

Різак Г.В.

КУРС ЛЕКЦІЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

ДЛЯ СТУДЕНТІВ
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»
МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

КНИГА 3

Різак Г.В.

**КУРС ЛЕКЦІЙ З
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

КНИГА 3

**ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»
МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ**

Ужгород 2022

УДК 615.2/.3(075.8)

Р 49 Різак, Галина Вікторівна

Курс лекцій з фармацевтичної хімії : для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Кн. 3 / Г. В. Різак. - Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2022.-196 с.

Укладачка висловлює щиру вдячність за допомогу у виданні
Курсу лекцій з фармацевтичної хімії

**Немировському Олегу Анатолійовичу та
Іванову Петру Олександровичу**

Укладачка:

Різак Галина Вікторівна, доцентка кафедри органічної хімії
Навчально-наукового інституту хімії та екології УжНУ,
кандидатка фармацевтичних наук

Рецензенти:

Торохтін Олександр Михайлович, професор,
доктор медичних наук

Бисага Єлизавета Іванівна,
доцентка, доцентка кафедри фармацевтичних дисциплін УжНУ,
кандидатка фармацевтичних наук

У курсі лекцій з навчальної дисципліни «Фармацевтична хімія» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація» представлені теми, що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою.

Для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація».

ISBN 978-617-7798-80-3

© Різак Галина Вікторівна

Зміст

Вступ	5
Лекція 1. Лікарські засоби гормонів щитоподібної, підшлункової залози. Антитиреоїдні засоби. Протидіабетичні препарати. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	7
1. Гормони щитоподібної залози	8
2. Антитиреоїдні засоби	13
3. Лікарські засоби підшлункової залози	20
4. Протидіабетичні препарати	23
Лекція 2. Стероїдні гормони та їх аналоги. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	36
1. Загальна характеристика стероїдних гормонів, класифікація, зв'язок хімічної структури з фармакологічною дією	36
2. Андрогенні гормони та напівсинтетичні анаболічні препарати	40
3. Гестагени, естрогени. Протизаплідні засоби. Естрогени нестероїдної структури	44
4. Похідні нітрофурану. Кортикостероїди та їх синтетичні аналоги	56
Лекція 3. Вітаміни водорозчинні. Вітаміни жиророзчинні. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	69
1. Вітаміни, їх класифікація, механізм дії, значення	69
2. Вітаміни водорозчинні аліфатичного та ароматичного ряду ..	74
3. Вітаміни водорозчинні гетероциклічного ряду	82
4. Вітаміни жиророзчинні	105

**Лекція 4. Анорексигенні засоби. Сорбенти, антидоти та комплексо-
ни. Засоби для лікування алкоголізму. Характеристика, класифікація,
способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині 115**

1. Анорексигенні засоби 115
2. Сорбенти, антидоти та комплексо-ни 120
3. Засоби для лікування алкоголізму 136

**Лекція 5. Противиразкові препарати. Імунотропні препарати.
Протиалергічні препарати. Характеристика, класифікація, спо-
соби одержання, методи аналізу, застосування в медицині 149**

1. Противиразкові препарати 149
2. Засоби, що впливають на імунні процеси 169
3. Протиалергічні препарати 182

Вступ

Курс лекцій розроблено у відповідності до робочої програми вивчення навчальної дисципліни «Фармацевтична хімія» згідно з вимогами освітньо-професійної програми «Фармація» другого магістерського рівня галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація», навчального плану УжНУ.

Навчальна дисципліна «Фармацевтична хімія» належить до обов'язкових дисциплін циклу професійно-орієнтованої підготовки фахівців спеціальності «Фармація». Фармацевтична хімія, як наука, що базується на загальних закономірностях хімічних наук, вивчає методи одержання та створення, будову, хімічні і фізичні властивості лікарських засобів, взаємозв'язок між хімічною будовою та дією на організм, методи контролю якості та змін, що відбуваються при зберіганні. Дисципліна «Фармацевтична хімія» є основою для вивчення лікарських засобів, розуміння їх дії та практичної діяльності фахівців фармацевтичних спеціальностей.

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична хімія» є: надати системні знання щодо структури лікарських засобів, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура – біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових синтетичних лікарських засобів та біологічно активних речовин.

Основними завданнями вивчення дисципліни «Фармацевтична хімія» є: набуття навичок в галузі надання якісної фармацевтичної опіки пацієнтам з урахуванням знань щодо фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей лікарських препаратів, основних закономірностей залежності «структура-активність», уникнення можливої взаємодії лікарських засобів в процесі їх виготовлення та застосування, встановлення доброякісності індивідуальних лікарських засобів, їх багатокомпонентних сумішей та забезпечення їх належного зберігання, набуття знань з основних методів синтезу лікарських засобів чи добування з природної сировини; в галузі

фармацевтичного аналізу.

У курсі лекцій представлені теми, що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою дисципліни для студентів V курсу у дев'ятому семестрі.

Курс лекцій сприятиме більш успішному вивченню дисципліни і є актуальним для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація».

Укладачка висловлює подяку
професору, доктору –медичних наук Торохтіну О.М.
та доцентці, кандидатці фармацевтичних наук
Бисазі Є.І. за рецензування видання.

Лекція 1

Лікарські засоби гормонів щитоподібної, підшлункової залози. Антитиреоїдні засоби. Протидіабетичні препарати. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Гормони щитоподібної залози.
2. Антитиреоїдні засоби.
3. Лікарські засоби підшлункової залози.
4. Протидіабетичні препарати.

Гормони – біологічно активні речовини, які продукуються залозами внутрішньої секреції в малих кількостях і регулюють усі життєво важливі процеси, що протікають в організмі.

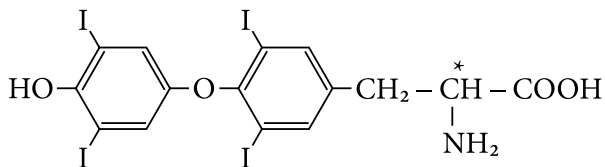
Зараз в ендокринології відомо близько 50 гормонів. Для потреб медицини гормони виділяють з ендокринних залоз (це можуть бути як індивідуальні речовини, так і сумарні біопрепарати). Застосовуються також синтетичні та напівсинтетичні аналоги гормонів. У фармацевтичній хімії прийнято хімічну класифікацію гормонів, відповідно до якої їх можна поділити на дві групи, які, в свою чергу, поділяють на підгрупи за залозою продуцентом.

До першої групи відносять гормони – аміноспирти, амінокислоти, поліпептиди, білки і близькі до них за хімічною структурою сполуки (гормони мозкового шару надниркових залоз, гіпофізу, щитовидної і парашитовидних залоз, підшлункової залози).

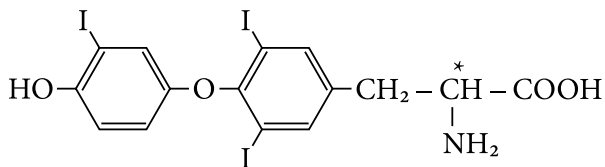
Друга група гормонів має стероїдну структуру (гормони жовтого тіла, жіночі і чоловічі статеві гормони, гормони кори надниркових залоз).

1. Гормони щитоподібної залози.

Щитовидна залоза – одна з найважливіших залоз внутрішньої секреції. Порушення її функцій викликає важкі розлади організму: уповільнення обміну речовин, затримку росту, розумового розвитку (кретинізм). Щитовидна залоза продукує біологічно активні йодовані похідні тироніну:



3,5,3',5'-тетрайодтиронін (L-тироксин)



L-3,5,3'-трийодтиронін

У медичній практиці використовують синтетичний L-тироксин, а також тиреоїдин, який добувають подрібненням знежирених і висушених щитовидних залоз забійної худоби.

Тиреоїдин (Thyreoidinum)

Властивості.

Жовтувато-сірий порошок зі слабким запахом, характерним для висушених тваринних тканин. Нерозчинний у воді та інших розчинниках. Містить гормони L-тироксин і L-3, 5, 3'-трийодтиронін.

Ідентифікація.

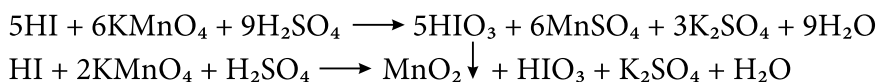
1. Білок виявляють за утворенням жовтого забарвлення після кип'ятіння тиреоїдину в розчині натрію гідроксиду. При подальшому додаванні кислоти сульфатної розведеної розчин знебарвлюється і випадає колоїдний осад.

2. Для виявлення органічно зв'язаного йоду речовину мінералізують, прожарюючи з сумішшю калію нітрату і натрію карбонату. Йодиди, що утворилися, екстрагують водою та ідентифікують за реакцією окиснення хлораміном у середовищі кислоти хлористоводневої. Йод, що виділився, забарвлює хлороформний шар у червоно-фіолетовий колір.

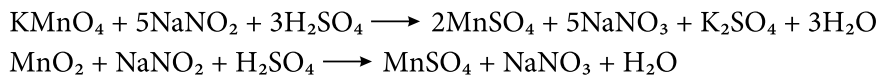
3. Більш перспективним є метод спалювання тиреоїдину в колбі з киснем. Як поглинальну суміш використовують розчин крохмалю, що містить 0,2% кислоти сульфамінової. Йод, що утворився при спалюванні, забарвлює поглинальний шар в синій колір.

Кількісне визначення.

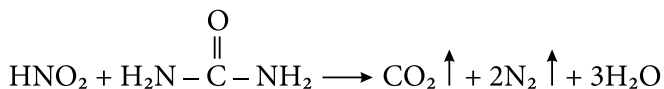
1. У тиреоїдині встановлюють вміст органічно зв'язаного йоду. Мінералізацію проводять водню пероксидом у присутності кислоти сульфатної концентрованої. Відбувається утворення йодидів і часткове окиснення їх до йодатів. Після охолодження йодиди окиснюють до йодатів розчином калію перманганату:



Надлишок калію перманганату і марганцю (IV) оксид видаляють за допомогою натрію нітриту:

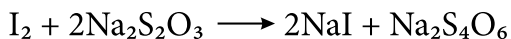


Можливий надлишок нітритів руйнують за допомогою сечовини:



У розчині залишається тільки один окисник – кислота йоднувата (йодатна) в кількості, еквівалентній вмісту йоду в наважці тиреоїдину.

Додають розчин калію йодиду, і йод, що виділився, відтитрують натрію тіосульфатом:



Тиреоїдин має містити 0,17-0,23% йоду.

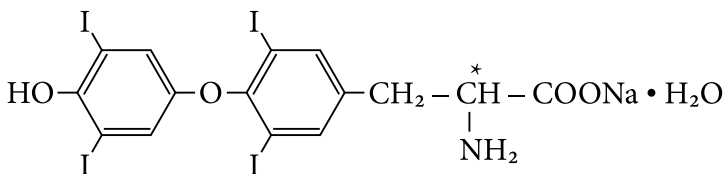
2. Вміст органічно зв'язаного йоду в тиреоїдині можна визначити також, використовуючи метод спалювання в колбі з киснем.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Механізм дії. Має широкий спектр дії, в якому виділяють 2 головні напрямки: регулювання енергетичного обміну та вплив на ріст і розвиток організму, диференціювання тканин.

Застосування. При гіпофункції щитовидної залози, що приводить до гіпотиреозу, мікседеми, кретинізму, ожиріння або ендемічного зобу.

Левотироксин натрію (Levothyroxinum natrium)



Натрію (2S)-2-аміно-3-[4-(4'-гідрокси-3',5'-дйодфенокси)-3,5-дйодфеніл] пропаноату гідрат

Властивості. Дрібнокристалічний порошок майже білого або злегка коричнево-жовтого кольору. Добре розчинний у воді, малорозчинний в 96%- етанолі, практично нерозчинний в ефірі. Розчиняється в розведених розчинах лугів.

Ідентифікація.

1. Питоме оптичне обертання.
2. ІЧ – спектроскопія.
3. ТШХ.
4. До субстанції додають декілька крапель H_2SO_4 концентрованої та нагрівають – утворюються пари фіолетового кольору (йод).

5. Після мінералізації (під дією H_2SO_4 розведеної) субстанція дає реакції на іони натрію.

6. Із натрію нітритом в присутності кислоти хлористоводневої виділяються бульбашки газу (реакція на первинну аліфатичну аміногрупу).

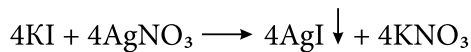
Кількісне визначення.

1. Методом рідинної хроматографії.

2. Метод спалювання в колбі з киснем, використовуючи для поглинання NaOH . Далі йодометрія (див. тиреоїдин).

3. Метод, заснований на дегалогенуванні при нагріванні з цинковим порошком в лужному середовищі.

Потім виконують аргентометричне титрування утворених йодид-іонів в еквівалентній кількості, пряме титрування, індикатор – натрій еозинат, $s = \frac{1}{4}$.



Зберігання. В повітронепроникних контейнерах. У захищеному від світла місці при $2-8^\circ\text{C}$.

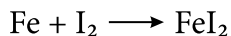
Застосування. Лікування доброякісного еутиреоїдного зобу. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зобу, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як замісна терапія при гіпотиреозі.

Супресивна терапія раку щитовидної залози. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Натрію йодид (Natrii iodidum) NaI (ДФУ)

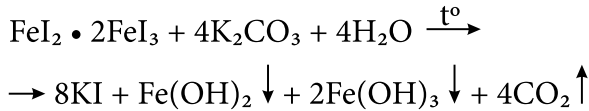
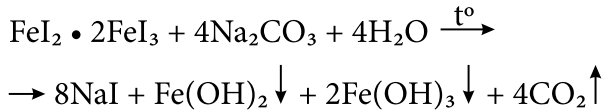
Калію йодид (Kalii iodidum) KI (ДФУ)

Одержання. Аналогічно натрію та калію бромідам, залізни ошурки обробляють йодом.



Феруму (II, III), бромід нагрівають з розчином соди або по-

ташу:



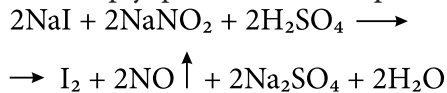
Властивості. Білі кристалічні порошки без запаху. Натрію йодид – гігроскопічний. На повітрі сиріють і розкладаються з виділенням йоду. Розчинні у воді, 96% етанолі та гліцерині.

Ідентифікація.

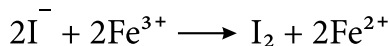
1. Субстанції дають характерні реакції на іони натрію, калію та йодиди.

2. Нефармакопейні реакції:

а) окиснення натрію нітритом; йод, що виділяється, забарвлює хлороформний шар у фіолетовий колір:

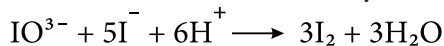


б) реакція з феруму (III) хлоридом у присутності хлороформу:

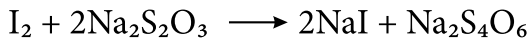


Випробування на чистоту:

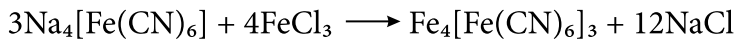
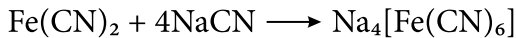
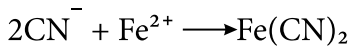
Йодати. При додаванні до водного розчину субстанції кислоти сульфатної та крохмалю не повинно з'являтися синє забарвлення. У разі наявності домішки відбувається реакція:



Тіосульфати – після додавання крохмалю та розчину йоду має з'являтися синє забарвлення. У разі наявності домішки відбувається реакція:



Ціаніди визначають за реакцією утворення берлінської блакиті. У разі наявності домішки відбувається реакція:

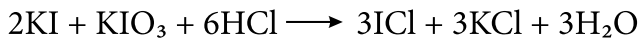


Нітрати. Після відновлення сумішшю цинку і заліза у лужному середовищі утворюється амоніак, який не повинен забарвлювати вологий червоний лакмусовий папір у синій колір.

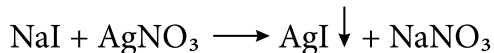
Йодати, тіосульфати, ціаніди, нітрати – недопустимі домішки.

Кількісне визначення.

1. Йодатометрія, пряме титрування. Титрують розчином калію йодату в присутності кислоти хлористоводневої до переходу червоного забарвлення в жовте. Додають хлороформ і титрують до знебарвлення хлороформного шару, перерахунок ведуть на суху речовину; $s = 2$ (ДФУ):

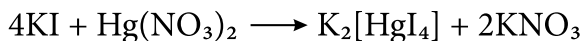


2. Аргентометрія за методом Фаянса, пряме титрування, індикатор – натрію еозинат; $s = 1$:

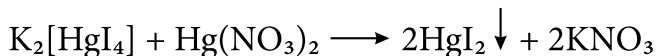


У момент еквівалентності осад забарвлюється в рожевий колір внаслідок адсорбції індикатора на поверхні осаду.

3. Меркуриметрія без індикатора, пряме титрування, $s = 4$:



У точці еквівалентності зайва крапля меркурію (II) нітрату реагує з калію тетраіодомеркуратом з утворенням червоного осаду меркурію (II) йодиду, що не зникає після перемішування:



Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. При нестачі йоду в організмі (ендемичному зобі) та деяких запальних захворюваннях.

2. Антитиреоїдні засоби.

Антитиреоїдні препарати (лат. *praeparata antithyreoidea* грец. *anti* — проти + *thyroeides* — щитовидний) — сполуки різної хімічної природи, що пригнічують функцію щитовидної залози.

Механізм дії і класифікація.

За спрямованістю дії можна виділити такі антитиреоїдні препарати:

1. Препарати, що пригнічують продукцію тиреотропного гормону передньої частини гіпофіза (йод, дийодтирозин).

2. ЛП, що пригнічують синтез тиреоїдних гормонів у щитовидній залозі (мерказоліл, карбімазол, пропілтіоурацил).

3. Препарати, що порушують поглинання йоду щитовидною залозою (калію перхлорат).

4. ЛП, що руйнують клітини фолікулів щитовидної залози (радіоактивний йод).

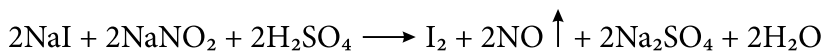
Йод (*Iodum*) I₂ (ДФУ)

Отримання. Джерела добування йоду – бурові води та морські водорості (0,5 %).

Процес отримання йоду з нафтових бурових вод складається з кількох стадій:

1. Очищення бурових вод від домішок нафти та нафтових кислот.

2. Окиснення йодид-іонів до вільного йоду натрію нітритом у присутності кислоти сульфатної:

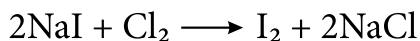


3. Йод адсорбують активованим вугіллям.

4. Процес десорбції йоду розчинами натрію гідроксиду або натрію сульфіту:



5. Окиснення йодидів до вільного йоду активним хлором:



6. Очищення йоду сублімацією.

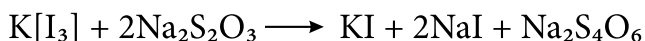
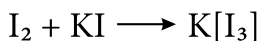
Властивості. Крихкі пластинки або дрібні кристали сірувато-фіолетового кольору з металічним блиском. Леткий при кімнатній температурі, при нагріванні сублімується з утворенням фіолетової пари. Дуже мало розчинний у воді, дуже легко розчиняється у водних розчинах йодидів, розчинний у 96 % етанолі, ефірі та хлороформі, малорозчинний у гліцерині. Розчини у хлороформі мають фіолетовий колір.

Ідентифікація.

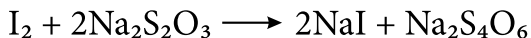
1. Нагрівають кристалічну субстанцію у пробірці; виділяється фіолетова пара й утворюється синьо-чорний кристалічний сублімат.

2. Водний розчин лікарської речовини забарвлюється в синій колір від додавання розчину крохмалю. При нагріванні розчин знебарвлюється, при охолодженні знову з'являється забарвлення.

Кількісне визначення. Розчин йоду в розчині калію йодиду титрують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль; $s = 1$:



Спрощено реакція виглядає так:

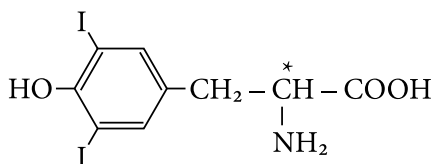


Розрахунок титру проводять на атомарну масу йоду.

Зберігання. У скляних банках з притертими пробками, у прохолодному, захищеному від світла місці.

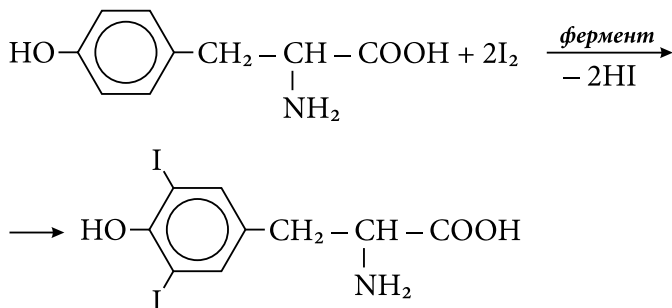
Застосування. Засіб для лікування ендемічного зобу, антисептичний засіб.

Дийотирозин (Diiodotyrosinum)



(2S) -2-аміно-3- (4'-гідрокси -3', 5'-дйодфеніл) пропановая кислота

Отримання.



Властивості. Білий або білий з сіруватим відтінком кристалічний порошок, без запаху злегка гіркого смаку; важко розчинний у воді та 96% етанолі, легко розчинний в розчинах лугів. Містить близько 55 % органічно зв'язаного йоду.

Ідентифікація.

1. Наявність органічно зв'язаного йоду підтверджують шляхом нагрівання кристалів препарату – виділяються фіолетові пари вільного йоду.

2. Реакція з розчином нінгідрину – з'являється фіолетове забарвлення (реакція на α – амінокислоти).

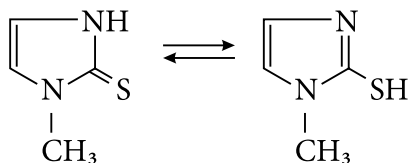
Кількісне визначення. Засноване на дегалогенуванні препарату при нагріванні з цинковим пилом у лужному середовищі. Еквівалентну кількість йодидів, що утворилися, визначають прямим аргентометричним методом, $s = 1/2$, індикатор – натрій еозинат.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Механізм дії. Пригнічує синтез тиреотропного гормону передньої частини гіпофіза.

Застосування. Застосовують при гіпертиреозі як засіб, що пригнічує синтез тиреотропного гормону гіпофізу.

**Мерказоліл (Mercazolylum)
Тіамазол (Tiamazolium)**

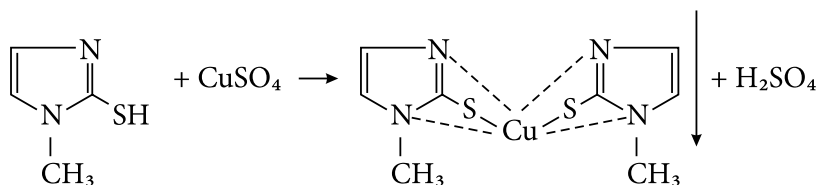


1-метил -2-меркаптоімідазол

Властивості. Білий або жовтуватий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, 96%-етанолі, хлороформі, мало розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

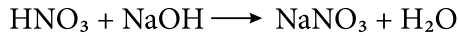
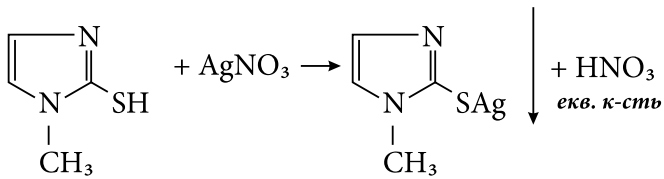
1. Визначення Тпл., ІЧ- та УФ-спектроскопія, ТШХ.
2. Утворення меркаптидів із солями важких металів: з AgNO_3 – білий осад, з CuSO_4 – сіро-синій, з $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ – жовтий:



3. При взаємодії лужного розчину мерказолілу з натрію нітропрусидом з'являється жовте забарвлення, яке переходить у зелене, а після додавання оцтової кислоти – у блакитне.

4. З амонію ванадатом – синьо-зелене забарвлення.

Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій, $s = 1$:

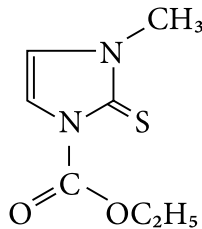


Зберігання. У щільно закупореній тарі, що оберігає від дії світла, в сухому місці.

Механізм дії. Зумовлений інгибуванням активності ферменту пероксидази, яка бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитовидної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну.

Застосування. Антитиреоїдний засіб.

Карбімазол (Carbimazolium) Carbimazole



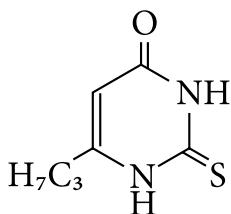
етил-3-метил-2-тіоімідазолін-1-карбоксилат

Механізм дії. Залежно від його дозування гальмує вбудовування йоду в тирозин, а отже гальмує, додатковий синтез гормонів щитовидної залози.

Карбімазол є проліком: після абсорбції він перетворюється на активну форму – мерказоліл (тіамазол).

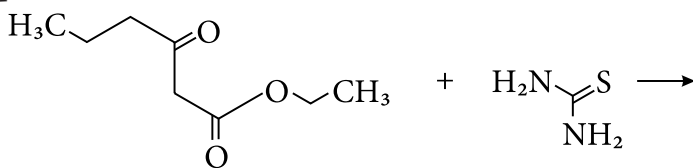
Застосування. Порушення функції щитовидної залози, пов'язані з гіперпродукцією її гормонів (гіпертиреоз). Підготовка до тиреоїдектомії у випадку гіпертиреозу. Терапія до та після лікування радіоактивним йодом.

