалина, слой хлороформа окрашивается в вишнево-красный цвет. Раствор диэтилстильбэстрола в концентрированной серной кислоте имеет ярко-оранжевое окрашивание, постепенно исчезающее после разбавления водой

. Нагревание диэтилстильбэстрола с уксусной кислотой и ванилином с последующим добавлением хлороводородной кислоты, кипячением и прибавлением хлорамина (после охлаждения) приводит к возникновению синего окрашивания

. Раствор диэтилстильбэстрола в ледяной уксусной кислоте после добавления фосфорной кислоты и нагревании на водяной бане приобретает интенсивное желтое окрашивание, которое почти исчезает при разбавлении ледяной уксусной кислотой.[21],[3]

. Способы испытаний на чистоту

Примеси посторонних стероидов в препаратах эстрогенных гормонов определяют методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ- 254. В качестве свидетелей используют СОВС эстрона, эстрадиола и др. Допускается сумарное содержание примесей стероидов - не более 2 %, в т.ч. в этинилэстрадиоле не более 1 % эстрона.

Наличие посторонних примесей в синтетических аналогах эстрогенов нестероидной структуры устанавливают методом ТСХ на пластинках со слоем силикагеля или на Силуфоле УФ-254 восходящим методом, используя систему растворителей бензол-гексан-ацетон (синэстрол) или хлороформ-метанол (диэтилстильбэстрол). Проявителем служит фосфорномолибденовая кислота.

В диэтилстильбэстроле по величине оптической плотности (не более 0,5) 1% - ного раствора в этаноле при 325 нм определяют наличие примеси 4,4 - дигидроксистилбена и родственных эфиров.[4]

. Химические методы количественного определения

. Для количественного определения эстрадиола дипропионата используют реакцию щелочного гидролиза точно отмеренным количеством 0,1 М спиртового раствора калия гидроксида, избыток которого титруют кислотой хлористоводородной 0,1 М. Индикатор фенолфталеин.



KOH + HCl = KCl + H2O

2. Количественное определение синэстрола в субстанции выполняют методом косвенной нейтрализации. К субстанции синэстрола прибавляют уксусный ангидрид в пиридине, при нагревании получают диацетилированное производное синэстрола (сложный эфир). Избыток уксусного ангидрида, превратившегося в уксусную кислоту оттитровывают 0,5 М раствором натрия гидроксида. Индикатор фенолфталеин. Параллельно выполняют контрольный опыт с тем же количеством уксусного ангидрида.





2CH3COOH + 2NaOH = 2CH3COONa + 2H2O

Аналогичный процесс происходит при определении диэтилстильбэстрола.[4]

3. Количественно определить синэстрол можно также обратным бромид-броматометрическим методом. Бром, выделившийся за счет взаимодействия 0,1 М раствора бромата калия и бромида калия, осаждает синэстрол в виде тетрабромпроизводного. Избыток титранта определяют йодометрическим методом:







4. Этинилэстрадиол количественно определяют методом косвенной нейтрализации. В качестве растворителя используют очищенный тетрагидрофуран. Выделившуюся после добавления серебра нитрата азотную кислоту титруют 0,1 М растворов натрия гидроксида. Точку эквивалентности определяют потенциометрически со стеклянным электродом. Этинилэстрадиол образует с нитратом серебра двойную соль, которая состоит из серебряной соли этинилэстрадиола и шести молекул нитрата серебра. [3]





Пример количественного определения синэстрола титриметрическим методом:

Дайте заключение о качестве синэстрола (М.м. = 270,37 г/моль) по количественному содержанию с учётом требований ГФ X (должно быть синэстрола в субстанции не менее 98,5 %), если на навеску 0,4988 г для ацетилирования взято 5 мл раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине, а на титрование избытка уксусного ангидрида и выделившийся кислоты уксусной израсходовано 17,60 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксида с К = 1,0013. На контрольный опыт пошло 24,88 мл раствора титранта.[18]

Метод косвенного неводного алкалиметрического определения синэстрола.

Химизм реакций:





После реакции ацетилирования непрореагировавший уксусный ангидрид подвергается гидролизу с образованием уксусной кислоты:



2CH3COOH + 2NaOH = 2CH3COONa + 2H2O

Кстех. = 2:2 = 1:1 = 1. Раствор титранта приготовлен из реальных частиц.

Но взаимодействует 1 моль синэстрола с 2 моль уксусного ангидрида.

