ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма - это хроническое воспалительное заболевание, которое поражает дыхательные пути, и периодически вызывает приступы, для которых характерны кашель, одышка, свистящее дыхание и ощущение сдавленности в груди. Бронхиальная астма входит в список самых распространенных заболеваний в нашем регионе, входит в 7 нозологий. В нашем районе болезни органов дыхания составляют 23,7%. Эуфиллин является одним из самых эффективных лекарственных препаратов, применяемых в лекарственной терапии этого заболевания.

Особое внимание при контроле качества уделяется комбинированным лекарственным препаратам, потому что их структура может изменятся. По химической структуре эуфиллин является комбинированным лекарственным препаратом. Зачастую заводы-производители не соответствуют правилам GMP, в связи с этим на полки аптеки поступает некачественная продукция. Доказательством этого служат письма контролирующих органов, роспотребнадзор. На сегодняшний день много производителей эуфиллина для инъекций: ФГУП «НПО» «Микроген» Минздрава России, ФГУП «Армавирская биофабрика, Шаньдун Шэнлу Фармасьютикал Китай, ОАО «Дальхимфарм» г. Хабары. Практикующие врачи и аптечные работники теряются в потоке лекарственных препаратов, а тем более в выборе производителя.

Но не только из научных источников я узнала о некачественной продукции, а так же из уст покупателей. При прохождении практики в аптеке я услышала, как посетители утверждали, что качество эуфиллина для инъекций зависит от производителя. Меня это заинтересовало и я решила узнать так ли это на самом деле.

Качество лекарственного средства определяют эффективность, безопасность.

В настоящее время эта тема актуальна, поскольку эуфиллин применяется при очень серьезном заболевании и должен соответствовать всем требованиям НТД.

Цель моей работы - сравнительный анализ качества эуфиллина для инъекций на примере четырех производителей.

Задачи:

1. Изучить НТД по качественному составу эуфиллина.

2. Провести сравнительный анализ четырех образцов эуфиллина для инъекций.

. Сделать вывод о соответствии качества лекарственного средства.

. Разработать рекомендации по информационной работе с врачами при назначении эуфиллина и с аптечными работниками.

Объект исследования: производные пурина.

Предмет исследования: раствор эуфиллина для инъекций.

Методы исследования:

1. Анализ литературных источников.

2. Статистический анализ.

. Экспериментальные исследования (химический, химико-физический анализы).

. Обработка среднестатистических данных.

. Наблюдение.

1. Теоретическая часть

.1 История открытия

Пурин представляет собой бициклическую систему, состоящую из двух колец: пиримидинового и имидазольного. Для медицины имеют значение: кофеин, теобромин, теофиллин и их производные, являющиеся фармацевтическими препаратами.

Природными источниками алкалоидов пуринового ряда являются: листья чая (кофеин, теофиллин), зерна кофе (теофиллин), шелуха бобов како (теобромин).

Во второй половине 18 века и в начале 19 века при изучении химического состава растений были выделены относительно сложные производные гетероциклов, получившие впоследствии объединяющее название “алкалоиды”. Сам термин был введен Мейснером в 1818 году: по-латыни alkali-щелочи, oides-подобный, т. е. Подобные щелочам.

Коссель еще в 80-х годах 19 века нашел, что в состав нуклеиновых кислот входят пуриновые основания, но только в 30-х годах было установлено (Левин и Басс), что это четыре следующих основания, существующих в виде окси- и (приводимых ниже) оксоформ: производными этих оснований являются алкалоиды.

Если же не считать ксантина, открытого Мерсером в 1819 г., сначала химики познакомились с алкалоидами этой группы. Кофеин был изолирован в 1821 г. несколькими химиками, но первая публикация принадлежит Рунге. Теобромин был выделен из бобов какао Воскресенским в 1840 г. Гуанин был получен в лаборатории Либиха Унгером в 1845 г. из гуано и поэтому первоначально был назван “ксантином из гуано”, гипоксантин обнаружен в селезёнке Шерером в 1850 г., а аденин выделен из препаратов поджелудочной железы Косселем в 1885 г. В том же году Коссель открыл в чайных листьях и алкалоид теофиллин. В открытии новых алкалоидов и изучении их строения огромная роль принадлежит ученым нашей страны. Так, ещё на заре развития органической химии, в 1816 г., харьковский профессор И. Гизе открыл алкалоид хинин. Огромную роль в химии алкалоидов сыграли работы А. Н. Вышнеградского - ученика А. М. Бутлерова. Особенно широко развернулась работа по алкалоидам после Великой Октябрьской социалистической революции (исследования В.М. Родионова, А.М. Орехова, А.Г. Меньшиков, Н.А. Преображенского, Р. А. Коноваловой, С. И. Каневской и др.). Выдающаяся роль в этой области принадлежит А. П. Орехову и его школе.