Пропілтіоурацил (Propylthiouracilum)



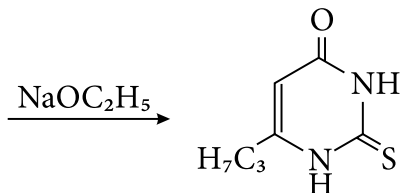
2,3-дигідро-6-пропіл-2-тіопіримідин-4-(1H)-он

Одержання.



етил 3-оксокапроат

тіосечовина



пропілтіоурацил

Властивості. Білий кристалічний або аморфний порошок, малорозчинний у воді, 96% етанолі, нерозчинний в ефірі, добре розчинний у розчинах лугів; Тпл = 217–221 °С; УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}} = 260$ нм ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 703$) — розчин NaOH; ІЧ-спектр, cm^{-1} : 1658, 1625, 1193, 1241, 1166 (KBr).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають Тпл; методом ТШХ на пластинках силікагелю в системі льодяна оцтова кислота–2-пропанол–хлороформ (0,1:96:50), хроматограму обробляють парами йоду і переглядають в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм; субстанція окиснюється бромною водою з утворенням сульфат-іона, який визначають за допомогою барію хлориду.

Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником, пряме титрування, $s = 1$. КТТ визначають потенціометрично. Розчин субстанції в слабколужному середовищі обробляють при нагріванні 0,1 М розчином срібла нітрату. Потім титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду.

Фармакологічні ефекти. Антитиреоїдна дія: зменшує синтез гормонів щитовидної залози (тироксину і трийодтироніну), знижує основний обмін.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

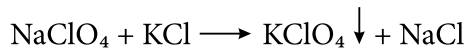
Механізм дії. Пропілтіоурацил має тиреостатичний ефект, завдяки якому відбувається блокування тиреопероксидази, що призводить до порушення йодизації тиреоглобуліну та неможливості синтезу тироксину та трийодтироніну.

Застосування. Дифузний токсичний зоб.

Калію перхлорат (Kalii perchloras)



Одержання.



Властивості. Кристалічна речовина білого кольору, погано розчинний у воді – 2,03 г на 100 г води при 25 °С, не розчиняється в 96% етанолі. Негігроскопічний, на відміну від майже всіх перхлоратів.

Зберігання. В захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

Механізм дії. Гальмує накопичення йоду в щитовидній залозі, пригнічує утворення тироксину, має тиреостатичний ефект.

Застосування. Токсичний зоб (легка і середня форма); профілактика променевих уражень щитовидної залози (в комплексній терапії з калію йодидом).

Радіоактивний йод – натрію йодид NaI-131

Одержання. Радіоактивний ізотоп йоду [^{131}I] отримується з оксиду телуру при опроміненні нейтронами в ядерному реакторі або з продуктів розпаду урану. Період напіврозпаду йоду-131 становить 8,02 дня.

Механізм дії. [^{131}I] емітує β - і γ - випромінювання. β -випромінювання незворотно пошкоджує клітини щитоподібної залози, має невеликий діапазон дії (≈ 2 мм) і його вплив обмежується щитоподібною залозою. Частина введеного [^{131}I], яку не поглинула щитоподібна залоза, швидко виводиться з сечею; експозиція органів, чутливих до випромінювання (кісткового мозку, статевих залоз) – невелика.

Застосування. Лікування доброякісних захворювань щитоподібної залози: вузловий зоб інертний, гіпертиреоз щитоподібної залози, хвороба Грейвса та Базедова, вузловий і багатовузловий зоб. Застосовується також для лікування диференційованого раку щитоподібної залози: після операції для абляції залишків тканини щитоподібної залози, щоб стерилізувати інші вогнища раку, та для лікування метастатичного раку щитоподібної залози.

3. Лікарські засоби гормонів підшлункової залози.

У панкреатичних острівцях Лангерганса, які за об'ємом складають 1-2 % від маси підшлункової залози, утворюється 3 види гормонів: бета-клітини синтезують інсулін, альфа-клітини - глюкагон, дельта-клітини - соматостатин.

Інсулін – гормон, відкритий у 1902 р. Л.В. Соболевим. За хімічною природою інсулін – білок, який складається з двох поліпептидних ланцюгів – А і В, з'єднаних двома дисульфідними зв'язками. А-ланцюг містить 21, В-ланцюг – 30 амінокислотних залишків.

Основна біологічна функція інсуліну – регуляція рівня глюкози в крові. Інсулін – *єдиний гормон, що знижує рівень глюкози в крові.*

Механізм дії. Взаємодія інсуліну з рецепторами збільшує проникність мембран м'язових і жирових тканин для глюкози, амінокислот, K^+ , Ca^{2+} , Na^+ . Гормон стимулює утилізацію глюкози в клітинах різними шляхами: близько 50 % глюкози розщеплюється шляхом гліколізу, 30–40 % перетворюється на ліпіди і близько 10 % накопичується у формі глікогену.

Виділяють *інсуліни тварини і людські*. Тваринні інсуліни добувають з підшлункової залози свиней і великої рогатої худоби. За своєю біологічною структурою найближче до людського є свинячий інсулін, який відрізняється від нього тільки однією амінокислотою.

На сьогоднішній день кращими препаратами вважаються людські інсуліни. Їх отримують двома способами:

1. Перший спосіб полягає в «переробці» свинячого, в якому замінюють одну амінокислоту. Це напівсинтетичний людський інсулін.

2. При другому способі за допомогою методів генної інженерії «змушують» кишкову паличку синтезувати інсулін, аналогічний людському. Отриманий препарат називається біосинтетичним людським інсуліном.

Класифікація і препарати інсулінів

Інсуліни людські			Інсуліни тваринного походження		
Короткої дії	Середньої тривалості дії	Тривалої дії	Короткої дії	Середньої тривалості дії	Тривалої дії
Лізпроінсулін Інсулін людський для ін'єкцій	Інсуліну ізофану людського суспензія Інсулін-цинк суспензія змішаний людський	Інсулін-цинк суспензія кристалічна	Інсулін для ін'єкцій нейтральний	Інсулін амінохінурид Інсулін-цинк суспензія аморфна	Інсулін-цинк суспензія кристалічна

Аналоги інсуліну

Аналоги інсуліну являють собою змінену хімічну структуру молекули інсуліну, взаємодіють з рецепторами інсуліну, але

тривалість їх дії відмінна від природного гормону.

Препарати ультракороткої дії – інсулін лізпро («Хумалое»), інсулін аспарт («НовоРанід»), інсулін глулізін («Апідра»). За своєю дією вони мають таку перевагу: швидкий початок дії дозволяє вводити інсулін безпосередньо перед їжею. Час дії ультракоротких інсулінів приблизно відповідає часу підвищення в крові рівня цукру після їжі.

Препарати тривалої дії. Інсулін детемір («Левемір») – розчинний аналог інсуліну середньої тривалості дії, що має нейтральний показник рН. Детемір є ацетильованим похідним інсуліну людини й володіє продовженим ефектом біологічної дії. Механізм пролонгованої дії інсуліну детемір забезпечується утворенням комплексів гексамерів інсуліну з альбуміном.

Препарати надтривалої дії. До них відноситься Інсулін деглудек («Тресіба® Пенфілл®») – новий інсулін надтривалої дії. Після підшкірного введення деглудек утворює депо розчинних мультигексамерів, які поступово всмоктуються в кровотік, забезпечуючи рівний, стабільний цукрознижувальний ефект тривалістю більше 42 ч.

Зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С (у холодильнику).

Застосування. Використовують інсулін для лікування інсулінозалежного цукрового діабету 1 типу (всі інсуліни), гіперглікемічної коми (інсулін людський для ін'єкцій, інсулін для ін'єкцій нейтральний, інсулін-цинк-суспензія кристалічна). Як засіб, що викликає гіпоглікемічні стани при деяких формах шизофренії. Як анаболічний засіб при загальному виснаженні, зменшенні живлення, фурункульозі, тиреотоксикозі, захворюваннях шлунка, зниженні апетиту, хронічних гепатитах, початкових формах цирозу печінки.

4. Протидіабетичні засоби.

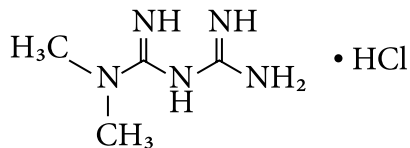
Класифікація. Синтетичні протидіабетичні препарати застосовують для лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Патогенез ЦД типу 2 включає дві основних ланки: дефіцит се-

креції інсуліну й інсулінорезистентність. Виходячи з цього, пероральні цукрознижуючі препарати залежно від їх дії розділяють:

1. Стимулятори чутливості до інсуліну (інсуліносенситайзери).
 - 1.1. Бігуаніди.
 - 1.2. Тіазолідиндіони.
2. Стимулятори інсулінової секреції (секретагоги).
 - 2.1. Похідні сульфонілсечовини:
 - 2.1.1. Короткотривалої дії;
 - 2.1.2. Тривалої дії.
 - 2.2. Похідні бензойної кислоти.
3. Стимулятори активності гормонів-інкретинів (інкретиноміметики).
 - 3.1. Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4).
 - 3.2. Агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1).
4. Засоби, що сповільнюють абсорбцію глюкози в кров:
 - 4.1. Інгібітори α -глюкозидази.

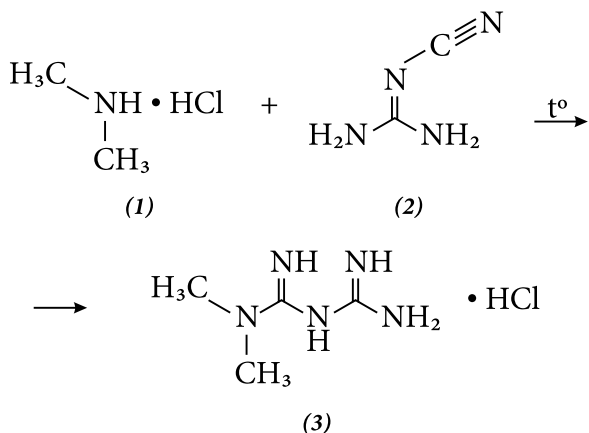
Бігуанідини

Метформіну гідрохлорид (Metformini hydrochloridum)



1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид

Отримання. Одержують із диметиламіну гідрохлориду (1) та 2-ціаноганідину (2) при нагріванні:



1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок, легкокорозивний у воді, малорозчинний у 96% етанолі, практично нерозчинний в метиленхлориді. $T_{\text{пл}} = 222-226^\circ\text{C}$. $\text{pKa} 4,5$. УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}} = 236$ нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 908$) у метанолі, $\lambda_{\text{max}} = 232$ нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 800$) у воді; $\lambda_{\text{max}} = 232$ нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 787$) у 0,1 М розчині натрію гідроксиду.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції і $T_{\text{пл}}$, а також методом ТШХ та за реакціями ідентифікації: 1) реакція з натрію гіпобромідом у присутності концентрованого розчину натрію гідроксиду і α -нафтолу дає рожеве забарвлення; 2) характерні реакції на хлориди.

Кількісне визначення. Потенціометричним титруванням субстанції розчином кислоти хлорної у середовищі суміші кислоти мурашиної безводної та оцтового ангідриду.

Зберігання. У щільно закупореній тарі.

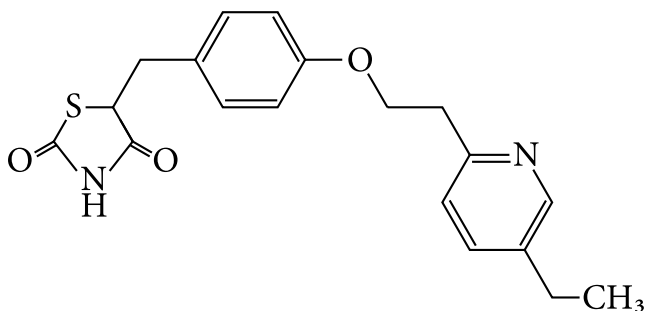
Фармакологічні ефекти. Уповільнює всмоктування глюкози в ШКТ, потенціює периферичну дію інсуліну внаслідок підвищення його зв'язування з інсуліновими рецепторами, гальмує синтез глюкози в печінці й посилює анаеробний гліколіз у периферичних тканинах, знижує секрецію ендogenous інсуліну, зменшує гіперінсулінемію при ожирінні, збільшує утворення лактатів, посилює процес фібринолізу і гальмує агрегацію

тромбоцитів, зменшує концентрацію холестерину і тригліцеридів у плазмі крові, збільшує вміст вільних жирних кислот та гліцерину (посилення ліполізу).

Застосування. Цукровий діабет 2 типу (у т.ч. при поєднанні з ожирінням, первинною та вторинною гіперліпопротеїнемією) як монотерапія або в поєднанні з похідними сульфонілсечовини, додатково до інсулінотерапії при цукровому діабеті 1 типу.

Похідні тiazолідиндіону

Піоглітазон (Pioglitazonum) піоглар



(RS)-5-(4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етокси]бензил)тіазолідин-2,4-діон

Механізм дії. Залежить від наявності інсуліну. Високоселективний агоніст γ -рецепторів, які активуються пероксисомним проліфератором (γ -PPAR). γ -PPAR-рецептори виявляються в жировій, м'язовій тканинах та в печінці.

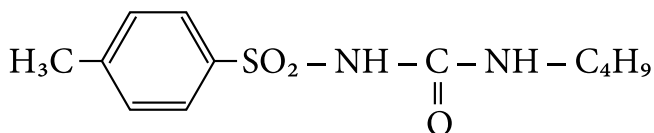
Застосування. Інсулін незалежний цукровий діабет (2 типу). Піоглар може застосовуватись як монотерапія або в комбінації з похідними сульфонілсечовини, метформіном або інсуліном.

Похідні алкілуреїдів сульфокислот

Заміна атому гідрогену бензолсульфаміду на залишок алкіламіду кислоти карбонатної призводить до утворення алкілуреїдів бензолсульфокислот, які широко застосовують у медичній

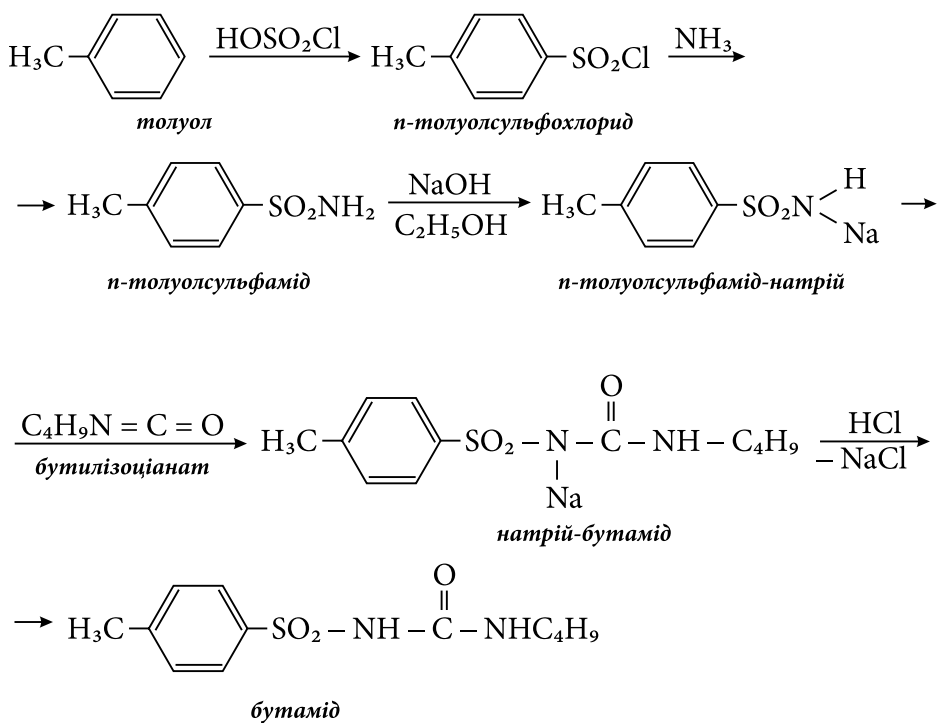
практиці як цукрознижуючі засоби для лікування цукрового діабету 2 типу.

**Бутамід (Butamidum)
Tolbutamide***



N-(*p*-метилбензолсульфоніл)-*N'*-бутилсечовина

Отримання. Здійснюють за такою схемою:

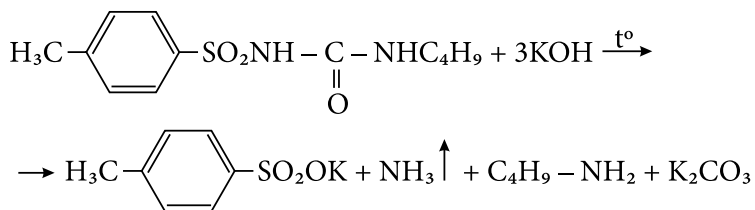


Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або з легким запахом, гіркуватий на смак. Практично нерозчинний

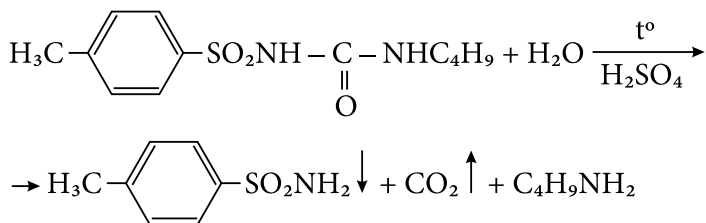
у воді, розчинний в 96 % етанолі, легкорозчинний в ацетоні та хлороформі, малорозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. При нагріванні бутаміду з 30 %-ним розчином калію гідроксиду відбувається гідроліз з утворенням амоніаку, який можна виявити за запахом або за посинінням червоного лакмусового папірця. На поверхні утворюються маслянисті краплі та з'являється запах бутиламіну:



2. При тривалому нагріванні бутаміду в присутності 50 %-ної кислоти сульфатної (зі зворотним холодильником) утворюється осад *n*-толуолсульфаміду з температурою плавлення 135–138°C.

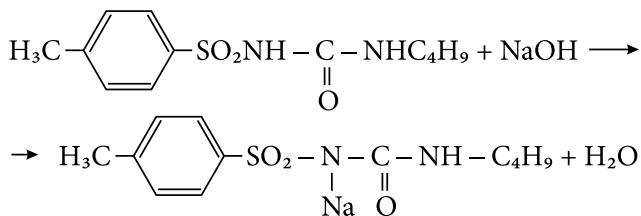


3. Наявність сульфогрупи в лікарському засобі встановлюють після мінералізації сплавленням із сумішшю калію карбонату і калію нітрату. Плав розчиняють у кислоті хлористоводневій і у фільтраті відкривають сульфат-іони.

4. Ідентифікувати бутамід можна методом УФ-спектрофотометрії за характерним максимумом та за питомим показником поглинання. 0,001 %-ний розчин бутаміду в 0,01 М розчині натрію гідроксиду має максимум поглинання при 227 нм з питомим показником поглинання у межах 405–435.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування, ін-

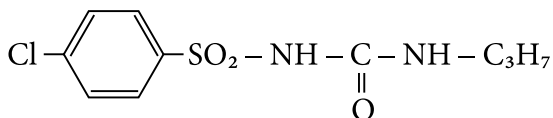
дикатор – тимолфталейн, $s = 1$. Використовують кислотні властивості лікарської речовини, зумовлені наявністю сульфамідної групи. Розчинник – нейтралізований за тимолфталейном спирт етиловий:



Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

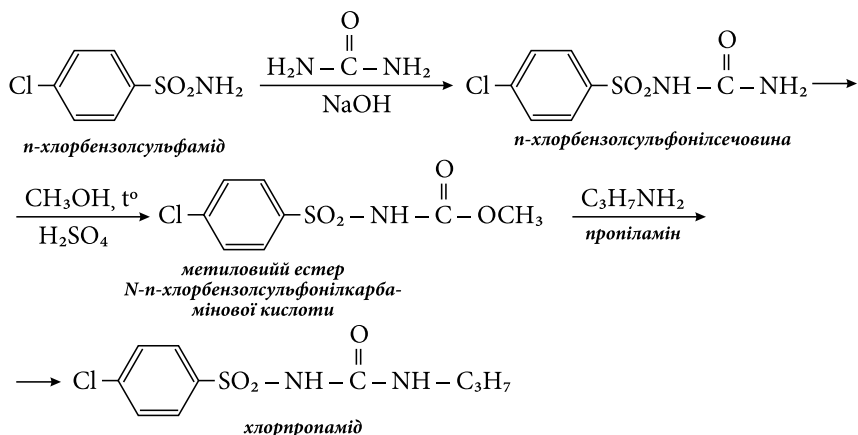
Застосування. Протидіабетичний засіб.

Хлорпропамід (Chlorpropamidum)



N-(*n*-хлорбензолсульфоніл)-*N'*-пропілсечовина

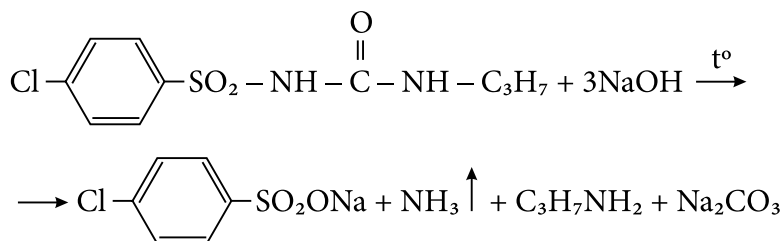
Отримання. Здійснюють за такою схемою:



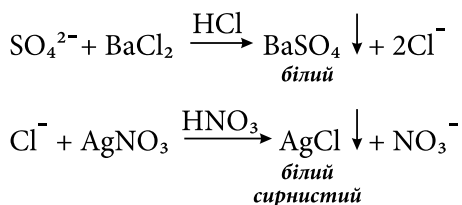
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, розчинний у 96% етанолі, ацетоні, бензолі, хлороформі та розчинах лугів, малорозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

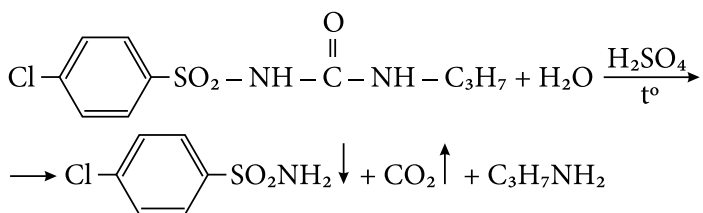
1. При нагріванні з розчином натрію гідроксиду виділяються амоніак і пропіламін, які забарвлюють вологий червоний лакмусовий папір у синій колір:



2. Наявність сульфуру і хлору в хлорпропаміді встановлюють після мінералізації сплавленням з сумішшю калію карбонату і калію нітрату. У фільтраті визначають *сульфати і хлориди*:

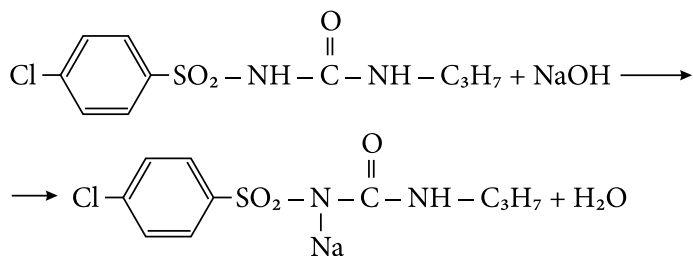


3. Хлорпропамід нагрівають зі зворотним холодильником з 50 %- ним розчином кислоти сульфатної. Після охолодження утворюється осад *n*-хлорбензолсульфаміду з температурою плавлення 143–144 °С:



Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування в етиловому спирті, нейтралізованому за тимолфталейном, який

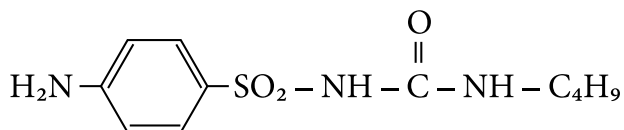
надалі є індикатором кількісного визначення, $s = 1$:



Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Протидіабетичний засіб.

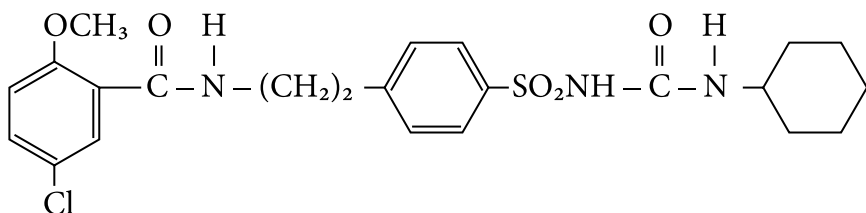
Букарбан (Bucarbanum) Carbutamide*



N-(*p*-амінобензолсульфоніл)-*N'*-бутилсечовина

Застосування. Протидіабетичний засіб.