Следовательно, Fэкв. = 1:2 = Ѕ.

М.э. (синэстрола) = Ѕ Ч М.м. (синэстрола) = Ѕ Ч 270,37 г/моль = 135,185 г/моль•экв.



Т = М.э. Ч C / 1000 = 135,185 г/моль•экв Ч 0,5 моль/л / 1000 = 0,06759 г/мл.



= (Vконтр. Ч K1 - V Ч K2) Ч T Ч 100 % / a = (24,88 мл Ч 1 - 17,60 мл Ч 1,0013) Ч 0,06759 г/мл Ч 100 % / 0,4988 г = 98,38 %.

Вывод: субстанция синэстрола по количественному содержанию синэстрола не соответствует требованию НД, так как содержание ниже нормативного - должно быть не менее 98,5 %.

. Физические и физико-химические методы количественного анализа

. Фотоколориметрическое определение этинилэстрадиола основано на применении диазореактива (смесь сульфаниловой кислоты, натрия нитрита и кислоты хлористоводородной). В щелочной среде образуется биазопроизводное этинилэстрадиола, окрашенное в красный цвет. В качестве раствора сравнения используют раствор этого же производного с известной концентрацией и известной оптической плотностью.



2. Синэстрол и диэтилстильбэстрол количественно также можно определить фотоэлектроколориметрически по окрашенному в красный цвет продукту биазосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой. [4]



7. Условия хранения лекарственных средств, применение и формы выпуска

Производные эстрадиола хранят по списку Б. Этинилэстрадиол хранят в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, а местранол и эстрадиола дипропионат - в сухом, защищенном от света месте.

Применяют в качестве эстрогенных средств. Учитывая прлонгированное действие эстрадиола дипропионата, его вводят внутримышечно по 1 мл 0,1 % раствора в масле 2-3 раза в неделю. Этинилэстрадиол назначают внутрь в виде таблеток по 0,00001 и 0,00005 г.

Местранол является одним из компонентов таблеток «Инфекундин» - активного перорального контрацептива, содержащего 0,0001 г. местранола и 0,0025 г. норэтинодрела.

Этинилэстрадиол входит в состав таких противозачаточных средств как «Марвелон», «Нон-овлон», «Овидон», применяемых в виде таблеток.

Синтетические эстрогенные препараты хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от воздействия света.

По фармакологическому действию они близки к природным эстрогенным гормонам. При пероральном применении не разрушаются в желудочно-кишечном тракте, быстро всасываются. Назначают внутрь в виде таблеток по 1 мг и внутримышечно в виде маслянных растворов 0,1%-ной и 2-3%-ной концентрации. Растворы высокой концентрации (2-3%) назначают при лечении злокачественных новообразований.[4]

Глава II. Экспериментальная часть

. Применение спектрофотометрии в УФ-области спектра в анализе диэтилстильбэстрола и синестрола в таблетках по 0,001

Абсорбционная УФ-спектрофотометрия основывается на измерении количества поглощенного вещества электромагнитного излучения в определенной узковолновой области.

Обычно для УФ-измерений используют приближенно монохроматическое излучение в области от 190 до 380 нм.

Основные понятия

Поглощение (It) - десятичный логарифм обратной величины пропускаемости (J). В ГФ используются термины «оптическая плотность» (D), а также «экстинкция» (Е).

Пропускаемость (J) - частное от деления интенсивности света, прошедшего через вещество, на интенсивность света, падающего на вещество.

Поглощаемость (аt) - частое от деления поглощения (D) на концентрацию вещества (С), выраженную в граммах на литр, и длину слоя поглощения в сантиметрах (L):



В фармакопеях чаще применяется термин «удельный показатель поглощения»  , когда концентрацию (С) выражают в граммах на 100 мл; таким образом  = 10 Ч аt.

Молярный показатель погашения (ε) - частное от деления поглощения (It) на концентрацию вещества (С), выраженную в молях на литр, и длину слоя поглощения в сантиметрах.

Спектр поглощения - графическое выражение отношения поглощения (или любой функции) к длине волны (или любой функции длины волны).

Приборы. Фармакопея не указывает конкретные типы приборов, рекомендованные для выполнения измерений. В нашей стране применяются как отечественные, так и импортные приборы. Для обеспечения единства измерений рекомендуется при эксплуатации прибора точно придерживаться установленных рабочих условий. Особенно важно обеспечить метрологическое обслуживание приборов в отношении их калибровки как по шкале длин волн, так и по фотометрической шкале. Это обслуживание, как правило, проводят соответствующие государственные метрологические организации.