Эуфиллин был получен при поисках растворимых препаратов теофиллина. Он представляет собой соль теофиллина с органическим основанием - этилендиамином, полученную за счет кислых свойств теофиллина.

.2 Классификация

В настоящее время в связи с выяснением строения алкалоидов чаще пользуются химической классификацией. Большинство алкалоидов, содержащих в своих молекулах гетероциклы, делят на группы в зависимости от присутствующих гетероциклов. Так, например, различают алкалоиды группы пиридина (в эту группу входит никотин), алкалоиды группы хинолина (в эту группу входит хинин) и т.д. К алкалоидам часто относят метлированные производные ксантина, например теобромин, теофиллин, эуфиллин и кофеин, как производные пурина. Эту группу алкалоидов называют алкалоидами группы пурина.

Также пользуются и фармакологической классификацией. Эуфиллин относится к группе периферических вазодилататоров и спазмолитических (миотропных) препаратов, расслабляющих гладкие мышцы кровеносных сосудов, а также бронхов и других внутренних органов.

1.3 Получение

Синтетические способы получения пуриновых алкалоидов отличаются более высокой экономичностью и доступностью исходного сырья. Таким сырьем является мочевая кислота. Мочевая кислота - одно из ключевых соединений в синтезе производных пурина - выполняет в организме птиц и рептилий ту же роль, что и мочевина у млекопитающих - в виде этого соединения удаляется избыток азота. Мочевая кислота вырабатывается также и в организме человека, а ее соли (ураты) откладываются в виде камней в суставах (подагра) и в почках (мочекаменная болезнь) при нарушениях в обмене веществ.

Мочевую кислоту извлекают водой из экскрементов птиц (гуано), где ее количество достигает 25% или предварительно синтезируют термической конденсацией двух молекул мочевины с ацеталем (110°С).

Первая стадия синтеза - нитрозирование - происходит в положение 5 с образованием нитрозопроизводного, которое изомеризуется в оксим. Оксимную группу восстанавливают в аминогруппу, и полученный амин вводят во взаимодействие с изоциановой кислотой. В результате этой реакции формируется фрагмент мочевины. Завершающая стадия процесса - дегидратация с замыканием имидазольного цикла.

Итак, первая стадия синтеза - взаимодействие циануксусного эфира с мочевиной - типичный способ замыкания гетероцикла пиримидина. Далее осуществляют нитрозирование и восстановление нитрозогруппы или изомерной ей оксимной группы, что приводит к диаминопроизводному пиримидина (диаминоурацилу). Завершающая стадия синтеза - взаимодействие с мочевиной - является примером реакции переаминирования, типичной для производных мочевины и представляющей собой нуклеофильное замещение аминогруппы в молекуле мочевины на другую аминогруппу.

К пуриновым алкалоидам относятся метилированные производные ксантина. Все эти алкалоиды оказывают возбуждающее влияние на центральную нервную систему, наиболее выраженным действием обладает кофеин, в наименьшей степени - теобромин. Теофиллин сильнее стимулирует сердечную деятельность.

Теобромин получают метилированием ксантина диметилсульфатом в присутствии гидроксида калия и метанола при 60 - 70°С.

Теофиллин получают с заменой, на первой стадии, мочевины на N,N - диметилмочевину.

Эуфиллин был получен из теофиллина, за счет его кислотных свойств.

.4 Физико-химические свойства



Эуфиллин - белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом аммиака. Растворим в воде. Водные растворы имеют щелочную реакцию и слабый запах аммиака. На воздухе поглощает углекислоту; при этом растворимость его уменьшается.

Раствор эуфиллина 2,4% - прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость, рН 9,0-9,7.

Подлинность препарата определяется:



а) реакцией образования мурексида (пуриновый цикл);



б) реакцией образования окрашенного в ярко-фиолетовый цвет комплекса при взаимодействии препарата с раствором сульфата меди (этилендиамин)



в) реакция с хлоридом кобальта - бело-розовый осадок;



г) по температуре плавления (250-251 С)

Количественное определение.