Глібенкламід (Glibenclamidum) (ДФУ) Maninil*, Daonil*



1-(4-{2-(5-хлор-2-метоксибензамідо)-етил}-бензолсульфоніл)-3-циклогексилсечовина

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, помірно розчинний

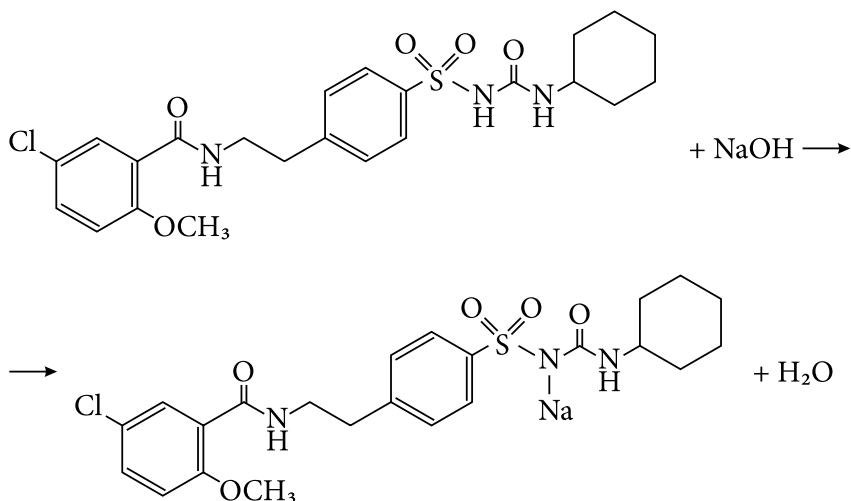
у метиленхлориді, малорозчинний у 96 % етанолі та метанолі.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, УФ- та ІЧ- спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Розчин субстанції у кислоті сульфатній має бути безбарвним і виявляти синю флуоресценцію в УФ-світлі. При подальшому додаванні хлоралгідрату забарвлення розчину має змінитися до темно-жовтого з коричнюватим відтінком.

Кількісне визначення. Алкаліметрія у спиртовому середовищі, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$:

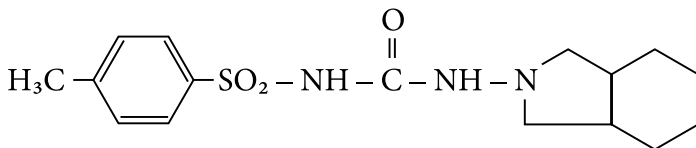


Зберігання. У закупореній тарі.

Механізм дії. Глібенкламід чинить гіпоглікемічну дію, обумовлену підвищенням секреції інсуліну β -клітинами ostrivciv підшлункової залози як у осіб з нормальним обміном речовин, так і у хворих на інсулін незалежний цукровий діабет 2 типу.

Застосування. Відноситься до класу сульфонамідів II покоління. На відміну від попередніх засобів, має вищу гіпоглікемічну активність (ефект досягається значно менших дозах), швидко всмоктується та відносно добре переноситься.

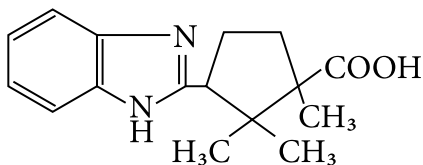
Предіан (Predianum)



1 - (3-азабіцикло [3.3.0] окти-3-іл) -3- (п-толілсульфоніл) -сечовина

Застосування. Антидіабетичний засіб; призначають хворим на діабет, які страждають ожирінням.

Діакамф (Diacamph)



(±)цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилцикло-
-пентанкарбонова кислота.

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Тпл близько 255 °С; розчинний у спирті етиловому, малорозчинний в хлороформі, практично нерозчинний у воді.

Ідентифікація. За ІЧ- та УФ-спектрами (247 нм, 276 нм, 282 нм) поглинання субстанції, методом ТШХ та за реакцією на карбоксильну групу (осад блакитного кольору), із купруму (II) сульфатом в лужному середовищі.

Кількісне визначення. Алкаліметрично (0,1 М NaOH, фенолфталеїн) та ацидиметрично (0,1 М кислота хлорна, кристалічний фіолетовий).

Фармакологічні ефекти. Гіпоглікемізуюча (протигіперглікемізуюча), гіполіпідемічна, антиоксидантна, антиатерогенна, репаративна дія.

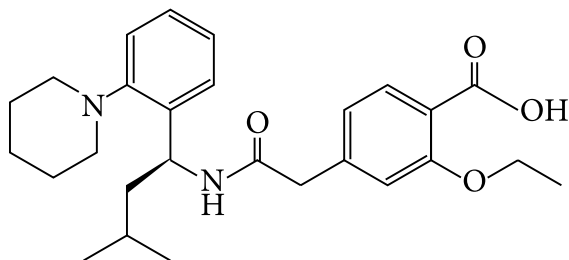
Забезпечує стійкий глікемічний контроль за відсутності ризику розвитку гіпоглікемічних станів — знижує рівні глікемії натщесерце, постпрандіальної, добової глюкозурії та діурезу.

Механізм специфічної протидіабетичної дії реалізується шляхом зниження інсулінорезистентності, пригнічення глюконеогенезу та відновлення морфологічної структури панкреатичних β -клітин. Діакамф підвищує чутливість тканин до дії інсуліну, поліпшує толерантність до вуглеводів, пригнічує оксидативний стрес, знижує гіперінсулінемію, гіпертригліцеридемію, підвищений рівень атерогенної фракції холестерину та вільних жирних кислот.

Зберігання. В сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Терапія цукрового діабету 2 типу, коли компенсація діабетичних порушень не досягається дієтою та фізичними навантаженнями, а також патологічних станів, обумовлених інсулінорезистентністю.

Похідні бензойної кислоти Репаглілід (новоном)

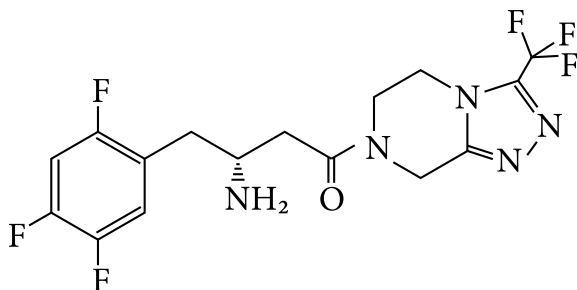


Зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Механізм дії. Швидко знижує рівень глюкози в крові, стимулюючи секрецію інсуліну підшлунковою залозою, причому ефект препарату залежить від кількості функціонуючих β -клітин, що збереглися в острівцях залози; закриває АТФ-залежні калієві канали в мембрані β -клітин спеціальним білком, що спричинює деполяризацію β -клітин і приводить до відкриття кальцієвих каналів, що збільшує вхід у клітину іонів кальцію, які стимулюють секрецію інсуліну.

Застосування. Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний цукровий діабет), коли за допомогою дієти, зниження маси тіла і фізичних навантажень не вдається досягти задовільного контролю рівня глюкози в крові.

Інгібітори дипептидилпептидази-4 Ситагліптин (янувія)



(3R)-3-Аміно-1-[3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піразин-7-іл]-4-(2,4,5-трифторфеніл)бутан-1-он

Механізм дії. Високоселективний інгібітор ферменту дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). Інгібуючи ДПП-4, ситагліптин підвищує концентрацію двох відомих гормонів сімейства інкретинів: ГПП-1 і глюкозозалежного інсулінотропного пептиду (ГІП). Гормони сімейства інкретинів секретуються в кишечнику протягом доби, їхній рівень підвищується у відповідь на прийом їжі. Інкретини є частиною внутрішньої фізіологічної системи регуляції гомеостазу глюкози. При нормальному або підвищеному рівні глюкози крові гормони сімейства інкретинів сприяють збільшенню синтезу інсуліну, а також його секреції β-клітинами підшлункової залози за рахунок сигнальних внутрішньоклітинних механізмів, асоційованих із циклічним АМФ.

Застосування. Цукровий діабет 2 типу.

Лекція 2

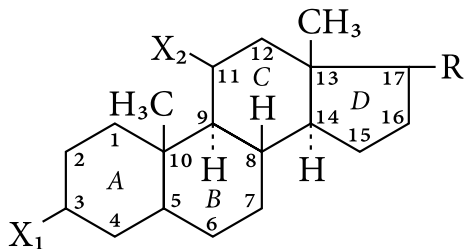
Стероїдні гормони та їх аналоги. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Загальна характеристика стероїдних гормонів, класифікація, зв'язок хімічної структури з фармакологічною дією.
2. Андрогенні гормони та напівсинтетичні анаболічні препарати.
3. Гестагени, естрогени. Протизаплідні засоби. Естрогени нестероїдної структури.
4. Кортикостероїди та їх синтетичні аналоги.

1. Загальна характеристика стероїдних гормонів, класифікація, зв'язок хімічної структури з фармакологічною дією.

До стероїдних гормонів належать гормони коркового шару надниркових залоз (кортикостероїди) та статеві гормони, які, у свою чергу, поділяються на чоловічі статеві гормони (андрогени), жіночі статеві гормони (естрогени) і гормони жовтого тіла (гестагени, або лутеоїдні гормони). Структурною основою стероїдних гормонів є скелет вуглеводню стерану (циклопентанпергідрофенантрону). Загальна формула стероїдних гормонів:



Метильні групи, приєднані до стероїдного циклу в положеннях 10 і 13, називаються **ангулярними**. Радикал R і атоми гідрогену (в положеннях 8,9,14) орієнтовані в просторі у *цис*- або

транс-положенні відносно ангулярних груп. Умовно прийнято вважати, що ангулярні метильні групи розташовані над площиною креслення (зв'язок позначають суцільною лінією). Якщо інші замісники знаходяться в *цис*-положенні, тобто в одній площині з ангулярними групами (β -конфігурація), то їх зв'язки також позначають суцільною лінією, а якщо в *транс*-положенні (α -конфігурація), то пунктирною.

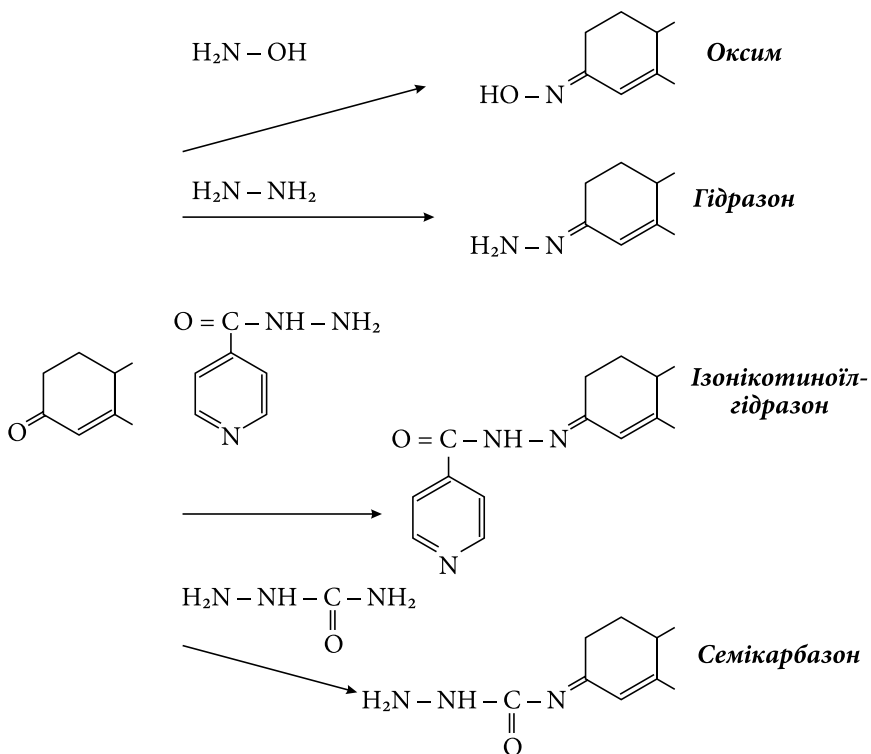
Оскільки в структурі стероїдних гормонів багато спільного, багато в чому спільними є й методи їх аналізу.

Ці сполуки – кристалічні речовини, тому для них визначають температуру плавлення – один із показників чистоти й ідентичності.

Стероїдні гормони та їх аналоги – оптично активні речовини; більшість із них є правообертальними ізомерами (метиландростендіол – лівообертальним). АНД для ідентифікації й підтвердження чистоти рекомендує визначати кут обертання розчинів аналізованих сполук в етанолі, іноді в хлороформі або діоксані та розраховувати питоми обертання.

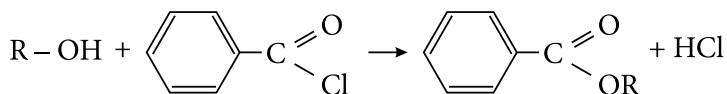
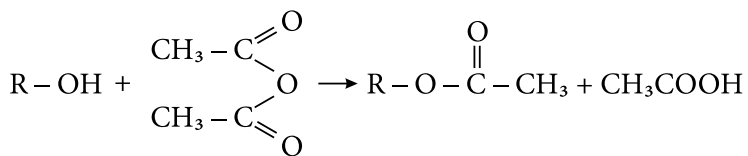
Спільною реакцією для всіх стероїдних гормонів та їх синтетичних аналогів є реакція з кислотою сульфатною концентрованою. При розчиненні в ній і нагріванні речовини дають специфічне забарвлення, іноді флуоресценцію, при подальшому додаванні води, хлороформу, розчину феруму (III) амонію сульфату забарвлення змінюється, з'являється специфічна флуоресценція.

Стероїдні гормони, які мають кетогрупу в положенні 3, дають реакцію заміщення з гідроксиламіну гідрохлоридом, фенілгідазином, 2,4-динітрофенілгідазином, ізоніазидом – спостерігається випадання осадів з характерною температурою плавлення або з'являється характерне забарвлення (жовте, оранжево-червоне):

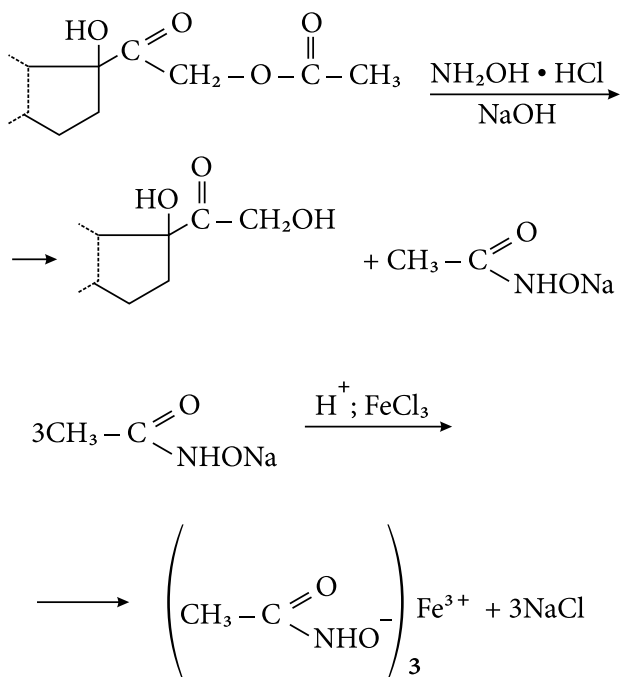


Ці реакції можуть бути використані для кількісного визначення стероїдних гормонів та їх аналогів методом ґравіметрії (за вагою осаду, що утворився) або фотометрично (за оптичною густиною забарвлених розчинів).

Для ідентифікації гормонів, які мають у положеннях 3 або 17 гідроксигрупу, часто використовують реакцію утворення естерів (ацетатів, бензоатів) з характерною температурою плавлення:



використовуються у вигляді естерів (ацетатів, пропіонатів), застосовують реакцію гідроксамової проби:



Для ідентифікації та кількісного аналізу стероїдних гормонів та їх аналогів широко використовують УФ-спектроскопію спиртових розчинів. Ідентифікацію проводять за положенням максимумів і мінімумів на певній ділянці спектра, порівнянням зі спектром стандартного зразка, за відношенням оптичних густин у різних максимумах поглинання або розраховуючи питомий показник поглинання. Вміст діючої речовини визначають за питомим показником поглинання або стандартним розчином.

Ідентифікацію речовин проводять також за ІЧ-спектрами, які порівнюють зі спектрами, наведеними у фармакопеї, або зі спектрами стандартних зразків. Для ідентифікації та визначення наявності сторонніх домішок широко застосовують метод ТШХ.

2. Андрогенні гормони та напівсинтетичні анаболічні препарати.

Андрогенні гормони продукуються чоловічими статевими залозами (тестикулами) в період статевої зрілості. Тестостерон, який є ендогенним чоловічим статевим гормоном, окрім специфічної андрогенної дії, як і всі андрогени, впливає на нітрогенний обмін і може розглядатись як ендогенний анаболічний гормон.

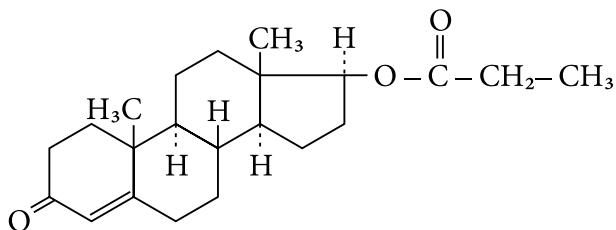
У ході проведених досліджень встановлено, що дія тестостерону стає тривалішою після естерифікації аліфатичними кислотами. Естери створюють своєрідне депо в місці введення, з якого вони поступово всмоктуються, в той час як тестостерон досить швидко виводиться з організму нирками. Одним із найбільш активних і стійких при зберіганні естерів тестостерону є тестостерону пропіонат.

Метилтестостерон (17 α -метилтестостерон), хоча за силою дії й поступається тестостерону пропіонату, але не руйнується ферментами шлунково-кишкового тракту і зберігає активність при пероральному прийомі.

Оскільки андрогенна дія є начебто побічною для лікарських речовин, що використовуються як анаболіки, проводилися роботи зі створення сполук з підсиленням анаболічним і зниженим андрогенним ефектом. Так було отримано метандростенолон, який відрізняється від метилтестостерону наявністю додаткового подвійного зв'язку в положенні 1. Його андрогенна дія в 100 разів менша від аналогічної дії тестостерону пропіонату.

Метиландростендіол відрізняється від метилтестостерону наявністю гідроксигрупи в положенні 3 (-діол) і переміщенням подвійного зв'язку з положення 4 в положення 5. Подальшого підсилення анаболічної й ослаблення андрогенної дії вдалося досягти шляхом вилучення метильної групи в положенні 10. Так було синтезовано феноболін (19-нортестостерону фенілпропіонат) – активний, тривалої дії анаболічний стероїд, що проявляє слабкий андрогенний ефект. Після одноразової ін'єкції олійного розчину дія зберігається 7–15 днів.

Тестостерону пропіонат (Testosteroni propionas)
Testosteronum propionicum



Андростен-4-он-олу-17β-пропіонат

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, дуже мало розчинний у хлороформі, легко-розчинний в етанолі та ефірі.

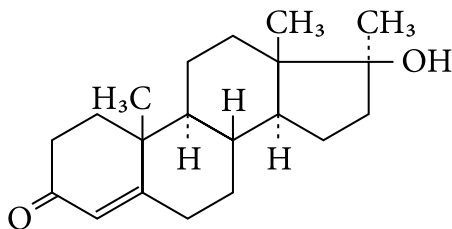
Ідентифікація. Встановлюють: температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) і тестостерону, отриманого в результаті лужного гідролізу. Як естер тестостерону пропіонат дає червоно-коричневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (17β-пропіонат).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. Андрогенний лікарський засіб для лікування клімактеричних, судинних і нервових розладів, а також онкологічних захворювань молочної залози та яєчників у жінок.

Метилтестостерон
(Methyltestosteronum)



17α-метиландростен-4-ол-17β-он-3

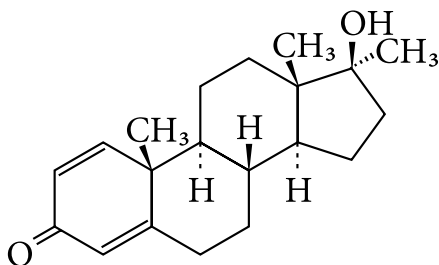
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в ефірі, малорозчинний в оліях, розчинний в ацетоні, легкорозчинний в етанолі.

Ідентифікація. При розчиненні метилтестостерону в кислоті сульфатній концентрованої з'являється оранжево-жовте забарвлення; після додавання води – оранжево-жовте забарвлення з зеленою флуоресценцією (стероїдний цикл). Для ідентифікації визначають також температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) й ацетату (оксигрупа в положенні 17).

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. Андроєнний лікарський засіб. У 2–3 рази менш активний, ніж тестостерону пропіонат, але зберігає активність при вживанні всередину і під язик.

Метандростенолон
(Methandrostenolonum)
Metandienone*



17 α -Метиландростадиєн-1,4-ол-17 β -он-3

Властивості. Білий кристалічний порошок, допускається наявність слабкого жовтуватого відтінку. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний в ефірі, легкорозчинний в 96% етанолі, хлороформі.

Ідентифікація. При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої з'являється червоне забарвлення (стероїдний цикл). При взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином утворюється оранжево-червоний осад (кетогрупа в положенні 3).

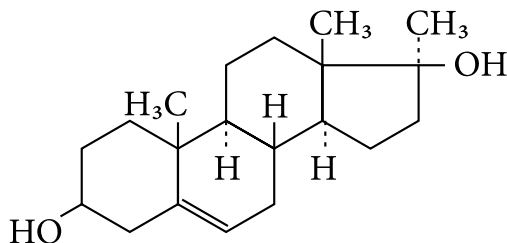
Випробування на чистоту. Наявність домішки сторонніх стероїдів (метилтестостерон) установлюють методом паперової хроматографії або ТШХ. Домішку селену (не більше 0,01 %) – методом спалювання в кисні з подальшою спектрофотометрією.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія. У таблетках визначають фотоколориметричним методом за реакцією взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від вологи та дії світла.

Застосування. При порушеннях білкового обміну внаслідок важких травм, при коронарній недостатності, виразковій хворобі, інфаркті міокарда.

Метиландростендіол
(Methylandrosteridiolum)
Methandriol*



17 α -метиландростен-5-діол-3 β ,17 β або 3 β ,17 β -діокси-17 α -метиландростен-5

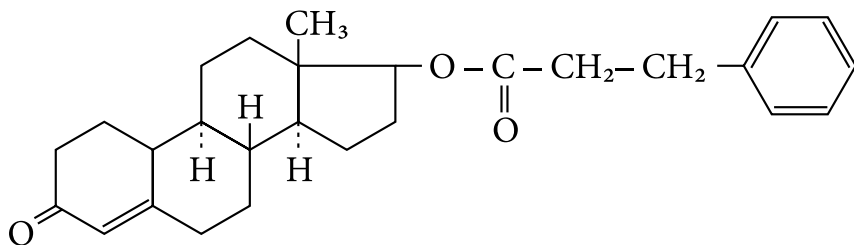
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, важко-розчинний у хлороформі.

Ідентифікація. При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої з'являється жовто-оранжеве забарвлення з зеленою флуоресценцією; після додавання води розчин забарвлюється в жовто-оранжевий колір (стероїдний цикл). Визначають також температуру плавлення діацетату (174-180°C).

Кількісний вміст. Гравіметрія.

Зберігання і застосування. Аналогічно метандростенолону.

Феноболін (Phenobolinum)



*17β-Гідрокси-19-нор-4-андростен-3-он-17β-фенілпропіонат,
або (19-нортестостерону фенілпропіонат)*

Властивості. Білий, інколи з кремовим відтінком кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі, легкорозчинний у хлороформі та ацетоні.

Ідентифікація. Фізико-хімічними методами: температура плавлення (95–99°C), інфрачервоний спектр і тонкошарова хроматографія.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Механізм дії. Стимулює синтез нуклеїнових кислот і білка в організмі (активізуючи репаративні процеси в кістковій та м'язовій тканинах), робить позитивний вплив на азотистий обмін (затримуючи азот в організмі, зменшуючи екскрецію сечовини нирками).

Застосування. Анаболічний стероїд. Після однократної ін'єкції ефект зберігається 7–15 днів. За андрогенної дією феноболін в 2 рази слабкіше, а за анаболічною – в 2–5 разів активніше тестостерону.

3. Гестагени, естрогени. Протизаплідні засоби.

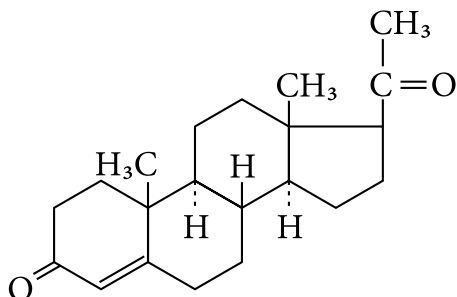
Естрогени нестероїдної структури.

Гестагенні гормони

Гестагенні гормони (гормони жовтого тіла) та їх напівсинте-

тичні аналоги в більшості випадків мають метильні групи в положеннях 10 і 13, кетогрупу в положенні 3 і ненасичений зв'язок у положенні 4. Гестагени не мають кисневої функції в положенні 11, але у положенні 17 мають ацетильну (прогестерон) або окси- й етинільну (ацетиленову) групи (прегнін).

Прогестерон (Progesteronum)



Прегнен-4-діон-3,20

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі та ефірі, дуже легко розчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектрофотометрія, ТШХ.
2. Розчин ЛЗ в H_2SO_4 концентрованої після додавання води набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу забарвлення зникає (стероїдний цикл).
3. При нагріванні спиртового розчину прогестерону з *m*-динітробензолом і натрію гідроксидом з'являється рожеве забарвлення, що переходить у червоно-коричневе.
4. Для ідентифікації визначають температуру розкладання 2,4-динітрофенілгідразону, отриманого при кількісному визначенні (кетогрупа в положенні 3).

Кількісне визначення. Гравіметрія за продуктами взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином або спектрофотометрія в етанольному розчині при $\lambda=241$ нм.