Факторы, влияющие на воспроизводимость и правильность результатов.

Для получения достоверных данных необходимо строго следовать инструкции по уходу за прибором и его эксплуатации, обращать внимание на такие факторы, как точность толщины кювет и их спектральная пропускаемость.

Кюветы, применяемые для испытуемого и контрольного растворов, должны быть одинаковыми и иметь одну и ту же спектральную пропускаемость, если они содержат только один растворитель. В ином случае необходимо внести соответствующую поправку.

Особое внимание следует обращать на чистоту кювет. Нельзя касаться пальцами наружных поверхностей кюветы, на них не должна попадать жидкость (растворитель или испытуемый раствор). Следует также учитывать возможные ограничения, связанные с использованием растворителей.

Чувствительность метода определяется в основном способностью вещества к поглощению и выражается, как было указано выше, молярным коэффициентом поглощения. Предельные концентрации веществ, анализируемые при помощи спектрофотометрии, как правило, меньше, чем в титриметрических или гравиметрических методах. Этим объясняется использование спектрофотометрии при определении небольших количеств веществ, особенно в различных лекарственных формах.

Основным условием для количественного анализа является соблюдение закона Бугера - Ламберта - Бера в пределах соответствующих концентраций. Для проверки соответствия закону строят график зависимости (поглощение - длина волны) или рассчитывают фактор для каждого стандартного раствора и определяют область концентраций, в пределах которой величина А/С остается постоянной.

Существуют и применяются два принципиально различных способа спектрофотометрических количественных определений. По одному из них содержание вещества в процентах (Сиссл.) рассчитывают на основании предварительно вычисленной величины поглощения, чаще по величине Е1%1см.



Где V - разведение, мл. Остальные обозначения смотри выше.

Основным недостатком приведенного определения является общеизвестный факт: различные спектрофотометры (даже различные приборы одной и той же модели и одного производства) дают значительные отклонения по величине поглощения для одного и того же стандартного раствора.

Более достоверные и воспроизводимые результаты обеспечивают сравнение поглощения испытуемого вещества с поглощением стандартного образца, определенного в тех же условиях. При этом учитываются многочисленные факторы, влияющие на спектрофотометрические измерения, например установка длины волны, ширина щели, поглощение кюветы и растворителя и др.

Спектрофотометрическое количественное определение содержания лекарственного вещества при анализе индивидуальных веществ должно быть связано с применением специально приготовленного стандартного образца этого вещества.

Стандартные образцы - это вещества, с которыми проводят сравнение испытуемых лекарственных средств при их анализе с использованием физико-химических методов. Эти образцы подразделяются на Государственные стандартные образцы (ГСО) и рабочие стандартные образцы (РСО). ГСО представляет собой особо чистый образец субстанции лекарственного вещества.

Выпуск ГСО осуществляют в соответствии с фармакопейной статьей. Фармакопейная статья на ГСО разрабатывается и пересматривается пред приятиями (организациями), выпускающими или разрабатывающими лекарственные средства, согласовывается с Государственным научно- исследовательским институтом по стандартизации лекарственных средств и утверждается в установленном порядке. В качестве РСО используют образцы серийных лекарственных веществ, соответствующих требованиям фармакопейной статьи. При расчете количественного содержания определяемого вещества в лекарственной форме учитывают фактическое содержание данного вещества в РСО.

Определение содержания вещества при использовании стандартного образца

Расчет количественного содержания индивидуального вещества в процентах (X) при использовании стандартного образца проводится по формуле



Содержание вещества в одной таблетке в граммах (С), считая на среднюю массу таблетки. При этом концентрация выражена в г/мл (Сстанд. = г/мл)



Если концентрация стандартного раствора РСО выражена в процентах (Сстанд. = %), то формула расчёта содержания в г имеет вид:



Если мы знаем оптическую плотность стандартного раствора лекарственного вещества, и рассчитаем удельный показатель поглошения раствора лекарственного вещества, то также сможем рассчитать содержание лекарственного вещества в таблетке (в граммах), считая на среднюю массу таблетки:



Концентрация раствора с использованием стандартного образца лекарственного вещества (в %) выражается по формуле:



Где V1 - объём первого разведения, мл;

V2 - объём второго разведения, мл.

Остальные обозначения смотри выше.