К 5 мл 2,4% раствора или к 1 мл 12% раствора прибавляют 10 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 н. раствором соляной кислоты (индикатор - метиловые оранжевый).

мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,003005 г C2H8N2, которого в 1 мл препарата соответственно должно быть 0,0042-0,0054 г или 0,021-0,027 г.

.5 Применение эуфиллина

Бронхообструктивный синдром любого генеза: бронхиальная астма (препарат выбора у больных с астмой физического напряжения и как дополнительное средство при др. формах), хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит, легочная гипертензия, «легочное» сердце, ночное апноэ.

Фармакологическое действие: бронхолитическое средство, производное ксантина; ингибирует фосфодиэстеразу, увеличивает накопление в тканях циклического аденозинмонофосфата, блокирует аденозиновые (пуриновые) рецепторы; снижает поступление ионов кальция через каналы клеточных мембран, уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры. Расслабляет мускулатуру бронхов, стимулирует сокращение диафрагмы, улучшает функцию дыхательных и межреберных мышц, стимулирует дыхательный центр, повышает его чувствительность к углекислому газу и улучшает альвеолярную вентиляцию, что в конечном итоге приводит к снижению тяжести и частоты эпизодов апноэ. Нормализуя дыхательную функцию, способствует насыщению крови кислородом и снижению концентрации углекислоты. Оказывает стимулирующее влияние на деятельность сердца, увеличивает силу и число сердечных сокращений, повышает коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде.

1.6 Форма выпуска

Таблетки по 0,15 г (№ 30); 24% раствор для внутримышечного введения в ампулах по 1 мл и 2,4% раствор для внутривенных инъекций в ампулах по 5 и 10 мл. Хранение: список Б.

теобромин теофиллин эуфиллин кофеин

2. Практическая часть

.1 Качественные реакции

В соответствии с ГФ Х издания я провела следующие реакции:

. Мурексидная проба;

. Реакция с хлоридом кобальта;

. Реакция определения этилендиамина.

Я анализировала эуфиллин четырех производителей.

. Производитель ФГУП «НПО» «Микроген» Минздрава России.

Мурексидная проба: 1 мл эуфиллина я поместила в фарфоровую чашку, прибавила 10 капель пергидроля, 10 капель соляной кислоты разведенной, затем выпаривала на водяной бане досуха. Остаток смочила двумя каплями гидроксида аммония, появилось пурпурно-красное окрашивание.

Реакция с хлоридом кобальта: 1 мл препарата встряхивала 2 минуты с 2 мл 0,1н раствора гидроксида натрия. К полученному раствору прибавила 3 капли раствора хлорида кобальта. Появился осадок бело-розового цвета.



- Определение этиледиамина: к 1 мл препарата прибавила 4 мл воды. К 3 мл этого раствора прибавила 5 капель сульфата меди. Появилось фиолетовое окрашивание.



2. Производитель: ФГУП «Армавирская биофабрика.

Мурексидная проба: 1 мл эуфиллина я поместила в фарфоровую чашку, прибавила 10 капель пергидроля, 10 капель соляной кислоты разведенной, затем выпаривала на водяной бане досуха. Остаток смочила двумя каплями гидроксида аммония, появилось пурпурно-красное окрашивание.

Реакция с хлоридом кобальта: 1 мл препарата встряхивала 2 минуты с 2 мл 0,1н раствора гидроксида натрия. К полученному раствору прибавила 3 капли раствора хлорида кобальта. Появился осадок бело-розового цвета.



- Определение этиледиамина: к 1 мл препарата прибавила 4 мл воды. К 3 мл этого раствора прибавила 5 капель сульфата меди. Появилось фиолетовое окрашивание.



. Производитель: Шаньдун Шэнлу Фармасьютикал Китай.

Мурексидная проба: 1 мл эуфиллина я поместила в фарфоровую чашку, прибавила 10 капель пергидроля, 10 капель соляной кислоты разведенной, затем выпаривала на водяной бане досуха. Остаток смочила двумя каплями гидроксида аммония, появилось пурпурно-красное окрашивание.

Реакция с хлоридом кобальта: 1 мл препарата встряхивала 2 минуты с 2 мл 0,1н раствора гидроксида натрия. К полученному раствору прибавила 3 капли раствора хлорида кобальта. Появился осадок бело-розового цвета.