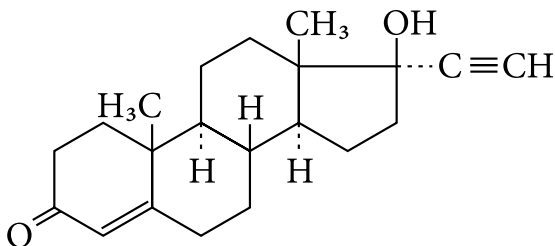
Зберігання. У добре закупореній тарі, оберігаючи від дії

світла.

Механізм дії. Препарат викликає трансформацію слизової оболонки матки з фази проліферації в секреторну фазу, що необхідно для нормальної імплантації заплідненого яйця, а після запліднення сприяє її переходу в стан, необхідний для розвитку заплідненої яйцеклітини. Прогестерон також зменшує збудливість і скоротливість мускулатури матки і маткових труб, що забезпечує зберігання вагітності; стимулює розвиток кінцевих елементів молочних залоз.

Застосування. Гестагенний лікарський засіб.

Прегнін (Praegninum)



Прегнен-4-ін-20-ол-17β-он-3; або 17 α-етинілтестостерон

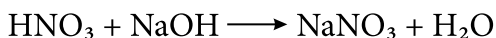
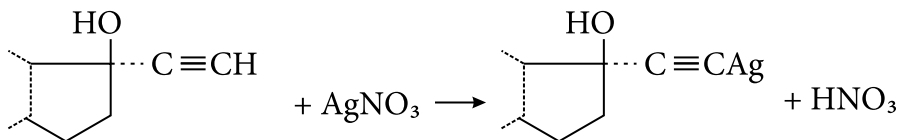
Властивості. Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі та ефірі, мало розчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними методами:
ІЧ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія.
2. За хімічними методами: при розчиненні прегніну в кислоті сірчаній концентрованої та додаванні води з'являється малинове забарвлення з зеленою флуоресценцією.
3. Визначають температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3).

Кількісне визначення.

Алкаліметрія за замісником. До розчину речовини в тетрагідрофурані додають розчин аргентуму нітрату й кислоту нітратну, що виділилася в еквівалентній кількості, відтитровують розчином натрію гідроксиду за бромкрезоловим зеленим або потенціометрично, $s = 1$:



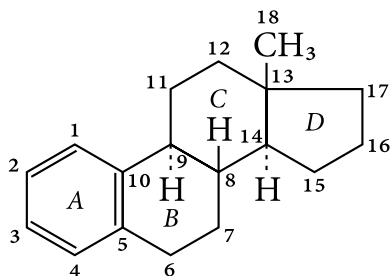
Зберігання.

У добре закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Застосування.

Гестагенний засіб. У 5-6 разів менш активний, ніж прогестерон, але зберігає активність при вживанні таблеток сублінгвально.

Естрогенні гормони

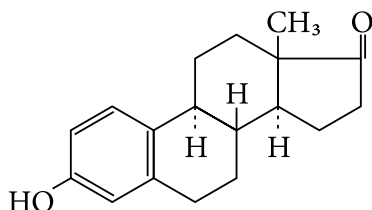


Характерною структурною особливістю естрогенів, яка відрізняє їх від решти стероїдних гормонів, є ароматичне кільце А. В положенні 3 обов'язково присутній фенольний гідроксил. Так само як і феноболін, естрогени не мають метильної групи в положенні 10.

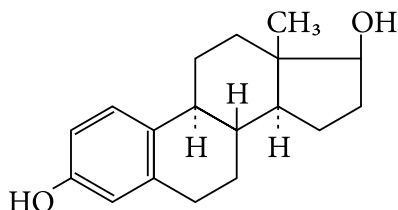
У положенні 17 обов'язково має бути киснева функція – кето-

група (естрон) або гідроксильна група (естрадіол, етинілестрадіол).

Природними гормонами цього ряду є:



естрон



естрадіол

Естрадіол має приблизно вдвічі вищу активність, але швидко інактивується і виводиться з організму.

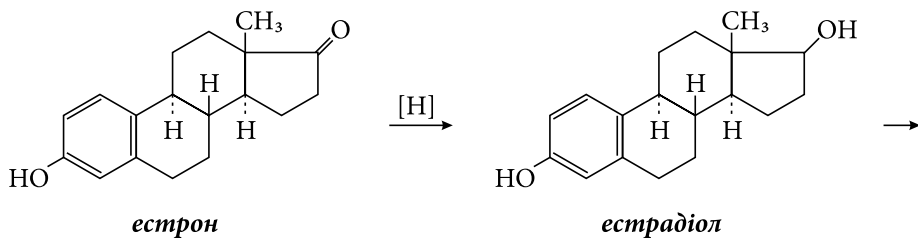
Естери естрадіолу (бензоат і дипропіонат) повільно всмоктуються, повільно виділяються і проявляють тривалий вплив на організм.

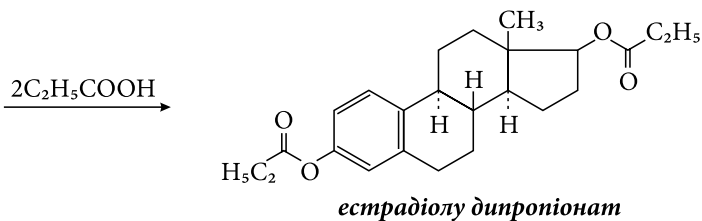
Етинілестрадіол, як і прегнін, має в положенні 17 етинільний радикал. Його введення приводить до значного посилення активності.

Окрім того, етинілестрадіол не руйнується в шлунково-кишковому тракті та ефективний при пероральному прийомі.

Естрадіолу дипропіонат (Oestradioli dipropionas) Estradiol dipropionate*

Одержання за схемою:





Естратрієн-1,3,5(10)-діолу-3,17β-дипропіонат

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у 96% етанолі та оліях.

Ідентифікація. 1. Фізико-хімічними методами: ІЧ- і УФ-спектрофотометрія.

2. Хімічними методами:

а) Після лужного гідролізу виділяють естрадіол, для якого визначають температуру плавлення.

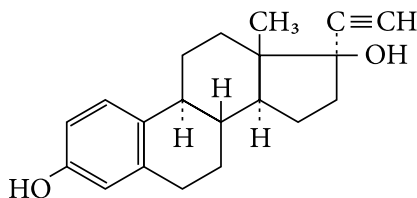
б) Естрадіолу дипропіонат під дією кислоти сульфатної концентрованої гідролізується з утворенням кислоти пропіонової. Подальше нагрівання в присутності етанолу веде до утворення етилового естеру кислоти пропіонової, який має характерний запах.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, зворотне титрування. Субстанцію гідролізують спиртовим розчином калію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти хлористоводневої за фенолфталеїном, $s = 1/2$.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

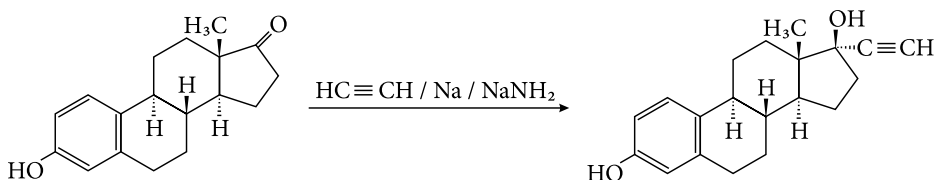
Застосування. Недостатність функції яєчників, первинна та вторинна аменорея, безпліддя, слабкість родової діяльності, клімактеричні розлади як естрогенний лікарський засіб.

Етинілестріадіол
(Aethinyloestradiolum)
Ethinylestradiol*



17α-Етинілестратрієн-1,3,5(10)-діол-3,17β

Отримання.

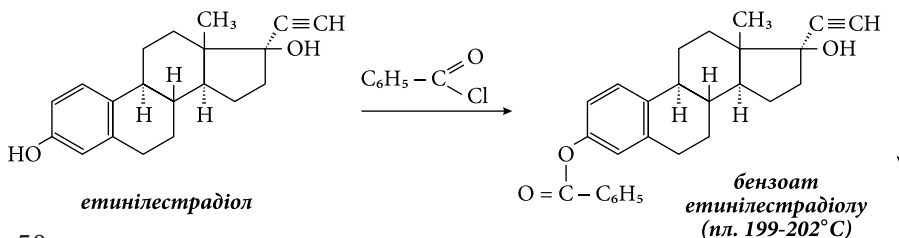


Властивості. Білий або кремувато-білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у розчинах гідроксидів лужних металів, розчинний у 96% етанолі, хлороформі, легкорозчинний в ацетоні, діоксані та ефірі.

Ідентифікація.

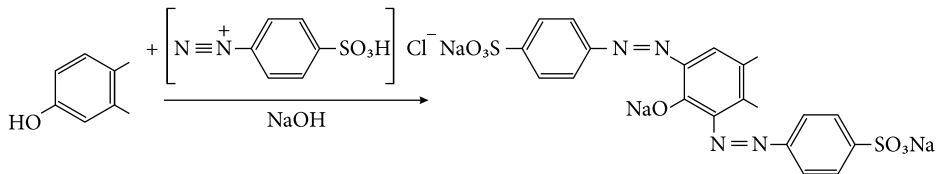
1. При розчиненні в H_2SO_4 концентрованої – з'являється оранжево-червоне забарвлення з жовто-зеленою флуоресценцією у відбитому світлі (стероїдний цикл). При додаванні розчину феруму (III) амонію сульфату і води розчин темніє і випадає червонувато-коричневий осад.

2. Визначають температуру плавлення бензоату (фенольний гідроксил):



3. Використовують ІЧ- і УФ-спектрофотометрію, ТШХ.

Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником (див. прегнін), або спектрофотометрія чи фотоколориметрія за утворенням у лужному середовищі біс-діазосполуки при взаємодії з діазореактивом:



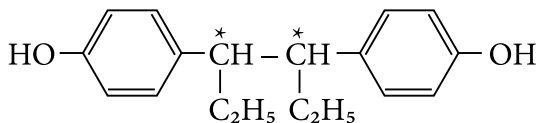
Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Естрогенний лікарський засіб. Уживають перорально. Входить до складу протизаплідних таблеток.

Синтетичні сполуки естрогенної дії

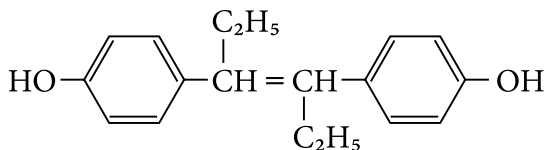
Речовини, які мають естрогенну активність, були виявлені не лише серед стероїдних, але і серед ароматичних сполук. Припускають, що естрогенна дія залежить від наявності ароматичних ядер у молекулі. Важлива роль належить гідроксильним і кетонним групам, здатним утворювати гідрогенні зв'язки і взаємодіяти в організмі з білками. Для проявлення естрогенної дії має значення відстань між функціональними групами. Встановлено, що відстань між гідроксильними групами (в положенні 3 і 17) у естрадіолу дорівнює 1,1 нм, у мезоформи синестролу – 1,2 нм, у транс-ізомера діетилстильбестролу – 1,22 нм. Разом із тим цис-ізомер діетилстильбестролу, відстань між гідроксилами в якого складає 0,75 нм, фізіологічно неактивний.

Синестрол (Synoestrolum)



Мезо-3,4-ди-(p-гідроксифеніл)-гексан

Діетилстильбестрол (Diaethylstilboestrolum)



транс-3,4-Ди-(п-гідроксифеніл)-гексен-3

Властивості. Синтетичні естрогени (синестрол і діетилстильбестрол) – це білі кристалічні порошки (синестрол може мати жовтуватий відтінок) без запаху. Практично нерозчинні або дуже мало розчинні у воді. Синестрол легко розчинний в етанолі, діетилстильбестрол малорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

1. При взаємодії хлороформного розчину синестролу з кислотою сульфатною концентрованою в присутності формаліну шар хлороформу забарвлюється у вишнево-червоний колір (фенільні радикали). Розчин діетилстильбестролу в кислоті сульфатній концентрованій має оранжеве забарвлення, яке поступово зникає після розбавлення водою.

2. При додаванні бромної води до розчину синестролу в кислоті оцтовій льодяній виділяється осад жовтого кольору (див. кількісне визначення). Діетилстильбестрол з бромною водою в присутності рідкого фенолу при нагріванні утворює смарагдово-зелене забарвлення; після додавання декількох крупинок цукру і нагрівання забарвлення переходить у темно-блакитне, а потім – у коричнювато-вишневе.

3. Наявність фенольних гідроксилів у молекулах лікарських речовин можна виявити за допомогою феруму (III) хлориду. АНД рекомендує цю реакцію для ідентифікації діетилстильбестролу, спиртові розчини якого забарвлюються в зелений колір, що поступово переходить у жовтий.

4. Для ідентифікації і кількісного визначення використовують УФ-спектрофотометрію.

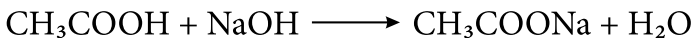
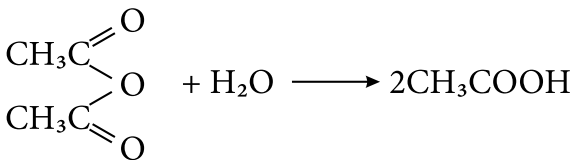
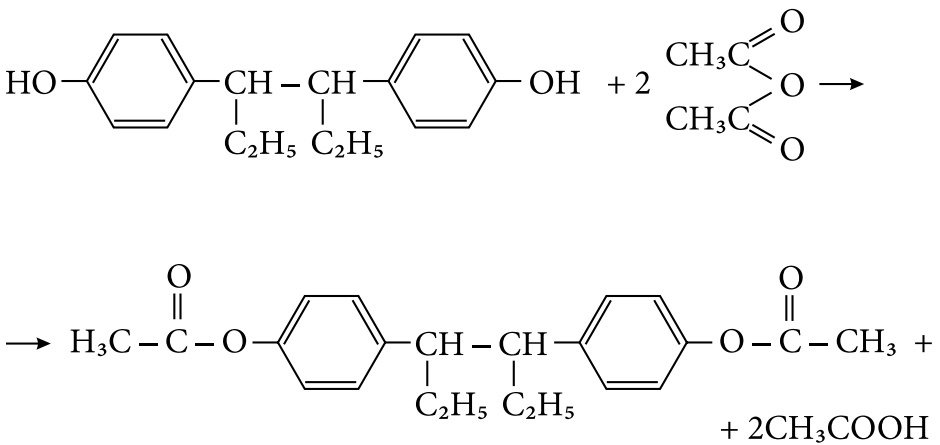
5. Ідентифікувати і кількісно визначити синтетичні естрогени можна реакцією естерифікації. При взаємодії синестролу і

діетилстильбестролу з оцтовим ангідридом чи бензоїлхлоридом утворюються діацетати (добензоати), які мають характерну температуру плавлення.

Кількісне визначення.

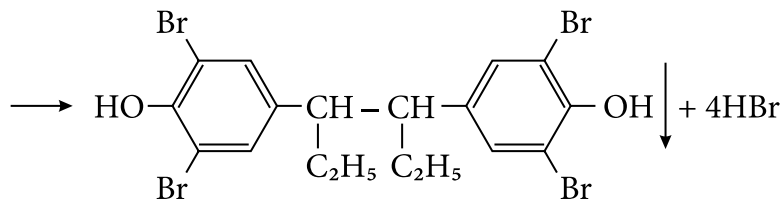
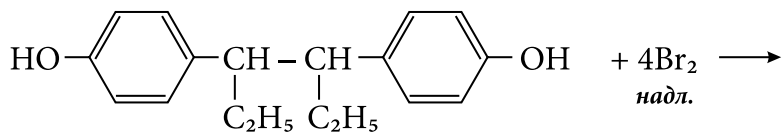
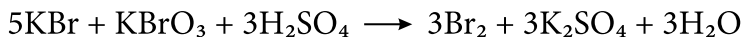
1. Метод ацетилювання. Ґрунтується на отриманні естерів (діацетильних похідних) при нагріванні з оцтовим ангідридом у присутності піридину. Надлишок оцтового ангідриду перетворюють в кислоту оцтову і відтитровують суму кислоти розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$. Паралельно проводять контрольний дослід.

Хімізм цього процесу при визначенні синестролу:

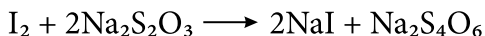
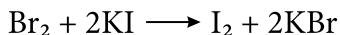


Аналогічний процес відбувається при визначенні діетилстильбестролу.

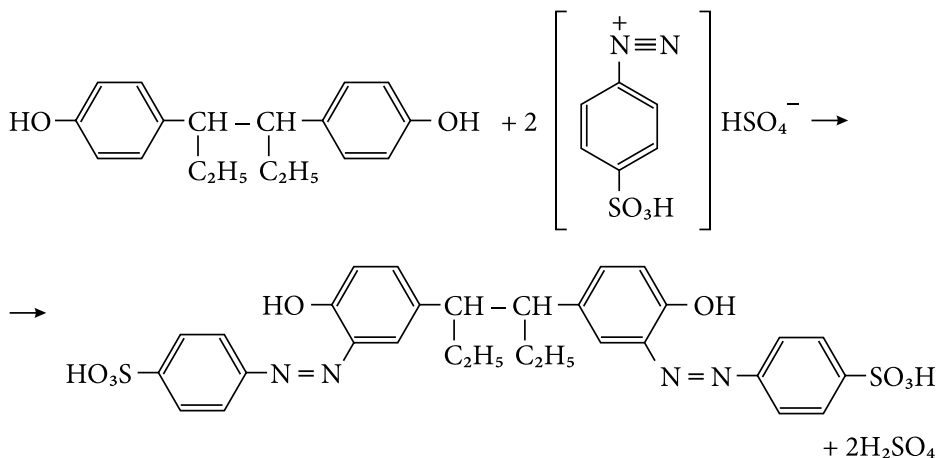
2. Кількісне визначення синестролу в олійному розчині проводять після екстракції водним розчином натрію гідроксиду методом зворотної броматометрії з контрольним дослідом, $s = 3/4$:



Надлишок бромів визначають йодометрично:



3. Синестрол і діетилстильбестрол можна визначити фотометрично за реакцією азосполучення з діазотованою сульфаноїловою кислотою.



Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. За фармакологічною дією вони близькі до природних гормонів. При пероральному прийомі не руйнуються в шлунково-кишковому тракті, швидко всмоктуються.

Призначають у вигляді таблеток по 2 мг і внутрішньом'язово у вигляді олійних розчинів (0,1 і 2–3 %-них) для лікування злоскісних новоутворень.

Протизаплідні засоби

Протизаплідні (контрацептивні) препарати (лат. anticoncipientia, s. Contraceptiva <contra – проти і conceptio – зачаття) – препарати для запобігання вагітності. Контрацепція являє собою метод контролю над народжуваністю, що забезпечує переривання природного ходу подій від зачаття до народження дитини.

Хімічні контрацептиви називаються сперміцидами. Сучасні сперміциди складаються з двох компонентів: хімічної речовини, яка руйнує зовнішню оболонку сперматозоїдів і пригнічує їх рухливість або здатність проникати через оболонку яйцеклітини при заплідненні, і основи. Для більшості сперміцидів активними інгредієнтами є ноноксилон-9, октоксилон, менфегол, бензалконію хлорид. Сперміцидні речовини випускаються в таких лікарських формах: креми, гелі, желе, піни, свічки, таблетки, розчинні плівки, тампони.

Внутрішньоматкові ЛП – внутрішньоматкові спіралі (ВМС) поділяють на дві групи – мідьвімісні та гормонозвільнюючі ВМС. Мідьвімісні ВМС виготовляються з поліетилену з додаванням срібної або золотої жилки, лавсанетиленової бактеріцидної обмотки, мідьвімісних ниток з антимікробною дією. Протизаплідний ефект мідьвімісних ВМС базується на різкому прискоренні просування яйцеклітини по маткових трубах, унаслідок чого вона не встигає дозріти.

Механізм дії гормонзвільнюючих ВМС полягає в збільшенні в'язкості цервікального слизу, пригніченні проліферації ендометрію, зниженні активності сперматозоїдів. Система чинить тільки місцеву дію, гормон не всмоктується в системний кровотік, тому вона позбавлена побічних ефектів системних гормональних препаратів і забезпечує високу ефективність контрацепції.

Гормональна контрацепція (ГК) – це оральні контрацептиви (гормональні протизаплідні таблетки); ін'єкційні контрацепти-

ви (протизаплідні уколи); підшкірні імпланти (капсули, що вводяться підшкірно). До складу ГК входять аналоги двох природних жіночих статевих гормонів, що виробляються яєчниками, естрогену і прогестерону.

Гормональні контрацептиви тривалої дії (ін'єкційні) створюють в організмі депо протизаплідного препарату на певний строк. Після цього відбувається поступове всмоктування препарату у кров, і виникає контрацептивний ефект. Препарат вводиться 1 раз на 3 міс в/м, містить тільки один гормон прогестерон. Крім того, препарат згущує цервікальний слиз, унаслідок чого утруднюється проникнення сперматозоїдів у матку, та змінює слизову оболонку матки таким чином, що вагітність стає практично неможливою. Потрійний механізм дії ін'єкційних контрацептивів робить їх одними із самих надійних. Ефективність при дотриманні термінів ін'єкції становить 98 %.

Підшкірні імпланти являють собою силіконові капсули, що містять низькі дози прогестагену. Капсули вводяться підшкірно в ділянку плеча. Механізм дії подібний до механізму дії в ін'єкційних контрацептивів. Термін дії препарату – 5 років. Протягом цього часу гормон поступово всмоктується в кров, викликає надійний контрацептивний ефект (близько 99 %).

4. КОРТИКОСТЕРОЇДИ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ.

Корковий шар надниркових залоз виробляє гормони, які називають *кортикостероїдами*. В усіх гормонах цього ряду в положенні 3 стероїдного циклу завжди знаходиться кетогрупа, подвійний зв'язок у положенні 4. У положенні 17 усі кортикостероїди мають лабільне α -кетольне угруповання і тому всі вони є відновниками.

За дією на організм кортикостероїди умовно ділять на дві групи: мінералокортикоїди і глюкокортикоїди. Перша з них активно регулює мінеральний обмін і слабо впливає на вуглеводний та білковий обміни. Проявленню мінералокортикостероїдної активності сприяє відсутність кисневої функції (кето-

або оксигрупи) в положенні 11 стероїдного циклу й оксигрупи в положенні 17. Мінералокортикостероїдом, який найбільше застосовується в медичній практиці, є дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА).

Основними представниками другої групи – ендогенними (природними) глюкокортикостероїдами є кортизол (гідрокортизон) і кортизон. Вони активно впливають на вуглеводний і білковий обміни, але менш активні відносно водного і сольового обмінів. Сприяють накопиченню глікогену в печінці, підвищують вміст глюкози в крові, викликають збільшення виділення нітрогену з сечею. *Глюкокортикостероїди проявляють протизапальну, десенсибілізуючу й антиалергічну дію, мають протитоксичний ефекти.*

Висока терапевтична активність кортизону і гідрокортизону супроводжується низкою небажаних побічних явищ: порушенням водно-сольового й нітрогенного обмінів, набряками, підвищенням вмісту цукру в крові. Тривале використання призводить до пригнічення функцій кори надниркових залоз. З метою зменшення побічних ефектів, підсилення протизапальної, десенсибілізуючої й антигістамінної дії отримано ряд синтетичних аналогів кортизону і гідрокортизону. Так, уведенням подвійного зв'язку в положення 1 синтезовано преднізолон.

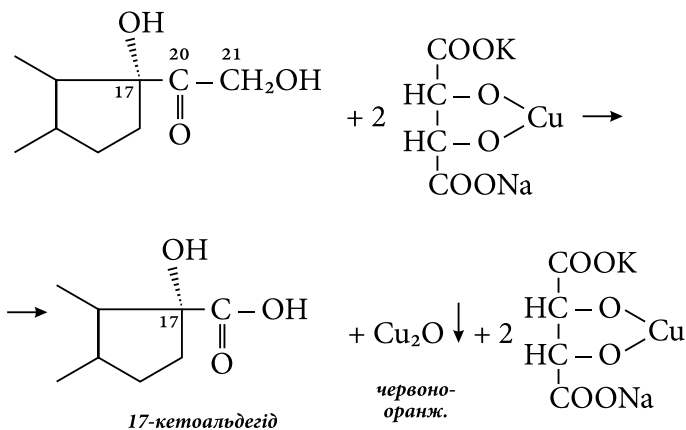
Уведенням атома флюору в 9 α -, метильної або оксигруп в 16 α -положення отримано дексаметазон і тріамцинолон. Вони мають мінімальну мінералокортикостероїдну активність, але їх протизапальна активність у 20–40 разів перевищує активність гідрокортизону.

Флюометазону півалат і флюоцинолону ацетонід (синафлан), що містять атоми флюору в 9 α - і 6 α -положеннях, мають дуже високу протизапальну активність (у 150–300 раз перевищують активність гідрокортизону). Разом з тим вони практично не всмоктуються при місцевому застосуванні і тому, на відміну від інших кортикостероїдів, не дають побічних явищ.