для субстанции, г:



для твёрдых дозированных лекарственных форм (таблетки, драже), г:



Где 100 - коэффициент пересчёта. [19]

Пример № 1

Удовлетворяют ли таблетки синэстрола по количественному содержанию требованиям ФС, если для раствора, полученного растворением 0,3005 г порошка растёртых таблеток в спирте этиловом в мерной колбе вместимостью 100 мл, оптическая плотность составляет 0,550, для раствора ГСО синэстрола с содержанием 0,00003 г/мл, оптическая плотность составляет 0,560 (ɣ=280 нм, в слое 1 см). Содержание синэстрола должно быть 0,0009 - 0,0011 г считая на среднюю массу таблетки (Р = 0,101 г). [18]



Сиссл. = Dиссл. Ч Сстанд. Ч V Ч P / Dстанд. Ч а = 0,550 Ч 0,00003 г/мл Ч 100 мл Ч 0,101 г / 0,560 Ч 0,3005 г = 0,00099 г ≈ 0,001 г.

Вывод: по количественному содержанию синэстрола в таблетках по 0,001 г удовлетворяют требованиям ФС.

Пример № 2

Оцените качество таблеток синэстрола по 0,001 г, если при спектрофотометрическом определении (ɣ=280 нм) получены следующие результаты: оптическая плотность стандартного раствора = 0,385, концентрация стандартного раствора 0,00003 г/мл, оптическая плотность исследуемого раствора = 0,392. Массу порошка растёртых таблеток 0,3204 г растворили в 100 мл спирта этилового абсолютированного. Рассчитайте содержание в г, считая на среднюю массу таблетки (масса 20 таблеток составляет 2,040 г). По ФС содержаться должно 0,0009 - 0,0011 г в пересчёте на одну таблетку.[18]

Вначале рассчитывают среднюю массу одной таблетки:

,040 г / 20 = 0,102 г.



Сиссл. = Dиссл. Ч Сстанд. Ч V Ч P / Dстанд. Ч а = 0,392 Ч 0,00003 г/мл Ч 100 мл Ч 0,102 г / 0,385 Ч 0,3204 г = 0,00097 г ≈ 0,001 г.

Вывод: по количественному содержанию синэстрола в таблетках по 0,001 г удовлетворяют требованиям ФС.

Заключение

Современная наука и общество диктуют принципиально новые требования ко всей системе здравоохранения, в частности к сектору создания фармацевтических препаратов.

С одной стороны, растет ценность здоровья в системе приоритетов общества, возникают новые медико-технологические и социальные вызовы, связанные с изменениями в демографической структуре населения.

С другой - благодаря развитию медицинских технологий существенно повышаются возможности реально влиять на показатели здоровья населения, о чем свидетельствуют значительные успехи в борьбе с наиболее опасными для жизни заболеваниями, достигнутые в западных странах за последние 2-3 десятилетия.

Следует также учитывать, что глобальной мировой тенденцией является продолжающийся рост потребления лекарственных средств, что связано, с одной стороны, с повышением уровня жизни населения, а с другой - с его старением.

Перспективным направлением в отношении эстрогенных препаратов является усовершенствование существующих и разработка новых способов получения полусинтетических и синтетических аналогов эстрогенных гормонов.

Большим преимуществом синтетических эстрогенов является доступность их синтеза ввиду несложности химической структуры. Образование простых и сложных эфиров не снижает активности эстрогенов, но увеличивает продолжительность действия.

Предполагают, что эстрогенное действие зависит от наличия ароматических ядер в молекуле. Важная роль принадлежит гидроксильным и кетонным группам, способным образовывать водородные связи и взаимодействовать в организме с белками.

Препараты эстрогенных гормонов используют для лечения большого числа серьезных патологий, в том числе и злокачественных новообразований.

Приобретшая широкую популярность в последнее десятилетие гормональная контрацепция также основана на широком использовании препаратов эстрогенных гормонов в своем составе.

Изучение особенностей фармацевтического анализа этой группы препаратов подтверждает преимущества использования физико-химических методов, а именно УФ - спектрофотометрии, позволяющей проводить идентификацию веществ, устанавливать наличие посторонних примесей и количественное определение стероидных эстрогенов и их синтетических аналогов нестероидной структуры.

Список литературы

1. Арзамасцев А.П. Анализ лекарственных смесей / А.П. Арзамасцев, В.М. Печенников, Г.М. Родионова, В.Л. Дорофеева, Э.Н. Аксёнова. - М.: Компания «Спутник +», 2000. - 275 с.

. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: Учебник для фармацевтических институтов и факультетов мед. вузов / В.Г. Беликов. - М.: Высшая школа, 1993. - 432 с;

. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учебник для вузов / В.Г. Беликов. - Пятигорск, 1996. - 608 с.

. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Учебное пособие / В.Г. Беликов. 2-е изд. - М.: «МЕДпресс-информ», 2008. - 614 с.

. Блинникова А.А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств: Учебное пособие / А.А. Блинникова. - Томск: Изд-во СибГМУ, 2005. - 96 с.

. Витенберг И.Г. Контроль качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках: методические рекомендации к лабораторному практикуму. 4-е изд. / И.Г. Витенберг, Н.И. Котова, В.Ю. Подушкин, М.П. Блинова. - Спб.: Изд-во СПХФА, 2012. - 76 с.

. Государственная фармакопея РФ - XII изд.: Вып. 1. / М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - 704 с.

. Государственная фармакопея РФ - XII изд.: Вып. 2. / М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2010. - 600 с.

. Государственная фармакопея СССР - X изд. / МЗ СССР. - 10-е изд. - М.: Медицина, 1968. - 1079 с.

10. Государственная фармакопея СССР - XI изд.: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. - 336 с.

11. Дудко В.В. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам: Учебное пособие / В.В. Дудко, Л.А. Тихонова; под ред. С.И. Краснова, М.С. Юсубова. - Томск: Изд-во НТЛ, 2004. - 140 с.

. Ермилова Е.В. Анализ лекарственных средств: Учебное пособие / Е.В. Ермилова, Т.В. Кадырова, В.В. Дудко Томск: Изд-во СибГМУ, 2010. - 201 с.

. Контроль качества лекарственных средств промышленного производства: учебное пособие / И.Г. Витенберг, Е.И.Саканян, Т.Ю.Ильина, В.Ю. Подушкин. и др. - Спб.: Изд-во СПХФА, 2006. - 104 с;

. Мельникова Н.Б. Фармакопейный анализ органических лекарственных веществ: Учебно-методическое пособие для студентов 3 курса фармацевтического факультета / Н.Б. Мельникова. - Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2009. - 65 с.

. Нестерова Т.А. Методы количественного определения лекарственных веществ в субстанциях и лекарственных формах индивидуального изготовления (для интернов и слушателей ФПК): Учебно-методическое пособие по специальности 060108 (040500) - фармация / Т.А. Нестерова, В.А. Карпенко. - Воронеж: Издательство ВГМУ, 2006. - 84 с.

. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебное пособие / Аксёнова Э.Н., Андрианова О.П., Арзамасцев А.П. и др.; под ред. А.П. Арзамасцева. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2004. 384 с.

. Струсовская О.Г. Контроль качества лекарственных форм индивидуального изготовления: Методические указания для студентов VI курса заочной формы обучения фармацевтического факультета по выполнению курсовой работы / О.Г. Струсовская. - Архангельск: Изд-во СГМУ, 2007. - 26 с.

. Струсовская О.Г. Общие методы установления качества лекарственных веществ. Издание 2. Пересмотренное и дополненное в соответствии с требованиями ГФ XII Российской Федерации: Методические указания к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов III курса фармацевтического факультета / О.Г. Струсовская. - Архангельск: Изд-во СГМУ, 2009. - 29 с.

. Струсовская О.Г. Особенности анализа готовых лекарственных форм: Методические указания к лабораторным занятиям для студентов IV курса фармацевтического факультета. Ч.1. / О.Г. Струсовская. - Архангельск: Изд-во СГМУ, 2006. - 55 с.

. Струсовская О.Г. Особенности анализа готовых лекарственных форм:

Методические указания к лабораторным занятиям для студентов IV курса

фармацевтического факультета. Ч.2 / О.Г. Струсовская. - Архангельск:

Изд-во СГМУ, 2006. - 39 с.

. Фармацевтическая химия: Учебное пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 3-е изд. исп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 640 с.

. Ярыгина Т.И. Фармацевтический анализ по функциональным группам и общие титриметрические методы анализа: Учебно-методическое пособие для студентов очного факультета / Т.И. Ярыгина, Г.Г. Перевозчикова, О.Е. Саттарова, О.Л. Визгунова и др.; под общ. ред. Ярыгиной Т.И., Коркодиновой Л.М. - Пермь: Изд-во ПГФА, 2004. - 72 с.