- Определение этиледиамина: к 1 мл препарата прибавила 4 мл воды. К 3 мл этого раствора прибавила 5 капель сульфата меди. Появилось фиолетовое окрашивание.



. Производитель: ОАО «Дальхимфарм» г. Хабары.

Мурексидная проба: 1 мл эуфиллина я поместила в фарфоровую чашку, прибавила 10 капель пергидроля, 10 капель соляной кислоты разведенной, затем выпаривала на водяной бане досуха. Остаток смочила двумя каплями гидроксида аммония, появилось пурпурно-красное окрашивание.

Реакция с хлоридом кобальта: 1 мл препарата встряхивала 2 минуты с 2 мл 0,1н раствора гидроксида натрия. К полученному раствору прибавила 3 капли раствора хлорида кобальта. Появился осадок бело-розового цвета.



- Определение этилендиамина: к 1 мл препарата прибавила 4 мл воды. К 3 мл этого раствора прибавила 5 капель сульфата меди. Появилось фиолетовое окрашивание.



После проведения качественных реакций можно сделать вывод, что эуфиллин соответствует требованиям ГФ Х издания.

.2 Количественное определение

Согласно ГФ Х издания я титровала по следующей методике: К 1 мл 2,4% раствора прибавила 5 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и титровала 0,1 н. раствором соляной кислоты до розового окрашивания (индикатор - метиловые оранжевый).

. Производитель ФГУП «НПО» «Микроген» Минздрава России. На титрование пошло 0,75 мл соляной кислоты. С% рассчитываем по формуле

С% = VKT/а\*100, Т=0,003005 (по ГФ)

Полученные данные подставляем в формулу и считаем:

С% = 0,75\*1\*0,003005/1\*100% = 0,23 г.

мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,003005 г C2H8N2, которого в 1 мл препарата 0,021-0,027 г. У меня получилось 0,23 г, соответствует.

. Производитель: ФГУП «Армавирская биофабрика. На титрование пошло 0,85 мл соляной кислоты. С% рассчитываем по формуле

С% = VKT/а\*100, Т=0,003005 (по ГФ)

Полученные данные подставляем в формулу и считаем:

С% = 0,85\*1\*0,003005/1\*100% = 0,26 г.

мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,003005 г C2H8N2, которого в 1 мл препарата 0,021-0,027 г. У меня получилось 0,26 г, соответствует.

. Производитель: Шаньдун Шэнлу Фармасьютикал Китай. На титрование пошло 0,7 мл соляной кислоты. С% рассчитываем по формуле

С% = VKT/а\*100, Т=0,003005 (по ГФ)

Полученные данные подставляем в формулу и считаем:

С% = 0,7\*1\*0,003005/1\*100% = 0,21 г.

мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,003005 г C2H8N2, которого в 1 мл препарата 0,021-0,027 г. У меня получилось 0,21 г, соответствует.

. Производитель: ОАО «Дальхимфарм» г. Хабары. На титрование пошло 0,75 мл соляной кислоты.

С% рассчитываем по формуле

С% = VKT/а\*100, Т=0,003005 (по ГФ)

Полученные данные подставляем в формулу и считаем:

С% = 0,75\*1\*0,003005/1\*100% = 0,23 г.

мл 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,003005 г C2H8N2, которого в 1 мл препарата 0,021-0,027 г. У меня получилось 0,23 г, соответствует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении своей курсовой работы я изучила нормативно-техническую документацию по качественному составу эуфиллина. Провела сравнительный анализ четырех образцов эуфиллина для инъекций. По полученным результатам можно сделать вывод о том, что эуфиллин соответствует всем требованиям НТД, независимо от производителя. Поэтому практикующие врачи могут назначать эуфиллин для инъекций любого производителя, а фармацевты в свою очередь отпускать.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Чупак-Белоусов, В.В. Фармацевтическая химия. Курс лекций. Книга вторая - 4 курс: учебник для фармацевтических вузов и факультетов, провизоров / В. В. Чупак-Белоусов. - М.: БИНОМ, 2012. - 280 с.

. Беликов, В.Г. Лабораторные работы по фармацевтической химии: учебное пособие для фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов медицинских институтов / В. Г. Беликов, В. Н. Вергейчик, В. Е. Годяцкий. - М.: Высш. шк., 1989. - 375 с.