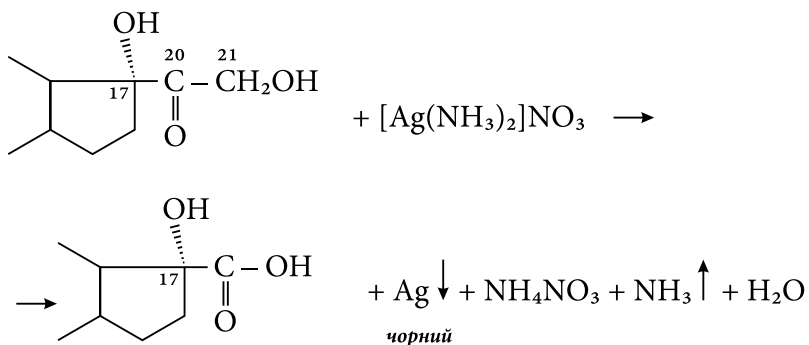
Властивості. Гормони кори надниркових залоз та їх синтетичні аналоги – це білі кристалічні речовини, які іноді мають жовтуватий або кремовий відтінок, без запаху. Вони практично

нерозчинні у воді, важко або мало розчинні в більшості органічних розчинників. Дезоксикортикостерону ацетат і кортизону ацетат легко розчиняються у хлороформі. Кортикостероїди та їх аналоги є правообертальними оптичними ізомерами.

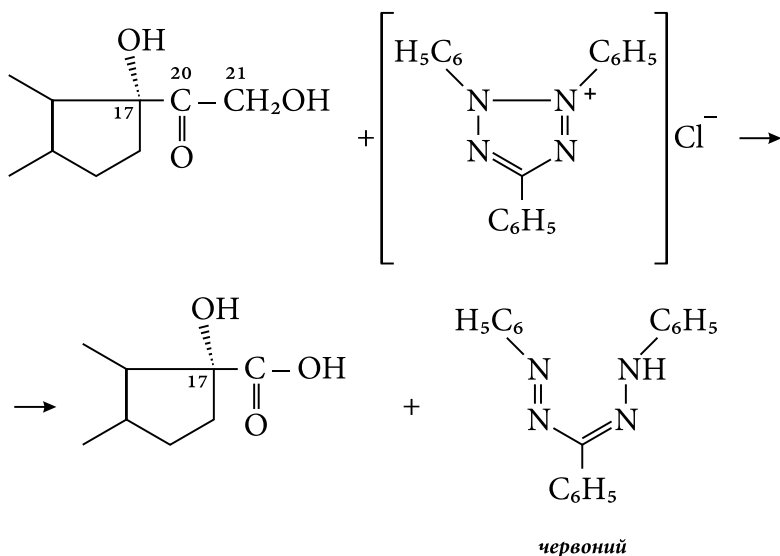
Ідентифікація. У методах ідентифікації лікарських речовин з групи кортикостероїдів та їх аналогів багато спільного. При нагріванні на водяному нагрівнику суміші спиртового розчину речовини та мідно-тартратного реактиву випадає червоно-оранжевий осад купруму (I) оксиду. Реакція зумовлена відновними властивостями α -кетольної групи, яка легко окиснюється до карбоксильної:



Окрім мідно-тартратного реактиву, як окисники можуть бути використані амоніачний розчин аргентуму нітрату (реакція «срібного дзеркала»), фосфорномолібденова кислота, солі феруму (III):



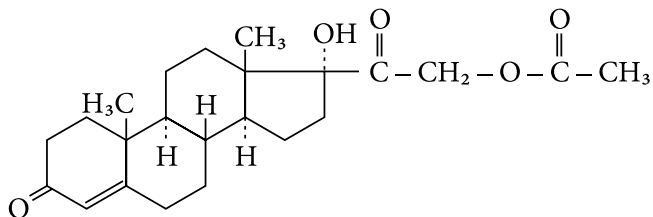
При окисненні кортикостероїдів етанольним розчином трифенілтетразолію хлориду в присутності розчину тетраметиламонію гідроксиду, як продукт відновлення утворюються забарвлені в червоний колір фармазони:



Реакцію використовують для ідентифікації та кількісного визначення методом спектрофотометрії.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА)



17α-гідрокси-3,20-діокспрегн-4-ен-21-ацетат

Ідентифікація.

1. Відновлює мідно-тарtratний реактив (α-кетольна група).
2. Дає червоно-коричневе забарвлення в реакції гідроксамо-вої проби (21-ацетат).
3. При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої і подальшому додаванні води з'являється вишневе забарвлення із зеленкувато-коричневою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і струшування нижній шар забарвлюється в жовтий колір, верхній – у зелений (стероїдний цикл).

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія.

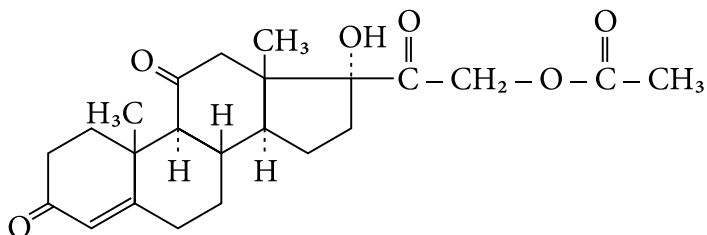
У 0,5 %-ному олійному розчині для ін'єкцій вміст дезоксикортикостерону ацетату визначають фотоколориметричним методом після нагрівання з кислотою фосфорною концентрованою.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Механізм дії. Затримує в організмі іони натрію, підвищує виділення калію нирками, збільшує об'єм циркулюючої крові; підвищує тонус та поліпшує працездатність поспругованих м'язів.

Застосування. Для лікування хвороби Аддісона, міастенії, астенії, загальної слабкості м'язів та інших захворювань.

Кортизону ацетат (Cortisoni acetat)
Cortisone acetate*



Прегнен-4-діол-17 α ,21-тріону-3,11,20-21-ацетат

Ідентифікація.

1. Утворює жовте забарвлення з фенілгідразину сульфатом (кетогрупа в положенні 3).
2. Відновлює мідно-тарtratний реактив (α -кетольна група).
3. Утворює темно-вишневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (21-ацетат).
4. При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованій поступово з'являється жовте забарвлення (стероїдний цикл); через 15–20 хв. в УФ-світлі спостерігається жовта флуоресценція (відмінність від преднізолону).

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія у спиртовому розчині при $\lambda = 238$ нм у порівнянні зі стандартним розчином.

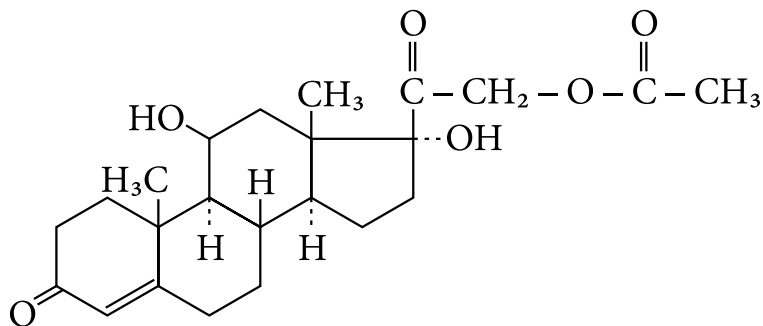
Зберігання. Зберігають у закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Фармакологічні ефекти. Має протизапальні, десенсибілізуювальні та антиалергічні властивості. Чинить інтенсивний вплив на вуглеводний і білковий обмін. Меншою мірою — на водно-сольовий обмін. Сприяє накопиченню глікогену в печінці і розвитку гіперглікемії (в основному за рахунок стимуляції ферментних систем печінки і пов'язаного з ними глюконеогенезу із білків). З катаболічними ефектами на обмін білків (збільшення їх розпаду) пов'язано підвищення екскреції азоту, сечової кислоти і креатиніну. Виявляє ліполітичну дію, підвищуючи вміст жирних кислот в крові. Зумовлює пригнічення інкреції і подальшу атрофію кори надниркової залози. Мінералокортико-

їдні властивості препарату обумовлюють затримку в організмі натрію і води та підвищене виділення калію.

Застосування. Хронічна наднирникова недостатність (хвороба Аддісона, гіпокортицизм після двосторонньої адреналектомії, гіпопітуїтаризм із вторинним гіпокортицизмом та ін.). Уроджена дисфункція кори надниркової залози. Ревматизм. Інфекційні артропатії. Бронхіальна астма. Нейродерміт. Пухирчатка й екзема. Різні алергічні й хронічні запальні захворювання.

Гідрокортизону ацетат (Hydrocortisoni aetas) (ДФУ) Hydrocortisone acetate*



11β,17α-Дигідрокси-3,20-діокспрегн-4-ен-21-іл ацетат

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний в етанолі і метиленхлориді. Плавиться при температурі близько 220° із розкладанням.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої утворюється інтенсивне коричнювато-червоне забарвлення із зеленою флуоресценцією, особливо інтенсивною при перегляді в УФ-світлі. Одержаний розчин додають до води і перемішують; розчин знебарвлюється, а флуоресценція не зникає (стероїдний цикл).

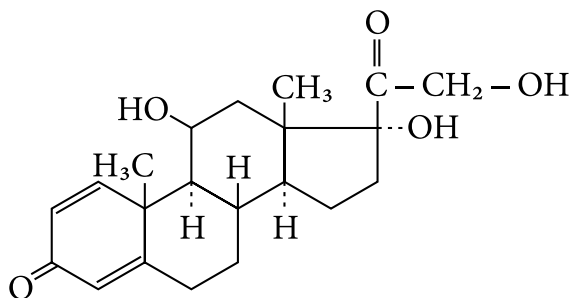
3. Субстанція дає характерну реакцію на ацетил.

4. Нефармакопейні реакції: а) відновлює мідно-тартратний реактив; б) з трифенілтетразолою хлоридом у спиртовому середовищі у присутності калію гідроксиду дає червоне забарвлення (α -кетольна група); в) дає реакцію утворення етилацетату і ацетилгідроксамату феруму (III) (21-ацетат);

г) з ізоніазидом у присутності кислоти хлористоводневої або фенілгідазином у присутності кислоти сульфатної дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3).

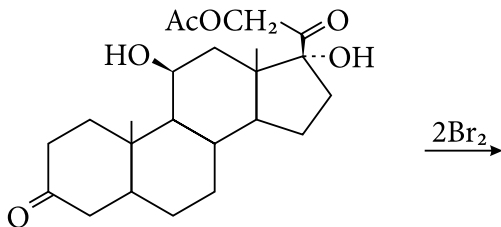
Кількісне визначення. Спектрофотометрія. Вміст діючої речовини розраховують методом питомого показника поглинання.

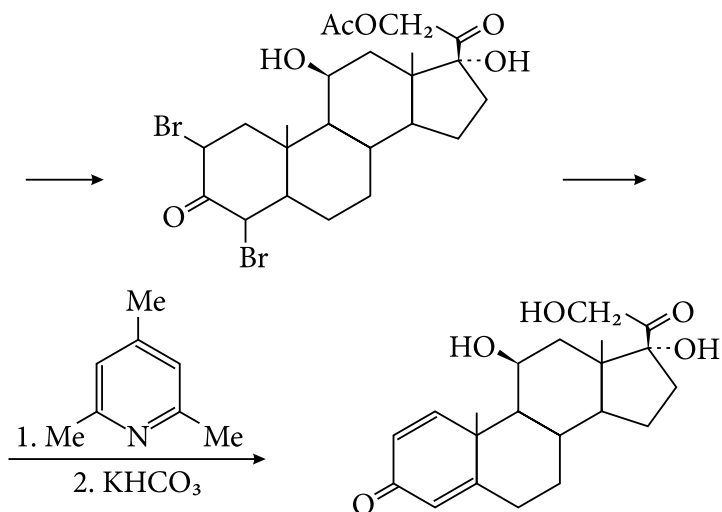
Преднізолон (Prednisolonum)



Прегнадієн-1,4-тріол-11 β ,17 α ,21-діон-3,20
або 11 β ,17 α ,21-тригідроксипрегна-1,4-дієн-3,20-діон

Отримання.





Ідентифікація.

1. Відновлює мідно-тартратний реактив (α -кетольна група).
2. При нагріванні спиртового розчину з фенілгідразину сульфатом дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3).
3. При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованій з'являється червоне забарвлення з червоно-коричневою флуоресценцією (при опроміненні УФ-світлом з довжиною хвилі 365 нм); після додавання води забарвлення блідне, в УФ - світлі видно жовту флуоресценцію (стероїдний цикл).
4. Відновлює мідно-тартратний реактив (α -кетольна група).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

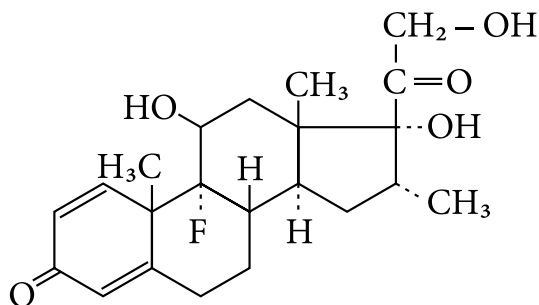
За структурою він є модифікованим похідним гідрокортизону із утворенням подвійного зв'язку між 1 та 2 атомами стероїдного кільця, яке дозволило збільшити протизапальну активність та знизило мінералокортикоїдну активність препарату.

Механізм дії. Преднізолон, проникаючи крізь мембрану клітин, зв'язується зі специфічними цитоплазматичними рецепторами. Далі цей комплекс проникає в ядро клітини і впливає на синтез ряду білків, включаючи ферменти. Гальмує синтез та секрецію АКТГ та глюкокортикоїдів.

Застосування. Препарат має протизапальну, протишокову,

протиалергічну, антитоксичну та імуносупресивну дію.

Дексаметазон (Dexamethasonum)



16α-Метил-9α-флюорпреднізолон

Ідентифікація.

1. При нагріванні спиртового розчину дексаметазону з фенолгідразину сульфатом з'являється жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3).

2. При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованій через 5 хв. з'являється слабке червоно-коричневе забарвлення, яке зникає від додавання води (стероїдний цикл).

3. Після мінералізації субстанції фториди виявляють із цирконій-алізариновим реактивом в присутності кислоти хлоридної. Червоно-фіолетове забарвлення переходить у жовте.

4. Визначають УФ- та ІЧ-спектральні характеристики, застосовують також метод ТШХ.

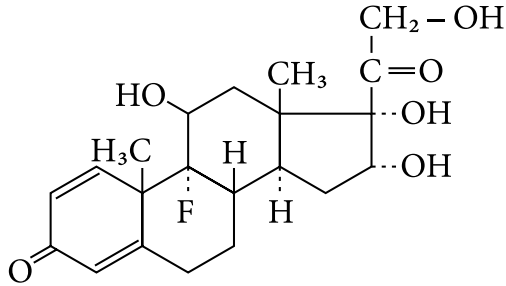
Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

За структурою він є фторованим похідним преднізолону та є активнішим за преднізолон або гідрокортизон.

Механізм дії. Механізми дії пов'язані переважно з пригнічуванням фосфоліпази А2 та каскаду арахідонової кислоти, гальмуванням синтезу імуноглобулінів, сприянням експресії та підвищенню чутливості адренорецепторів.

Застосування. Препарат має протизапальну, протиалергічну та імуносупресивну дію. Протизапальна активність у 20–40 разів перевищує активність гідрокортизону.

Триамцинолон (Triamcinolonum)



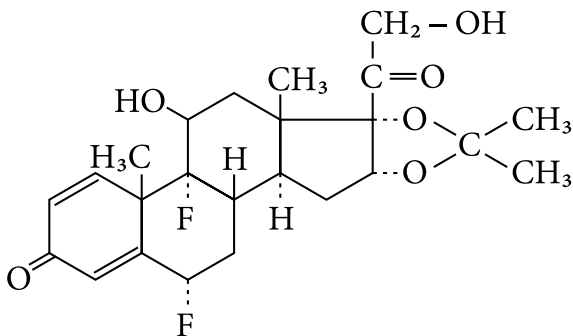
9α-флюор-16α-гідроксипреднізолон

Ідентифікація. Наявність флюору в структурі триамцинолону визначають після спалення в колбі з киснем за реакцією з торію нітратом у присутності алізаринового червоного в середовищі буферного розчину калію гідрофталату. Паралельно проводять контрольний дослід. Забарвлення в контрольному розчині має бути інтенсивнішим, ніж у досліджуваному. Для ідентифікації використовують також ІЧ- і УФ-спектроскопію.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Застосування. Захворювання шкіри, чутливі до кортикостероїдів (екзема, вульгарний псоріаз, алергічний дерматит).

Флюоцинолону ацетонід (Fluocinolonum acetonidum*) Синафлан (Synaflanum)



6 α , 9 α -Дифлюор-16 α -гідроксипреднізолон-16,17-ацетонід

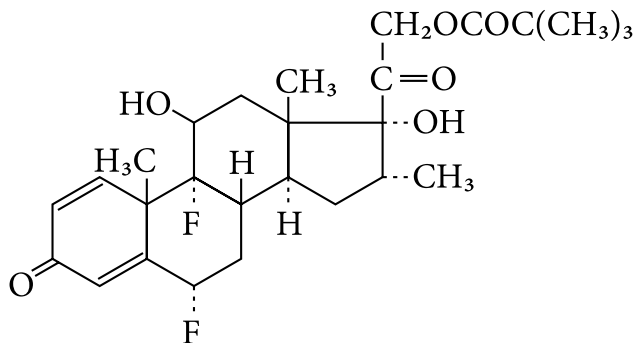
Ідентифікація. ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

Кількісне визначення. Спектрофотометрично за продуктами реакції з трифенілтетразолію хлоридом.

Механізм дії. Вважається, що даний засіб впливає на процес запалення шляхом пригнічення продукування простагландинів та лейкотриєнів у результаті зниження активності фосфоліпази А2 і зменшення вивільнення арахідонової кислоти із фосфоліпідів оболонки клітини.

Застосування. Нетривале місцеве лікування гострих і тяжких неінфекційних запальних захворювань шкіри (сухі форми), які супроводжуються стійким свербіжем або гіперкератозом та реагують на лікування глюкокортикостероїдами: себорейного дерматиту, уртикарного лишая, atopічного дерматиту, контактної алергічної екземи, мультиформної еритеми, червоного вовчак, псоріазу волосяних ділянок шкіри, запущеного псоріазу, плескатоного лишая.

Флюметазону півалат (Flumetasoni pivalus)



6 α , 9 α -Дифлюор-16 α -метилпреднізолон-21-триметилацетат

Ідентифікація.

1. Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції;
2. за кольоровою реакцією з сірчаною кислотою (рожеве забарвлення зникає при додаванні води);

3. методом ТШХ у системі вода – метанол (1,2 : 8), змішаній з системою етер – метиленхлорид (15 : 77). Проявляють спиртовим розчином сірчаної кислоти ($\lambda_{\max} = 365$ нм);

4. за наявності флуорид-іонів (попередньо одержаних шляхом спалювання препарату з MgO та вилучення з сухого залишку за допомогою розведеного розчину HCl) за допомогою розчину алізарину та цирконію(IV) нітрату (червоне забарвлення переходить в жовте).

Кількісне визначення. Спектрофотометрично (для спиртових розчинів $\lambda_{\max} = 239$ нм).

Застосування. Екземи, нейродерміти, запальні реакції шкіри та слизових оболонок.

Лекція 3

Вітаміни водорозчинні. Вітаміни жиророзчинні. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Вітаміни, їх класифікація, механізм дії, значення.
2. Вітаміни водорозчинні аліфатичного та ароматичного ряду.
3. Вітаміни водорозчинні гетероциклічного ряду.
4. Вітаміни жиророзчинні.

1. Вітаміни, їх класифікація, механізм дії, значення.

Вітаміни (лат. *vita* — життя + *aminus* — тобто нітрогенвмісні речовини, необхідні для життя) — низькомолекулярні органічні речовини різноманітної хімічної структури, які є біологічними каталізаторами хімічних реакцій, що проходять у живій клітині, необхідні для нормального обміну речовин і життєдіяльності організму. Термін вітаміни запропонував у 1911–1912 рр. польський вчений К. Функ.

Багато вітамінів - попередники коферментів, у складі яких беруть участь у різних ферментативних реакціях. На сьогодні відомо близько 30 вітамінів та вітаміноподібних сполук. Людина і тварини одержують більшість вітамінів з їжею. Іноді з продуктами харчування до організму надходять не готові вітаміни, а речовини, близькі до них за будовою (провітаміни — речовини, що не є вітамінами, але можуть бути попередниками їх утворення в організмі); в організмі вони перетворюються на вітаміни. Деякі вітаміни утворюються у мікрофлорі кишечника.

Нестача чи відсутність вітамінів у їжі викликає глибокі порушення в організмі, що призводить до тяжких захворювань (цинга, рахіт, пелагра, куряча сліпота, поліневрит та ін.). Деякі продукти дуже багаті на один чи кілька вітамінів, але позбавлені інших, тому при одноманітному харчуванні, при харчуванні продуктами, позбавленими вітамінів, а також при порушенні

процесів засвоєння вітамінів організмом може виникнути вітамінна недостатність.

Надлишкове вживання вітамінів може також призвести до захворювань. Вони можуть виникнути або внаслідок одноразового надходження в організм вітамінів у високій дозі (зазвичай у формі вітамінного препарату), або внаслідок тривалого застосування вітамінів у дозах, що перевищують фізіологічні потреби організму.

У більшості країн існують науково обґрунтовані і затверджені органом охорони здоров'я норми споживання вітамінів, що залежать від віку і статі людини, характеру та інтенсивності її праці, а також від фізіологічного стану. Потреба у вітамінах підвищується в період росту організму, під час вагітності, під час і після хвороби, при значному фізичному і розумовому навантаженні, напр. при заняттях спортом, виконанні робіт, що потребують значного нервово-емоційного напруження, а також при тривалому перебуванні на холоді. Засвоєння вітамінів погіршується в осіб літнього віку.

У міру відкриття окремих вітамінів їх позначали буквами латинського алфавіту (напр. А, В, С та ін.). З виділенням нових вітамінів в індивідуальному стані стали помічати подібність їх будови та відмінність біологічної дії, тому до літер почали додавати цифрові індекси (B_1 , B_2 , K_1 та ін.). Після того, як для вітамінів визначили хімічну структуру, їх назви стали набувати хімічного сенсу і на сьогодні для позначення вітамінів використовують хімічні позначення і рідше — буквені. *Було введено також класифікацію за фізичними властивостями, згідно з якою всі вітаміни поділяють на 2 групи: водо- і жиророзчинні.*

Жиророзчинні вітаміни (А, D, Е, F, К) впливають на обмінні процеси шляхом посилення синтезу багатьох важливих біополімерів (білків, нуклеїнових кислот), беруть участь у процесах згортання крові, фоторецепції. Деякі вітаміни, напр. В, D, виявляють гормоноподібну дію, сприяють засвоєнню кальцію, стимулюють процеси росту, розвитку організму, імунні реакції, підвищують стійкість організму проти інфекційних захворювань. Вітаміни (А, D) здатні накопичуватися в деяких органах

— печінці, підшкірній жировій тканині. Ці вітаміни у рослинних і тваринних тканинах містяться у вигляді неактивних попередників, що перетворюються на активні форми під дією ферментів та сонячних променів.

Водорозчинні вітаміни (B_1 , B_2 , B_3 , B_5 , B_6 , С, B_{12} , Р, Н) входять до складу ферментів переважно у вигляді кофакторів і забезпечують нормальне функціонування деяких органів і систем організму, регулюють обмін речовин, функціональний стан ЦНС, живлення тканин, проникність і стійкість кровоносних судин.

За фізіологічною дією вітаміни поділяють на кілька груп:

- 1) вітаміни, що підвищують загальну реактивність організму (B_1 , B_3 , РР, А, С),
- 2) антигеморагічні (С, К).
- 3) антианемічні (B_{12} , B_6 , С).
- 4) антиінфекційні (С, А).

Вітамін А життєво необхідний лише для вищих тварин, вітамін D — для хребетних. Вітаміни групи В можуть частково синтезуватися мікрофлорою кишечника, B_{12} — мікроскопічними грибами.

Згідно з хімічною класифікацією всі вітаміни ділять на такі групи:

- 1) вітаміни аліфатичного ряду (кислота аскорбінова, пантотенова, пангамова);
- 2) вітаміни аліциклічного ряду (ретиноли, кальцифероли);
- 3) вітаміни ароматичного ряду (похідні нафтохінону);
- 4) вітаміни гетероциклічного ряду (токофероли, біофлавоноїди, ніотинова кислота та її амід, піридоксини, тіамін, кислота фолієва, рибофлавін, кобаламіни). Вітаміни отримують шляхом хімічного (A , C , B_6 , B_1) та мікробіологічного (рибофлавін, B_{12}) синтезу або виділяють із природних джерел.

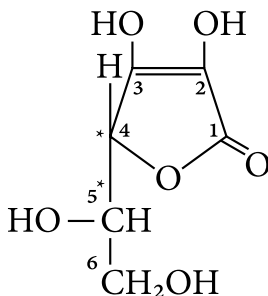
Класифікація вітамінів		
<p>Назва вітаміну. Синоніми. Уперше описаний (р.). <u>Попередник - провітамін.</u> Рекомендована добова потреба дорослої людини (мг) на 70 кг ваги тіла</p>	<p><u>Активна форма, коферментна</u> форма та біохімічна дія (функція), або тип реакцій, що каталізується</p>	<p>Клінічна (фізіологічна) активність</p>
Жиророзчинні вітаміни		
<p>Кальциферол (В. D) Холекальциферол (D3) та ергокальциферол (D2). (1922). <u>7-Дегідрохолестерол та ергохолестерол.</u> 0,01-0,025</p>	<p>1,25-дигідрокси В. D <u>24, 25-дигідрокси В. D та 25-гідрокси В. D</u> - регуляція обміну Ca²⁺ та Р в організмі</p>	<p><u>Антирахітичний.</u> Контроль за процесами остеогенезу</p>
<p>Ретинол (В. А) Аксерофтол. (1913). <u>β-Каротин.</u> 1,5-2,7 В. А. За біологічною цінністю 1 мг В. А відповідає 6 мг <u>β-Каротину</u></p>	<p><u>Ретиналь</u> - участь у зоровому акті, <u>ретинол</u> - в біосинтезі глікопротеїдів</p>	<p><u>Антиксерофтальмічний.</u> Захист епітелію, активує диференціацію швидко проліферувальних клітин. Абсолютно необхідний для нормального росту і розвитку молодого організму</p>
<p>Токоферол (В. Е) Токоли та триєноли. (1922). 10,0-1,0</p>	<p><u>D-α-токоферол</u>, його активні метаболіти - активація ферментної системи антиоксидантного захисту, біосинтез убіхінону (Q), процесів окисного фосфорилування, реакцій трансметилування та транссульфування</p>	<p><u>Антистерильний, антиоксидативний.</u> Стабілізація біомембран та стимуляція біоенергетичного обміну. Недостатність В. Е призводить до загибелі ембріону, атрофії статевих залоз та розвитку м'язової дистрофії</p>
<p>Філохінон та менахінон (В. К) (1935). 0,25-1,0</p>	<p><u>Менахінон</u> - кофактор у реакціях γ - карбоксилювання глютамінової кислоти, в складі ряду білків системи зсідання крові</p>	<p><u>Антигеморагічний.</u> Стимуляція процесів зсідання крові, стабілізація кровоносних судин</p>

Водорозчинні вітаміни		
<p>Аскорбінова кислота (В. С) (1925). 45,0-75,0</p>	<p><u>Л-аскорбінова (дегідро-аскорбінова) кислота</u> - відновлювальний фактор для ряду монооксигеназ; реакції гідроксидування проліну в колагені, катаболізму тирозину</p>	<p><u>Антискорбутний.</u> Участь у синтезі колагену, проколагеліну, катехоламіну та жовчних кислот, нормалізації проникливості капілярів</p>
<p>Біотин (В. Н) (1935), 0,002-0,003</p>	<p><u>Біотин</u> (ϵ-N-біотинилізін) - кофермент реакцій карбоксилування (перенесення (COO⁻-груп) за участі АТФ та в реакціях транскарбоксилування в метаболізмі ліпідів, вуглеводів та білків</p>	<p><u>Антисеборейний.</u> Попередження втрати волосся, розвитку дерматозу, депресії, інколи паралічів</p>
<p>Кобаламін (В. В₁₂) Ціанкобаламін (1948) 0,002-0,003</p>	<p><u>Дезоксиаденозил (або метил-) кобаламін</u> - в реакціях перенесення одновуглецевих (алкільних) груп, метилювання гомоцистеїну</p>	<p><u>Антианемічний.</u> Попередження розвитку перниціозної (злякисної) анемії, порушення синтезу мієліну та епітелію тонкого кишечнику</p>
<p>Ніацин (В. РР) Нікотинова кислота. (1937), 16,0-23,0</p>	<p>Нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ) - в оксидо-редуктазних реакціях, процесах дихання, перенесення водню</p>	<p><u>Антипелагричний. В. дихання.</u> Покращення вуглеводного обміну, розширення судин, позитивна нейротропна дія</p>
<p>Пантотенова кислота (В. В₃) (1933) 3,0-6,0</p>	<p><u>Коензим А (кофермент А)</u> - у реакціях транспортування ацильних груп</p>	<p><u>Антидерматитний.</u> Участь у вуглеводному, ліпідному обміні, синтезі ацетилхоліну, кортикостероїдів. Використовують як гепатопротектор для зменшення токсикозів</p>

<p>Піридоксин (В. В₆) Піридоксаль, піридоксамін (1936) 1,5-2,0</p>	<p><u>Піридоксальфосфат</u> - у реакціях трансамінування та декарбоксілювання амінокислот, рацемізації, розщеплення їх бічних ланцюгів</p>	<p><u>Антидерматитний.</u> Обмін амінокислот, нейтралізація біогенних амінів, ліпідний та вуглеводний обмін, функціонування нервової системи</p>
<p>Рибофлавін (В. В₂) (1932) 1,2-1,7</p>	<p><u>Флавінаденіндинуклеотид</u> (ФАД) та флавінмононуклеотид в оксидоредуктазних реакціях, процесах дихання, перенесення водню</p>	<p><u>Антидерматитний, антианемічний, В. росту, дихання</u></p>
<p>Тіамін (В. В₁) Аневрин (1926), 0,25-1,0 - в залежності від кількості вуглеводів в їжі</p>	<p><u>Тіаминдифосфат</u> (ТДФ) - у реакціях обміну вуглеводів, окислювального та неокислювального декарбоксілювання α-кетокислот, перенесення активного ацетальдегіду</p>	<p><u>Антиневритний.</u> Участь в біосинтезі ацетилхоліну. Сприяння нормальному функціонуванню клітин головного мозку</p>
<p>Фолієва кислота (В. В₉) (1941) 0,4-1,5</p>	<p><u>Тетрагідрофолієва кислота</u> - в реакціях перенесення одновуглецевих груп (фіксація залишків формальдегіду та мурашиної кислоти, їх активування та каталітичне перетворення)</p>	<p><u>Антианемічний.</u> Стимулювання еритропоезу. Участь у синтезі амінокислот, нуклеїнових кислот, пуринів та піримідинів, обміні холіну</p>

2. Вітаміни водорозчинні аліфатичного ряду.

Кислота аскорбінова (Acidum ascorbicum) (ДФУ)



γ-Лактон-2,3-дегідро-L-гулонової кислоти

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря і вологи. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 % етанолі, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190 °С із розкладанням.

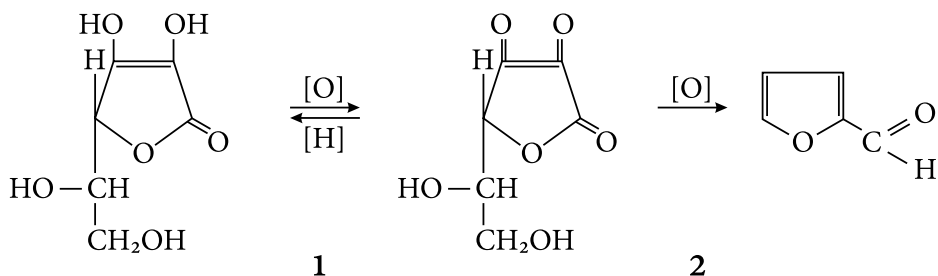
За рахунок ендіольного угруповання кислота аскорбінова проявляє відновні й кислотні властивості.

Її кислотний характер прийнято пояснювати рухомістю гідрогену гідроксильної групи в положенні 3; при титруванні лугом кислота аскорбінова поводить як одноосновна кислота.

Аскорбінова кислота окиснюється у дві стадії:

1) оборотний процес окиснення до дегідроаскорбінової кислоти (кетонна форма);

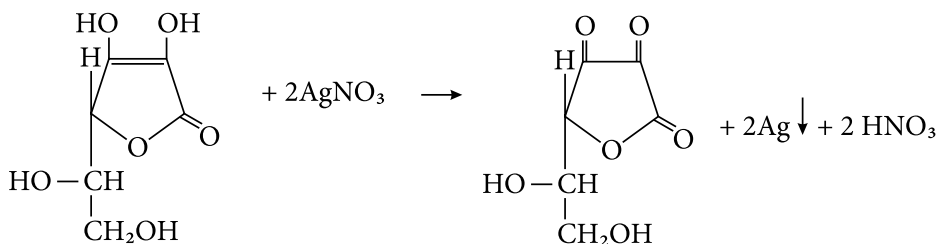
2) необоротний процес окиснення, який врешті-решт призводить до утворення фурфуролу:



Ідентифікація.

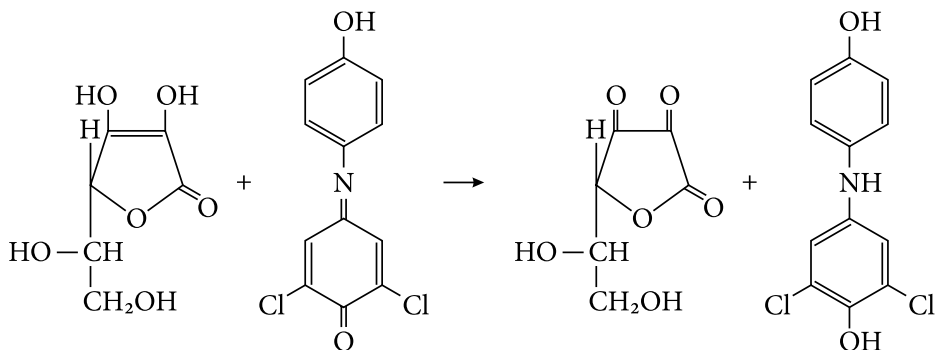
1. Фізико-хімічними методами: УФ- та ІЧ-спектроскопія, визначення рН та питомого оптичного обернення.

2. До розчину кислоти аскорбінової додають кислоту нітратну розведену та розчин аргентуму нітрату – випадає сірий осад металічного срібла:

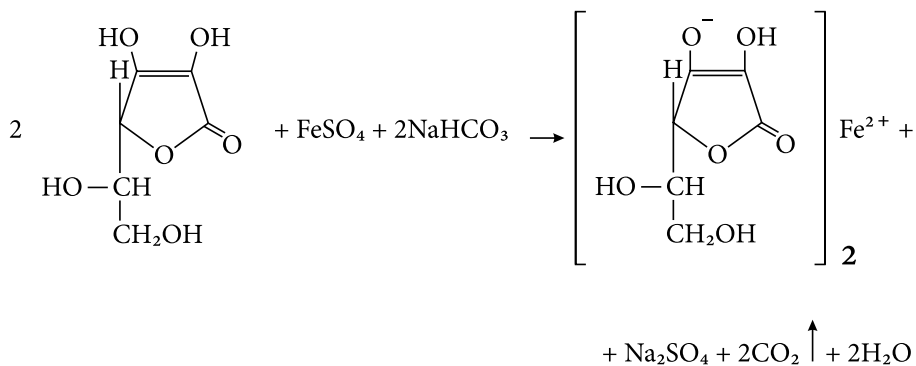


3. Нефармакопейні реакції:

а) при додаванні до розчину кислоти аскорбінової краплями розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу його синє забарвлення зникає:

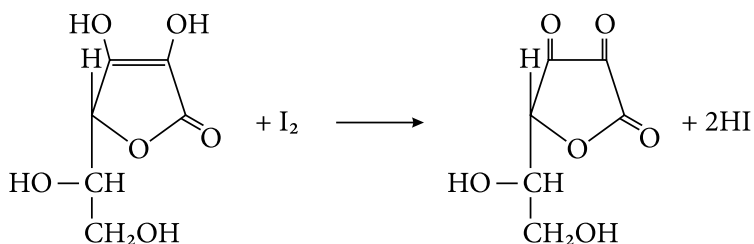


б) Кислота аскорбінова з феруму (II) сульфатом у присутності натрію гідрокарбонату утворює феруму (II) аскорбінат, забарвлений у фіолетовий колір:

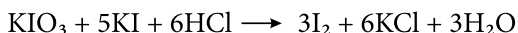
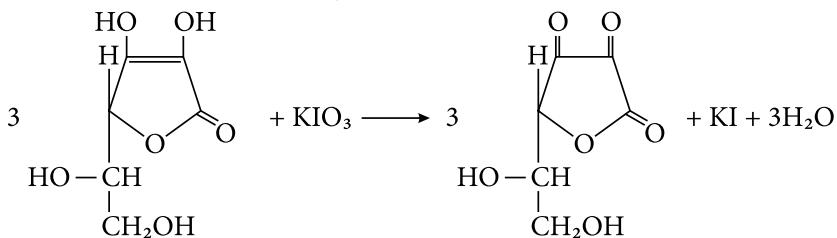


Кількісне визначення.

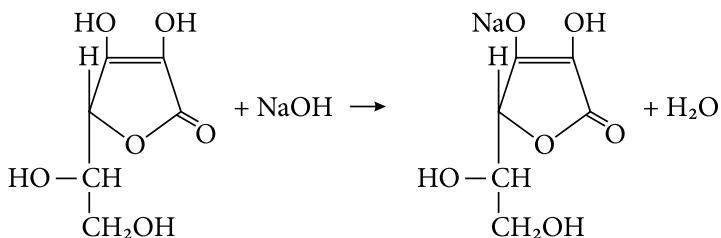
1. Йодометрія в присутності кислоти сульфатної розведеної, пряме титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



2. Йодатометрія, пряме титрування в кислому середовищі в присутності калію йодиду, індикатор – крохмаль, $s = 3$. У момент еквівалентності надлишок розчину калію йодату викликає синє забарвлення розчину:



3. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$:



4. Титрування розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофенляту, $s = 1$. Метод використовують для визначення вмісту кислоти аскорбінової в рослинній сировині.

5. Інші редокс-методи (йодохлорометрія, цериметрія та ін.).

Зберігання. У закупореній тарі із темного скла.

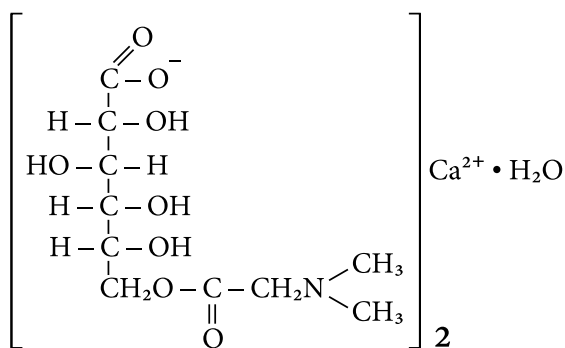
Механізм дії. Основні ефекти кислоти аскорбінової пов'язані з її участю в окисно-відновних реакціях в результаті її перетво-

рення у кислоту дегідроаскорбінову. Цей процес має оборотний характер і супроводжується переносом атомів водню (H^+). Кислота аскорбінова може виступати в ролі донатора H^+ при відновленні субстрату або акцептора H^+ при його окисненні. Завдяки цьому кислота аскорбінова приймає участь в усіх обмінних процесах, що відбуваються в організмі людини.

Застосування. У профілактичних і лікувальних цілях при скорбуті (цинзі), кровотечах різної етіології, інфекційних захворюваннях та інтоксикаціях, захворюваннях печінки та нирок.

Природні джерела: апельсин, грейпфрут, щавель, перець, суниця, ягоди, капуста, картопля, лимон, манго, мандарин, шпинат, чорна смородина, помідор, шипшина. Аскорбінова кислота синтезується в організмі всіх тварин, за винятком людини, мавпи та морської свинки.

Кальцію пангамат
(*Calcii pangamas, вітамін B₁₅*)



кальцієва сіль біс[6-(диметиламіно)ацетат]-D-глюконової кислоти

Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок з характерним запахом. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді і практично нерозчинний в органічних розчинниках.

Ідентифікація.

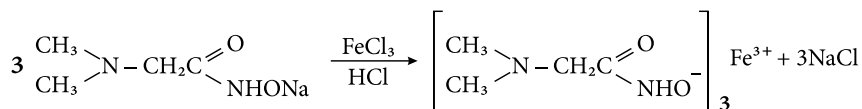
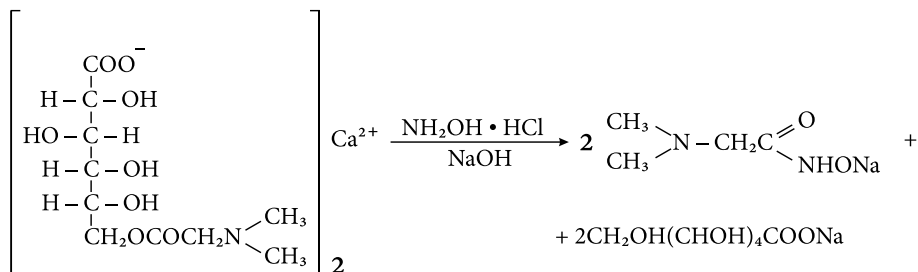
1. Методом ІЧ-спектроскопії.

2. Субстанція дає реакції на кальцій.

3. Залишок кислоти глюконової підтверджують за реакцією з солями феруму (III) за утворенням світло-зеленого забарвлення.

4. При нагріванні розчину субстанції з натрію гідроксидом відчувається запах амінів.

5. Реакція утворення забарвленого феруму (III) гідроксамату (естерна група):



*червоно-буре
забарвлення*

Кількісне визначення. Враховуючи, що субстанція, окрім кальцію пангамату, містить 25% кальцію глюконату й 6 % кальцію хлориду, кількісно визначають вміст:

1) нітрогену – методом ацидиметрії у неводному середовищі (3,6-4,2 %);

2) кальцію – методом комплексонометрії (5,8-7,4 %);

3) хлоридів – методом зворотної аргентометрії за Фольгардом (не більше 2,2 %);

4) суми карбоксильних груп – методом йонообмінної хроматографії (11,0-15,0%).

Зберігання. У сухому місці, у добре закупорених склянках.

Механізм дії. Стимулює клітинний метаболізм. Є джерелом активних метильних груп та іонів кальцію для біосинтетичних процесів. Покращує ліпідний обмін, підвищує засвоєння кисню тканинами, збільшує вміст креатинфосфату в м'язах і глікогену в м'язах і печінці, усуває явища гіпоксії.

бре закупорених склянках.

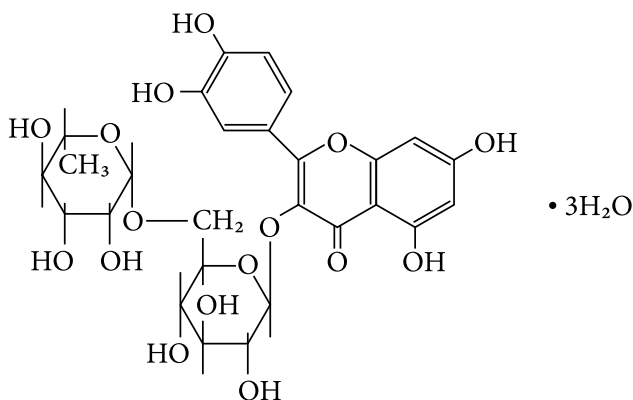
Механізм дії. Всмоктавшись у кишечнику, вітамін В₃ бере участь у синтезі ацетилкоензиму А. Основна функція ацетил-КоА полягає у тому, що він є акцептором і переносником кислотних (ацильних) залишків. Цей кофермент (А-КоА) необхідний для нормального перебігу багатьох обмінних процесів: він бере участь в окисному декарбокسيلюванні кетокислот (наприклад, піровиноградної, α -кетоглутарової), в синтезі лимонної кислоти (включаючись до циклу трикарбонових кислот), кортикостероїдів, ацетилхоліну. За його участю здійснюється синтез жирних кислот, холестерину, статевих гормонів.

Застосування. Для лікування невралгії, екземи, алергії, поліневриту та інших захворювань, пов'язаних з порушенням обмінних процесів, а також при запальних процесах.

3. Вітаміни водорозчинні гетероциклічного ряду

Вітаміни, похідні фенілхроману (біофлавоноїди), належать до вітамінів групи Р. З індивідуальних речовин, які проявляють Р-вітамінну активність, широке застосування в медицині має **рутин**.

Рутин (Rutinum)



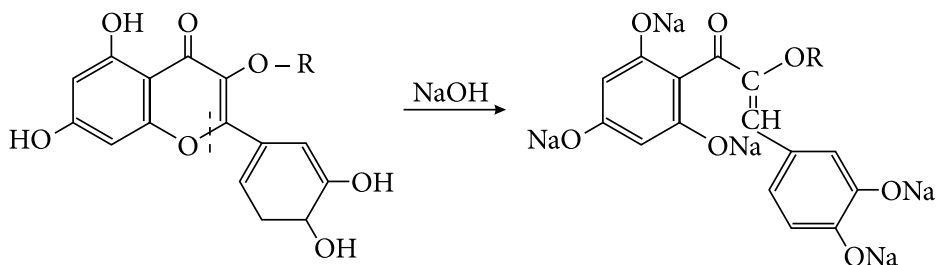
3-Рутинозид кверцетину або 3-рамноглікозил-3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавоп

Властивості. Зеленкувато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у 96% етанолі, важкорозчинний у киплячому етанолі, практично нерозчинний у розчинах кислот, ефірі, хлороформі, ацетоні та бензолі, розчинний у розбавлених розчинах гідроксидів лужних металів.

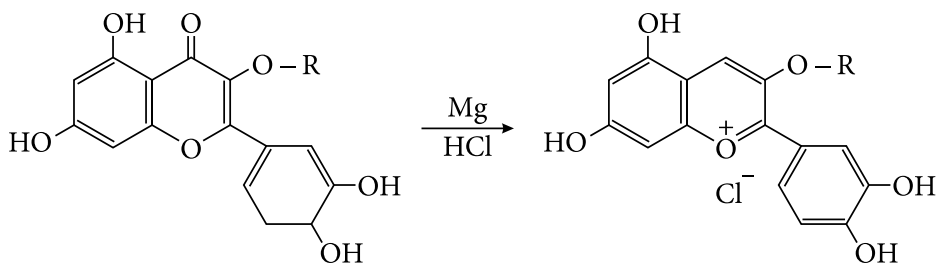
Рутин є глікозидом і при кислотному гідролізі дає аглікон кверцетин і дисахарид – рутинозу, яка складається з глюкози і рамнози.

Ідентифікація.

1. При розчиненні субстанції в розчині натрію гідроксиду з'являється жовто-оранжеве забарвлення. В результаті реакції флавоноїд перетворюється в халкон:



2. Рутин відновлюється у кислому середовищі, при цьому утворюються пірилієві солі, які мають червоне забарвлення. Для проведення цієї реакції до спиртового розчину субстанції додають кислоту хлористоводневу концентровану і магнієвий порошок:



3. Залишок глюкози виявляють після кислотного гідролізу за реакцією з мідно-тарtratним реактивом.

4. Наявність двох максимумів поглинання в УФ-спектрі при 259 і 362,5 нм.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Механізм дії. Полягає у зменшенні ексудації рідкої частини плазми та діapedезу клітинних елементів в патологічній осередок через судинну стінку. Тобто ліквідується одна з надзвичайно важливих стадій розвитку типового запального процесу. Не слід забувати, що рутин також володіє *жовчогінним* та легким *антигіпертензивним* ефектами, що дозволяє нормалізувати функції серцево-судинної і травної систем. Рутин (вітамін Р) сприяє перетворенню аскорбінової кислоти у дегідроаскорбінову та запобігає подальшій трансформації останньої у дикетогулонову кислоту. Тому більшість ефектів рутину опосередковані аскорбіновою кислотою.

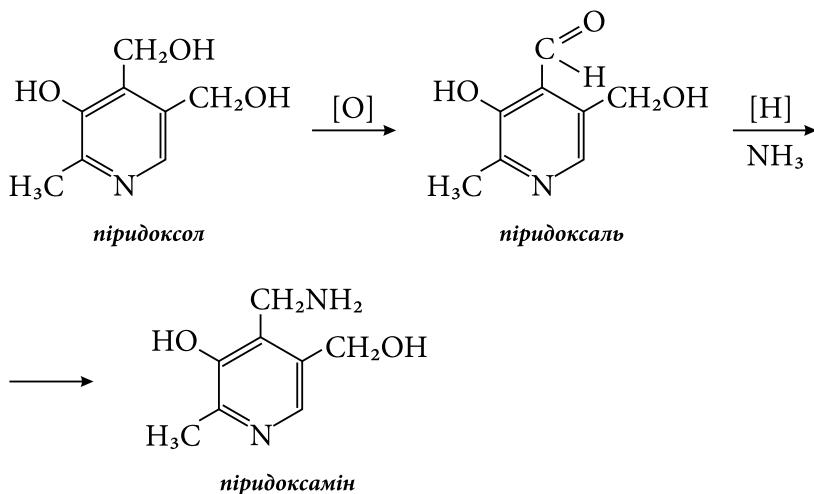
Застосування. Рутин регулює проникність судин, посилює дію кислоти аскорбінової. Використовують його для профілактики і лікування гіпо- та авітамінозу Р, а також для лікування захворювань, пов'язаних із порушенням проникності судин і ураженням капілярів. Випускають рутин у порошок і таблетках. Таблетки, що містять рутин і кислоту аскорбінову, випускають під назвою «Аскорутин».

Похідні піридину

До вітамінів, похідних піридину, належать **нікотинова кислота**, її амід (**вітамін РР**) та **оксиметилпіридинові вітамін** (група B_6).

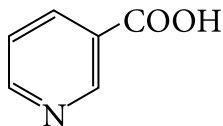
Нікотинова, або β -піридинкарбонова, кислота вперше отримана синтетично Губером у 1867-1870 роках. Її вітамінні властивості виявлено в 1937-1938 роках. У природній сировині зустрічається не сама нікотинова кислота, а нікотинамід, який входить до складу багатьох ферментів. Таким чином, нікотинова кислота є **провітаміном** нікотинаміду.

Вітамін групи B_6 представлені спорідненими речовинами: **піридоксол** (піридоксин), **піридоксаль** і **піридоксамін**, які поспідовно перетворюються одна в одну:



Фармакопейними лікарськими засобами цієї групи вітамінів є **нікотинава кислота**, **нікотинамід** та **піридоксину гідрохлорид**.

Кислота нікотинава (Acidum nicotinicum) (ДФУ) Nicotinic acid*



піридин-3-карбонова кислота

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Розчинна у киплячій воді і киплячому 96 % етанолі, помірно розчинна у воді, практично нерозчинна в ефірі. Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

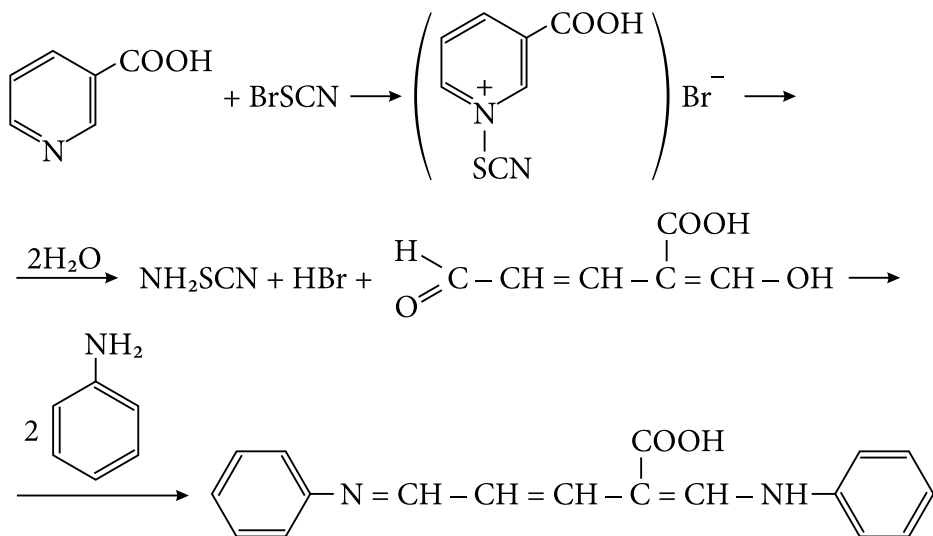
Кислота нікотинава є амотерною сполукою: основні властивості зумовлені нітрогеном піридину, а кислотні - карбоксильною групою.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури

плавлення, ІЧ-спектроскопія.

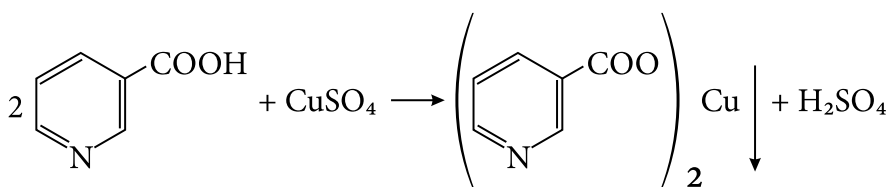
2. Субстанція при взаємодії з розчином тіоціаноброміду і подальшому додаванні розчину аніліну утворює жовте забарвлення:



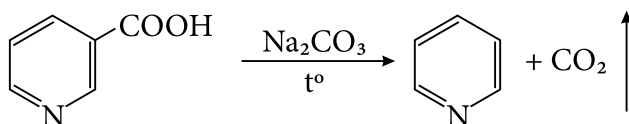
3. Нефармакопейні реакції:

а) реакція на піридиновий цикл з 2,4-динітрохлорбензолом.

б) утворення купруму (II) нікотинату синього кольору:

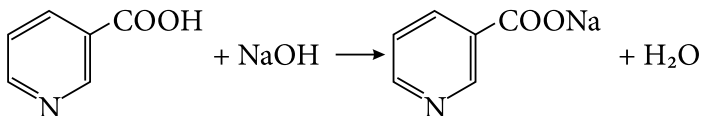


в) при нагріванні речовини з безводним натрію карбонатом виникає запах піридину:

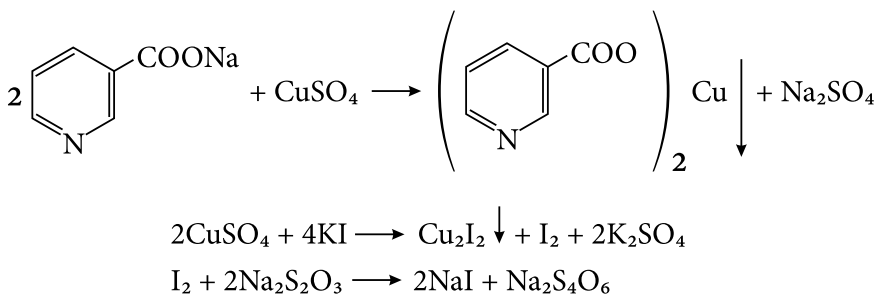


Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор фенолфталеїн, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ):



2. У розчинах для ін'єкцій кількісний вміст кислоти нікотинової визначають купрійодометричним методом після нейтралізації розчином натрію гідроксиду. Купруму нікотинат відфільтровують, у фільтраті надлишок купруму сульфату визначають йодометрично, індикатор – крохмаль, $s = 2$:



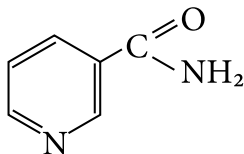
Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Механізм дії. Нікотинова кислота виконує роль коферментів у реакціях, які контролюють ключові ланки процесів тканинного дихання і всіх видів обміну речовин, тобто бере участь у процесі біологічного окиснення, окисно-відновних реакціях.

Застосування. Протипелагричний засіб. Кислота нікотинова має судинорозширювальну та гіпохолестеринемічну дію, тому її призначають при захворюваннях печінки, спазмах судин кінцівок, нирок, мозку, при інфекційних захворюваннях. Викликає побічну дію: почервоніння обличчя, відчуття приливу крові до голови.

Нікотинамід (Nicotinamidum) (ДФУ)
Nicotinamide*



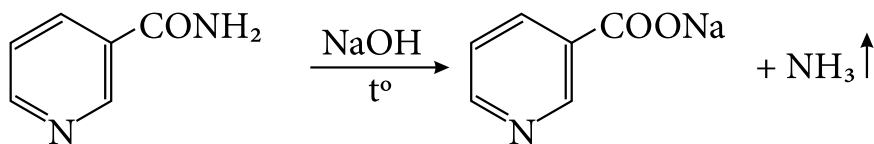
Піридин-3-карбоксамід

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді та етанолі. Нікотинамід має основні властивості.

Ідентифікація:

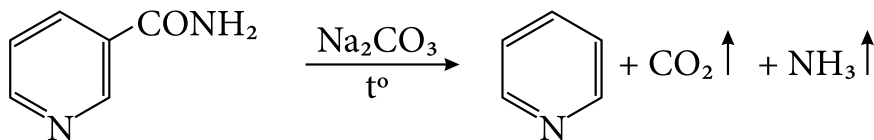
1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія.

2. Виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду:



3. Реакція утворення основи Шиффа при взаємодії із тіоціанбромідним реактивом і аніліном (див. кислоти нікотинову).

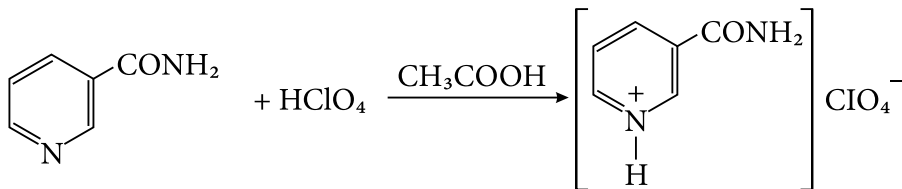
4. Нефармакопейна реакція. Нікотинамід розкладається при нагріванні з кристалічним натрію карбонатом – з'являється запах піридину:



Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі у суміші кислоти оцтової безводної та оцтового ангідриду, інди-

катор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ):

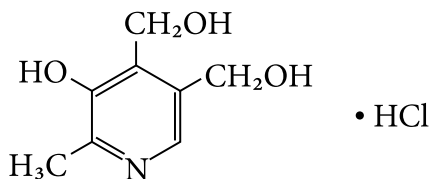


Зберігання. У щільно закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Механізм дії. Бере участь в енергозабезпеченні клітин і в знешкодженні шляхом окиснення природних та чужорідних речовин (монооксигеназний ланцюг окиснення).

Застосування. Аналогічно кислоті нікотиновій, але він не викликає таких побічних реакцій.

Піридоксину гідрохлорид (Pyridoxini hydrochloridum) (ДФУ)

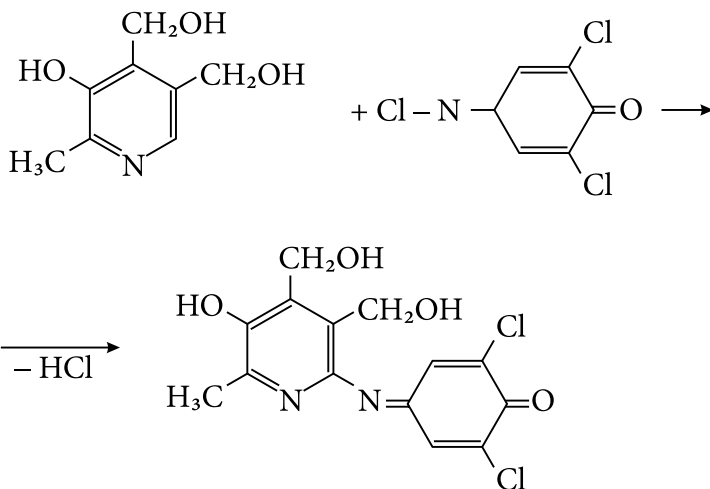


3,4-ди(гідроксиметил)-5-гідрокси-6-метилпіридину гідрохлорид

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у 96 % етанолі. Плавиться при температурі близько 205 °С із розкладанням.

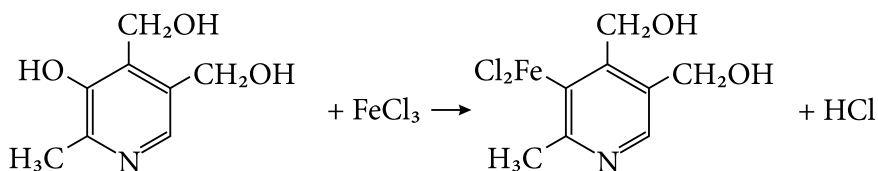
Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія (як проявник використовують 2,6-дихлорхінонхлорід):

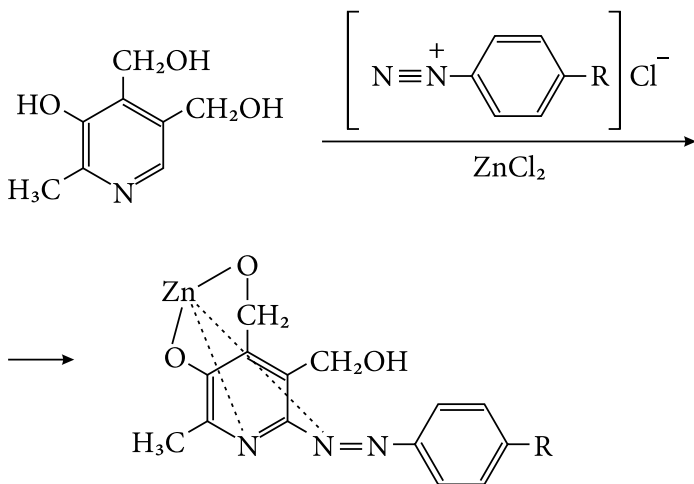


2. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

3. Нефармакопейні реакції: а) при взаємодії з розчином феруму (III) хлориду утворюється червоне забарвлення, яке зникає при додаванні кислоти сульфатної (реакція на фенольний гідроксил):

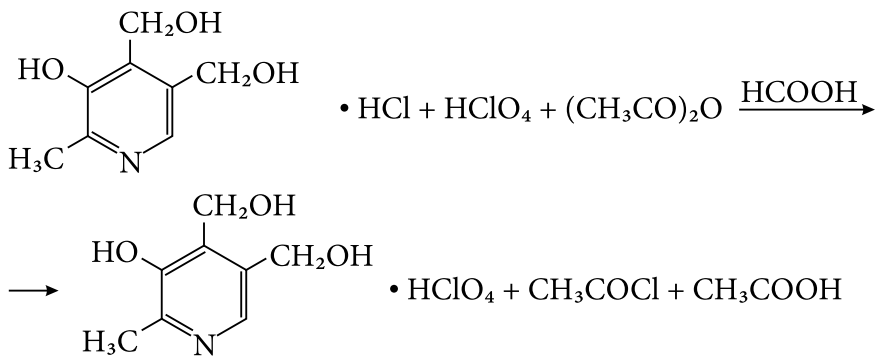


б) піридоксин вступає в реакцію азосполучення із солями діазонію. Утворені азобарвники дають забарвлені комплекси із солями важких металів, зокрема цинку:

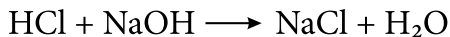


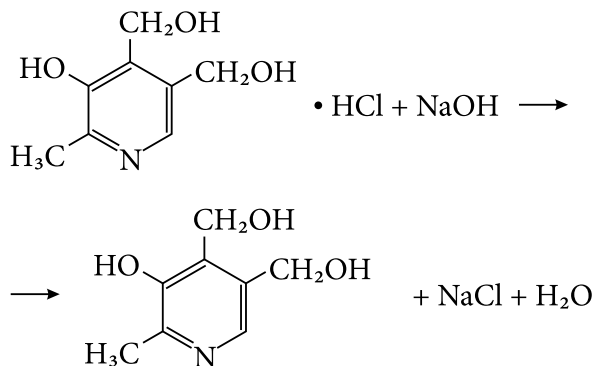
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної та оцтового ангідриду потенціометрично, $s=1$. Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ, додаток):

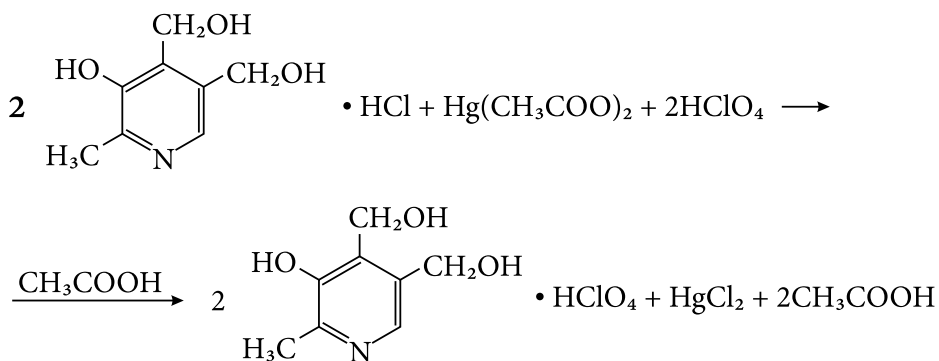


2. Алкаліметрія, пряме титрування у суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої і 96 % етанолу потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування:





3. Ацидиметрія в неводному середовищі у присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у прохолодному місці.

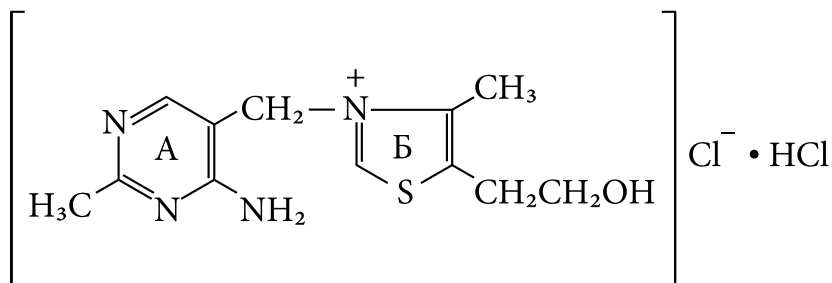
Механізм дії. Бере участь у багатьох процесах азотистого обміну: трансамінування, декарбоксілювання амінокислот, перетворення триптофану та інших кислот. Піридоксальфосфат бере участь також в обміні глютамінової кислоти, ГАМК, серотоніну, діоксифенілаланіну, в обміні жирів (сприяє переходу лінолевої кислоти в арахідонову кислоту, яка знижує вміст холестерину та жирів у сироватці крові).

Застосування. При різноманітних формах паркінсонізму, хореї, гострих і хронічних гепатитах. Вважається, що потреба

організму людини в цьому вітаміні становить приблизно 2 мг в день. Вітамін В₆ досить поширений в продуктах як тваринного, так і рослинного походження. Особливо багаті ним рисові висівки, а також зародки пшениці, боби, дріжджі, а з тваринних продуктів – нирки, печінка і м'ясо. Вітамін В₆ в організмі людини частково виробляється в кишківнику мікрофлорою.

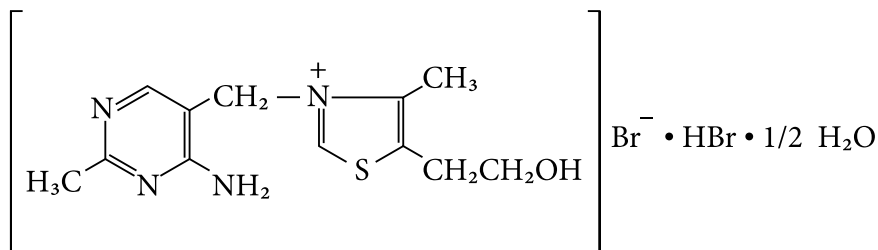
Похідні піримідину і тіазолу

Молекула піримідино-тіазолових вітамінів (вітамінів В₁ – тіамінів) складається з двох гетероциклів – **піримідину** (А) і **тіазолу** (Б), з'єднаних між собою метиленою групою:



У медичній практиці використовуються тіаміну гідробромід, тіаміну гідрохлорид, дифосфорного естеру тіаміну гідрохлорид (кокарбоксилаза).

Тіаміну гідробромід (Thiamini hydrobromidum) (ДФУ) Thiamine hydrobromide*



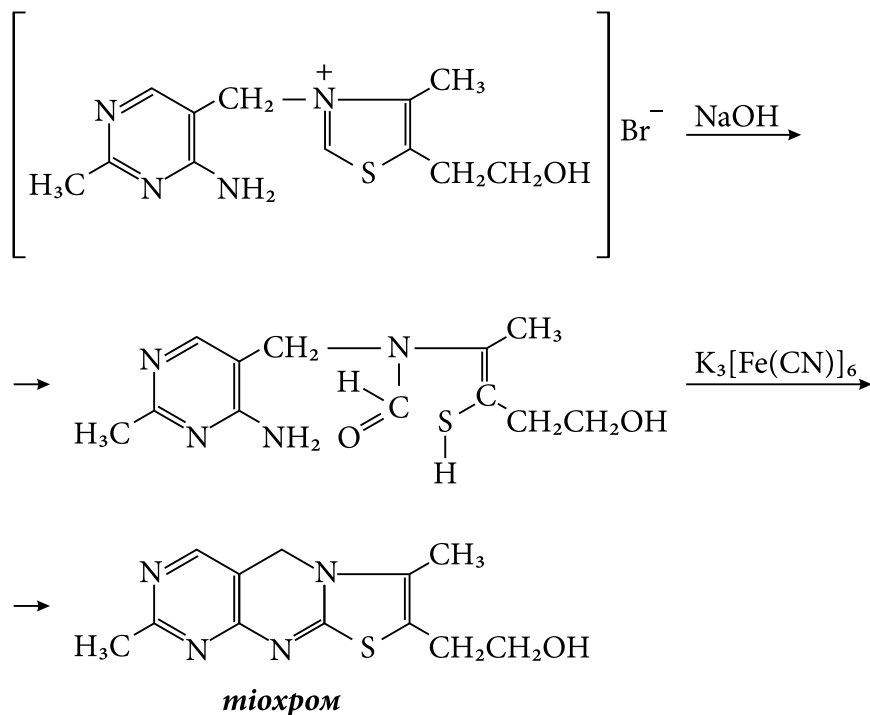
3-[(4-Аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксіетил)- 4-метилтіазолу броміду гідробромід

Властивості. Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору зі специфічним запахом. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у 96% етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Методом ІЧ-спектроскопії.

2. Окиснюється калію феріціанідом у лужному середовищі з утворенням тіохрому, який екстрагують ізоаміловим або бутиловим спиртом, - спиртовий шар дає блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:

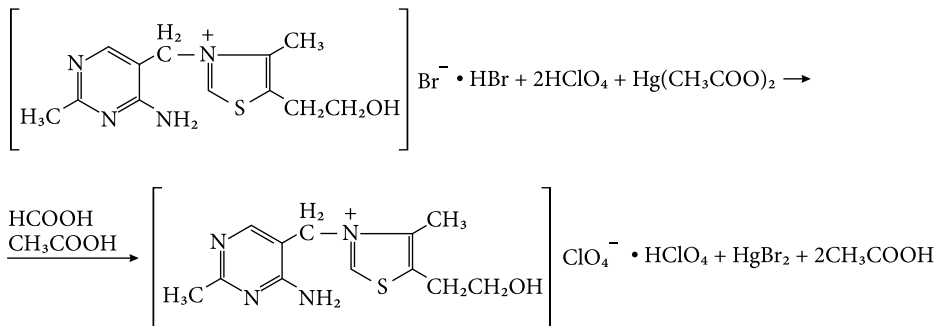


Реакцію окиснення повторюють в присутності натрію сульфїту і в більш лужному середовищі – флуоресценція не спостерігається.

3. Субстанція дає характерні реакції на бромїди.

Кількісне визначення.

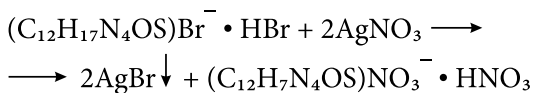
1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату потенціометрично, $s = \frac{1}{2}$ (ДФУ):



2. Гравіметрія після осадження лікарської речовини кремневольфрамовою кислотою. Склад осаду: $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{OS}$. Маса осаду, помножена на 0,25 (гравіметричний фактор), відповідає кількості тіаміну гідроброміду.

3. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій або фенолфталеїн, $s = 1$.

4. Аргентометрія за методом Фаянса, індикатор – бромфеноловий синій, $s = 1/2$:



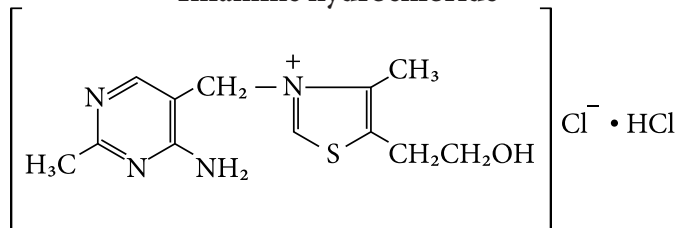
Зберігання. У герметично закритій тарі, що оберігає від дії світла. Не допускається контакт з металами, щоб запобігти відновленню до дигідротіаміну.

Механізм дії. В організмі у результаті процесів фосфорилювання перетворюється на кокарбоксілазу, яка є коферментом багатьох ферментативних реакцій. Препарат відновлює дефіцит вітаміну B_1 , який відіграє важливу роль в обміні речовин і нервово-рефлекторній регуляції.

Застосування. Призначають при різноманітних захворюваннях, особливо пов'язаних з порушенням функції нервової системи.

Тіаміну гідрохлорид (Thiamini hydrochloridum) (ДФУ)

Thiamine hydrochloride*



3-[(4-Аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксіетил)- 4-метилтіа-
золу хлориду гідрохлорид

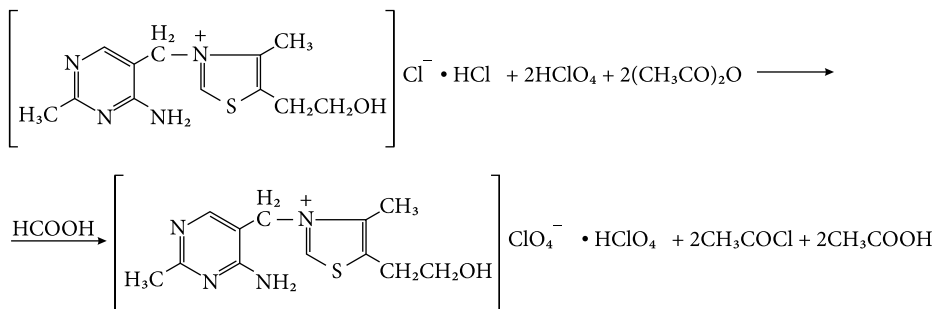
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді, розчинний у гліцерині, малорозчинний у 96 % етанолі.

Ідентифікація.

1. Методом ІЧ-спектроскопії.
2. Утворення тіохрому аналогічно тіаміну броміду.
3. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної та оцтового ангідриду потенціометрично, $s = 1/2$ (ДФУ, доповнення):



2. Алкаліметрія у суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої та 96% етанолу потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування, $s=1/2$.

Можуть бути використані також інші методи кількісного ви-

значення гідрохлоридів органічних основ.

Зберігання. Аналогічно тіаміну броміду.

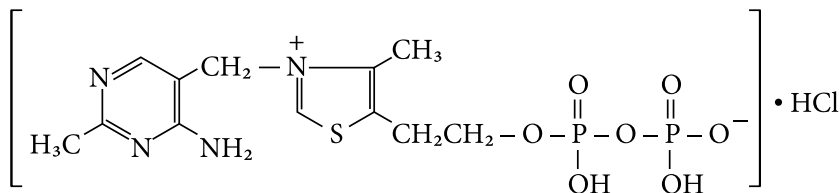
Механізм дії. Тіаміну хлорид є коферментом декарбоксилаз, які беруть участь в окислювальному декарбоксилюванні кетокислот (піровиноградної, кетоглутарової), а також ферменту пентозофосфатного способу розпаду глюкози – транскеталази.

У процесі метаболізму вуглеводів, що каталізує тіамін, утворюється велика кількість аденозину і АТФ. Аденозин є ендогенним коронародилататором і створює умови для поліпшення трофіки в міокарді. Внаслідок цього збільшується забезпечення міокарда енергією, що призводить до підсилення скорочувальної функції міокарда, а через кардіотрофічну дію вітаміну В₁ розвивається кардіотонічна дія.

Нейротропна дія тіаміну пов'язана з його участю у вуглеводному обміні. Завдяки збільшенню вмісту АТФ у ЦНС зменшується час виникнення умовних рефлексів. При пошкодженні периферичних нервових стовбурів тіаміну хлорид нормалізує вуглеводний обмін, зменшує кількість недоокиснених продуктів, внаслідок чого зменшується больовий синдром і відновлюються функції нервів.

Застосування. Призначають при різноманітних захворюваннях, особливо пов'язаних із порушенням функції нервової системи.

Кокарбоксилаза (Cocarboxylasum)



дифосфорний естер тіаміну гідрохлорид

Застосування. Кокарбоксилаза регулює вуглеводний обмін в організмі. Призначають її при аритмії, недостатності коронар-

ного кровообігу та інших серцево-судинних захворюваннях.

Добова потреба – 2-3 мг, при фізичній роботі, у дітей, у вагітних, в період грудного годування потреба у вітаміні зростає до 5-6 мг на добу.

У природі вітамін В₁ широко розповсюджений. Він міститься в дріжджах, зернових і бобових рослинах, особливо в зародках рису, пшениці, гречки, жита, у нирках, серці, молоці, яєчному жовтку.

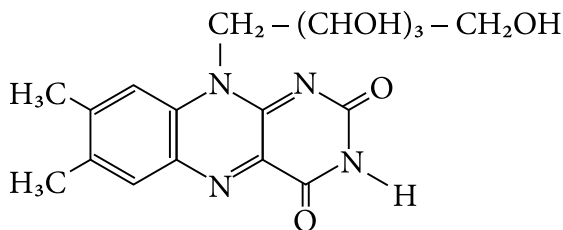
Похідні ізоалоксазину

Уперше ізоалоксазинові вітаміни (вітамін В₂) було виділено з молочної сироватки. Назва вітаміну В₂ «рибофлавін» походить від того, що він містить залишок багатоатомного спирту - рибози, а його розчини мають жовтий колір (лат. flavus – жовтий).

Рибофлавін міститься в сироватці молока, печінці, нирках, пекарських і пивних дріжджах; у злаках – пшоні, ячмені; у овочах – шпинаті і томатах.

Рибофлавін (Riboflavinum) (ДФУ)

Riboflavine*



7,8-Диметил-10-(D-1-рибітил)-ізоалоксазин

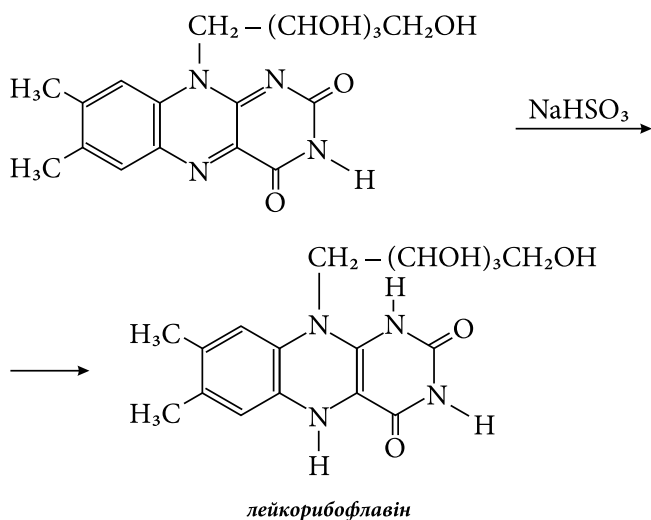
Властивості. Кристалічний порошок жовтого або оранжево-жовтого кольору. Дуже мало розчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % етанолі. (Субстанція легше розчиняється в розчині 9 г/л натрію хлориду, ніж у воді). Розчини розкладаються під дією світла, особливо в присутності луку. Виявляє поліморфізм.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: визначення питомого обер-
тання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Розчин субстанції у проникаючому світлі має блідо-зелену-
вато-жовте забарвлення, у відбитому світлі – інтенсивну жовту-
вато-зелену флуоресценцію, що зникає при додаванні розчинів
мінеральних кислот або гідроксидів лужних металів (ДФУ).

При додаванні натрію гідросульфїту зникає і флуоресценція,
і забарвлення розчину:



3. Нефармакопейні реакції: а) при додаванні до рибофлаві-
ну кислоти сульфатної концентрованої з'являється червоне за-
барвлення, яке переходить в жовте від додавання води.

б) з розчином аргентуму нітрату утворює оранжево-червоне
забарвлення (наявність імідної групи).

Кількісне визначення.

1. Спектрофотометрія (ДФУ).
2. Фотоколориметрія.
3. Флюориметрія.
4. Алкаліметрія після окиснення калію періодатом.
5. Алкаліметрія за замісником після взаємодії з розчином ар-
гентуму нітрату, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

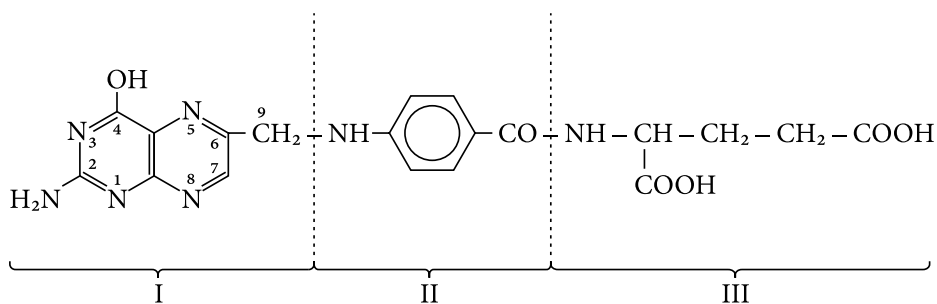
Механізм дії. Основою біологічної дії вітаміну B_2 є участь

його похідних (головним чином ФМН та ФАД) в окисно-відновних реакціях у складі флавінових ферментів. Таким чином, рибофлавін (у вигляді коферментів) необхідний для забезпечення процесів енергоутворення, утворення нейромедіаторів та їх інактивації; для нормального кровотворення, оскільки сприяє синтезу еритропоєтину, глобіну, збереженню тетрагідрофолієвої кислоти; для забезпечення фагоцитувальної активності нейтрофільних гранулоцитів, підтримання білкового, вуглеводного та ліпідного гомеостазу; для обміну вітамінів В₆ і В₃, холіну, фенілаланіну та ін. Біологічна роль рибофлавіну реалізується також у функціонуванні зорового пурпуру, очевидно, завдяки захисту сітківки від пошкоджувальної дії УФ-випромінювання.

Застосування. При авітамінозах, різноманітних захворюваннях очей, дерматитах, променевої хворобі.

Похідні птерину

Кислота фолієва (Acidum folicum)



(2S)-2-[[[4-[[[(2-Аміно-4-гідроксиптеридин-6-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно] пентандіова кислота

Властивості. Кристалічний порошок жовтого або оранжевого кольору. Практично нерозчинний у воді та більшості органічних розчинників. Розчиняється в розведених кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів. Розкладається під дією світла, гігроскопічний. Молекула кислоти фолієвої складається

з трьох основних частин: 2-аміно-4-гідроксиптеридину (птерин), *p*-амінобензойної кислоти і зв'язаного з нею залишку глютамінної кислоти.

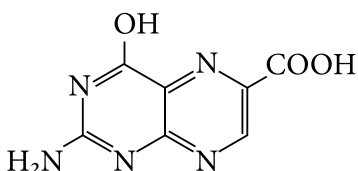
Кислота фолієва є амфотерною сполукою: основні властивості зумовлені нітрогенами птеридину, кислотні – карбоксильними групами та гідроксилом у положенні 4.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: визначення питомого обер-тання, рідинна хроматографія, тонкошарова хроматографія.

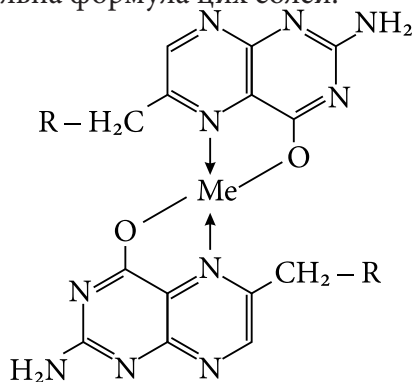
2. Нефармакопейні реакції:

а) реакція окиснення під дією калію перманганату з утворенням птеридин-6-карбонової кислоти (2-аміно-4-гідрокси-6-птеридинкарбонова кислота), що має блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:



б) визначення УФ-спектральних характеристик фолієвої кислоти.

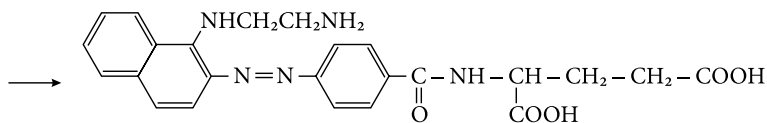
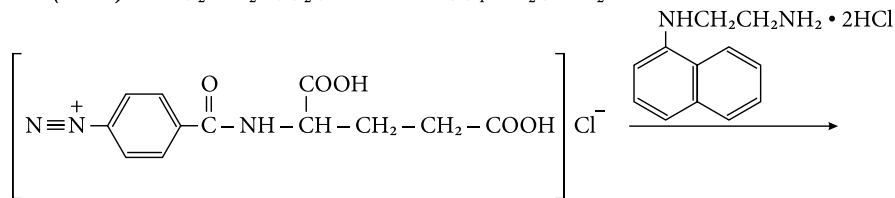
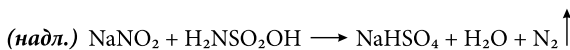
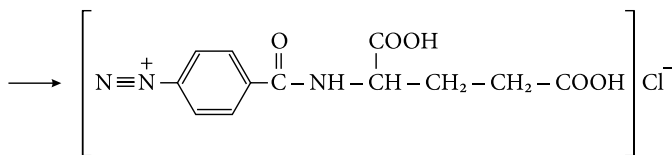
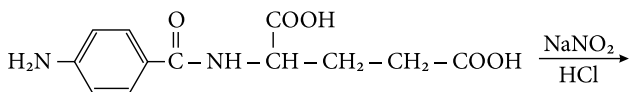
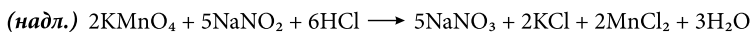
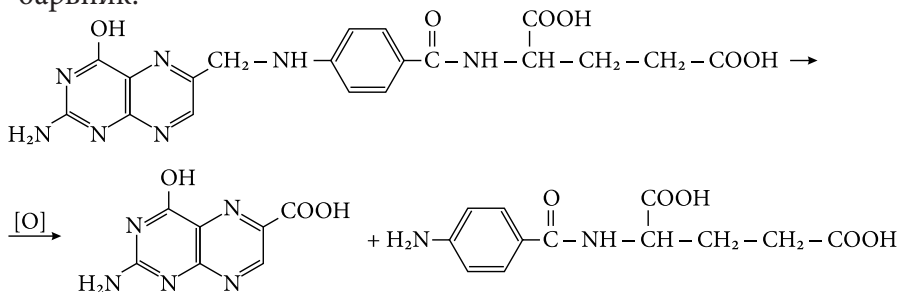
в) завдяки кислотним властивостям кислота фолієва з солями важких металів утворює нерозчинні забарвлені комплекси; із купруму (II) сульфатом – зелений осад, з кобальту (II) нітратом – темно-жовтий осад, з феруму (III) хлоридом – червоно-жовтий. Загальна формула цих солей:



Кількісне визначення.

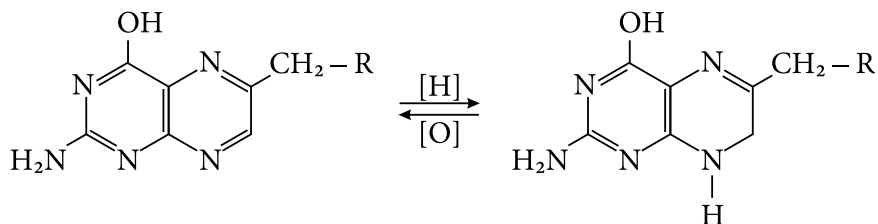
1. Методом рідинної хроматографії (ДФУ).

2. Фотоколориметричний і полярографічний методи. В основі методики фотоколориметричного визначення лежить окиснення кислоти фолієвої калію перманганатом з утворенням *n*-амінобензоїлглутамінової кислоти, її діазотування та азосполучення з *N*-(1-нафтил)-етилендіаміну дигідрохлоридом. У результаті утворюється забарвлений у фіолетовий колір азобарвник:



У полярографічному методі кількісного визначення кислоти

фолієвої використовують її здатність відновлюватися в середовищі натрію карбонату до 7,8-дигідрофолієвої кислоти:



7,8-Дигідрофолієва кислота легко окиснюється до фолієвої навіть киснем повітря, тому полярографічну чарунку постійно продувають азотом.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

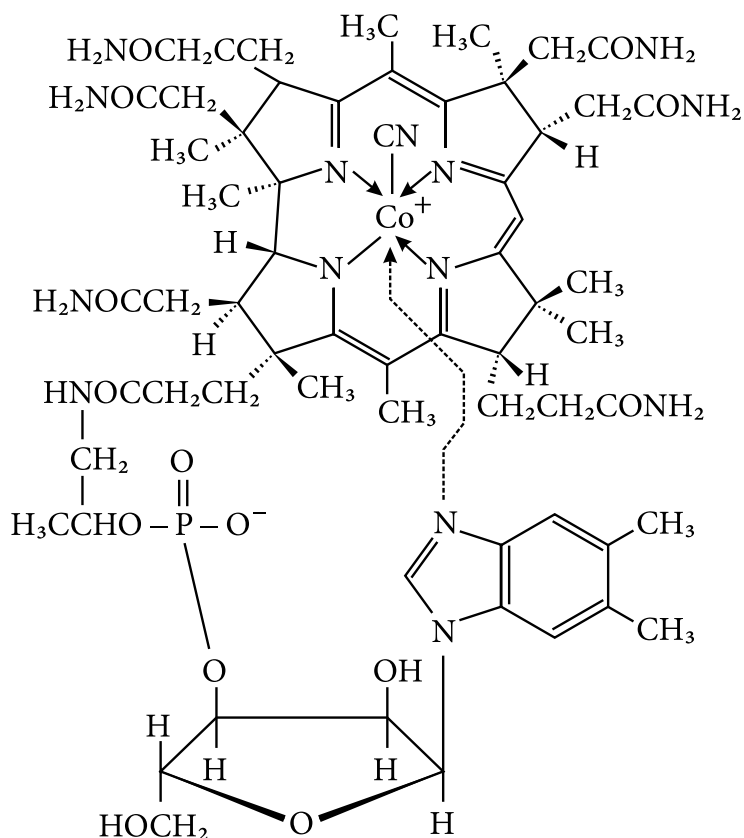
Механізм дії. Фолієва кислота відіграє виняткову роль у біосинтезі нуклеїнових кислот і процесах поділу клітин.

Застосування. Для посилення еритропоезу, при деяких видах анемій, у тому числі при анеміях і лейкопеніях, викликаних ліками та іонізуючою радіацією.

Природні джерела вітаміну B_c : свіжі овочі (боби, шпинат, томати і ін.) банани, пивні дріжджі, спаржа, цитрусові, а також печінка й нирки тварин. В організмі людини, крім того, вітамін B_c утворюється мікрофлорою кишківника.

Похідні корину

Ціанокобаламін (Cyanocobalaminum)



Властивості. Кристалічний порошок темно-червоного кольору, без запаху, гігроскопічний. Важкорозчинний у воді, розчинний у 96% етанолі, практично нерозчинний в ефірі, хлороформі, ацетоні.

Ідентифікація.

1. Визначення УФ-спектральних характеристик.
2. Йони кобальту визначають після мінералізації шляхом сплавлення з калію гідросульфатом за взаємодією з натрію 1-нітросо-2-нафтол-3,6- дисульфонатом – з'являється червоне забарвлення.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, в асептичних умовах, у захищеному від світла місці.

Механізм дії. Ціанокобаламін бере участь у відновленні дисульфідних груп у сульфгідрильні, активуючи тіолові ферменти. Бере участь у синтезі метильних груп, глутатіону, метіоніну, холіну, нуклеїнових кислот.

Застосування. При зляккісному недокрів'ї, різноманітних видах анемії, захворюваннях печінки, нервової системи, захворюваннях шкіри та ін.

4. Вітаміни жиророзчинні.

До вітамінів аліциклічного ряду належать **ретиноли** (вітаміни групи А) і **кальцифероли** (вітаміни групи D). В основі молекули ретинолу лежить *триметилциклогексеновий* цикл, зв'язаний з тетраєновим спряженим ланцюгом, який закінчується гідроксильною або альдегідною групою.

Ретинол отримано з печінки риб у 1909 році. В 1928 р. Ейлер установив, що в деяких рослинах існують речовини, які мають провітамінну активність, тобто є попередниками вітамінів. Провітамінами вітаміну А є α -, β - і γ -каротини.

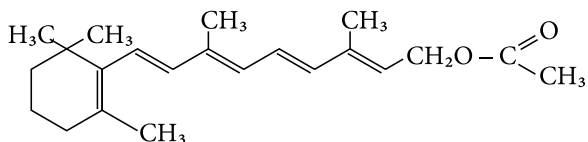
До вітамінів групи D, які називають кальциферолами, або антирахітичними, належать похідні *циклогексанолетиленгідриндану*.

Дотепер відкрито кілька вітамінів групи D, схожих за хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями і фармакологічною дією. Практичне використання мають вітамін D₂ (ергокальциферол) і вітамін D₃ (холекальциферол).

Містяться вітаміни D₂ і D₃ в яєчному жовтку, ікрі, вершковому маслі, молоці. Значна їх кількість супроводжує ретинол у печінці й жировій тканині риб і морських тварин.

У медицині застосовують ретинолу ацетат і ергокальциферол.

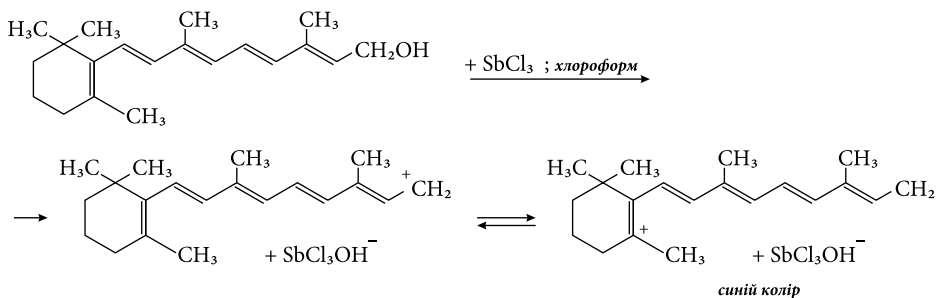
Ретинолу ацетат (Retinoli acetas)
Axerophtholum aceticum*



*Транс-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-іл-6)нонатетра-
ен-7,9,11,13-олу-15 ацетат*

Властивості. Білі або блідо-жовті кристали зі слабким запахом. Надзвичайно нестійкі під дією кисню повітря та світла. Практично нерозчинні у воді, розчинні у 96% етанолі, хлороформі, ефірі та оліях.

Ідентифікація. Кольорова реакція зі стибію (III) хлоридом у хлороформному середовищі – виникає синє забарвлення:



Кількісне визначення. УФ-спектрофотометричним методом.

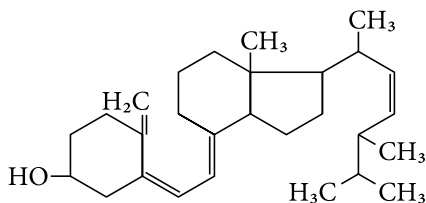
Зберігання. У зв'язку з тим, що субстанція легко окиснюється, зберігають її в запаяних у потоці азоту ампулах, які оберігають від дії світла, при температурі не вище +5°C. Олійні розчини ретинолу ацетату зберігають у заповнених доверху, добре закупорених склянках із темного скла при температурі не вище +10°C.

Механізм дії. Ретиналь бере участь у побудові зорового пурпуру. Він сполучається зі специфічним білком сітківки – опсином, утворюючи родопсин. Під впливом енергії світла родопсин розщеплюється, утворюючи люміродопсин і метародопсин. Останній приєднує воду і розпадається на початкові компоненти:

ретиаль і опсин. Енергія, що виділяється при розщепленні родопсину, збуджує рецептори зорового нерва. Ретинол також сприяє закріпленню глікогену в м'язях, серці та печінці, стимулює перетворення пірувату і регулює обмін фосфоліпідів.

Застосування. При А-авітамінозі, захворюваннях і ураженнях шкіри, захворюваннях очей. Призначають ретинолу ацетат у вигляді драже, гранул, олійних розчинів внутрішньо, внутрішньом'язово і місцево. Під час лікування необхідно враховувати можливість виникнення гіпервітамінозів.

Ергокальциферол (Ergocalciferolum) (ДФУ)



(5Z,7E,22E)-9,10-Секоергоста-5,7,10(19),22-тетраєн-3β-ол

Отримання. Хімічна будова вітаміну D₂ близька до стероїдів. Його отримують опроміненням ультрафіолетовим світлом ергостерину, який екстрагують з дріжджів.

Властивості. Кристалічний порошок білого або злегка жовтуватого кольору чи білі або майже білі кристали. Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у 96% етанолі, розчинний у жирних оліях. Чутливий до впливу повітря, тепла та світла. Розчини в легких розчинниках нестабільні та мають бути використані відразу після приготування. У розчинах можлива залежна від температури і часу оборотна ізомеризація у пре-ергокальциферол. Активність субстанції зумовлена обома компонентами.

Розчин ергокальциферолу в олії – це прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору.

Ідентифікація.

1. Методом ІЧ-спектроскопії.
2. При взаємодії з розчином стибію (III) хлориду в присутно-

сті ацетилхлориду утворюється оранжево-рожеве забарвлення. Ця реакція використовується також при визначенні домішок методом тонкошарової хроматографії та кількісного вмісту методом фотокolorиметрії.

Кількісне визначення. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ).

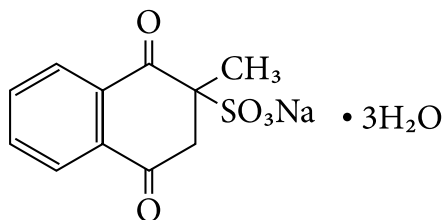
Зберігання. Ергокальциферол зберігають у повітронепроникному контейнері, під азотом, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 до 8°C. Вміст відкритого контейнера має бути використаний відразу. Лікарські форми ергокальциферолу зберігають у герметично закупорених, доверху заповнених склянках із темного скла, тому що він легко окиснюється киснем повітря, під дією світла поступово розкладається з утворенням токсичних продуктів.

Механізм дії. Ергокальциферол призводить до зниження концентрації кальцію в крові, що викликає гіперпродукцію паратиреоїдину, який знижує реабсорбцію фосфату і амінокислот у ниркових каналцях, забезпечує перенос кальцію з просвіту кишок у плазму, а з плазми – в кісткову тканину. Вітамін D₂ нормалізує утворення лимонної кислоти.

Застосування. У медичній практиці використовують спиртовий (0,5%-ний) і олійний (0,125%-ний) розчини вітаміну D₂ для профілактики і лікування рахіту, а також при кісткових захворюваннях, пов'язаних з порушенням кальцієвого обміну. Вітаміни групи D – ефективний засіб для лікування всіх форм вовчанки та інших захворювань шкіри.

До вітамінів ароматичного ряду належать похідні 2-метил-1,4-нафтохінону (вітаміни групи К). Вони мають антигеморагічну дію і беруть участь в утворенні протромбіну. У медичній практиці використовується синтетичний аналог вітамінів групи К – вікасол.

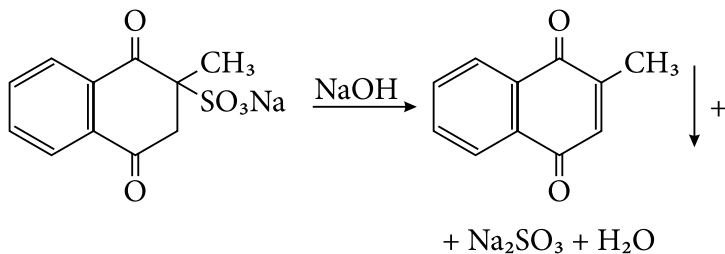
Вікасол (Vikasolum)



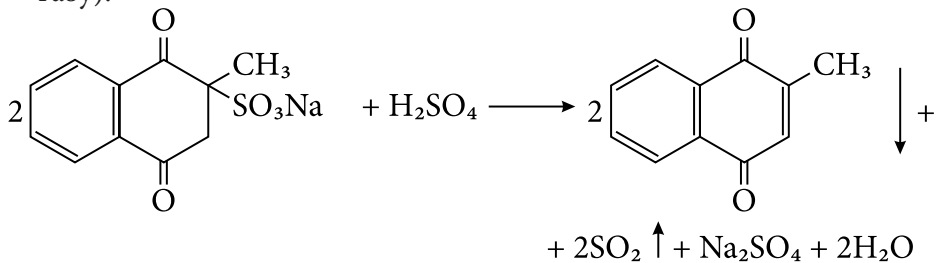
Натрію 2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонат тригідрат

Ідентифікація.

1. При взаємодії з розчином натрію гідроксиду випадає осад 2-метил-1,4-нафтохінону, який екстрагують хлороформом, очищують від домішок і визначають температуру плавлення (104-107°C):



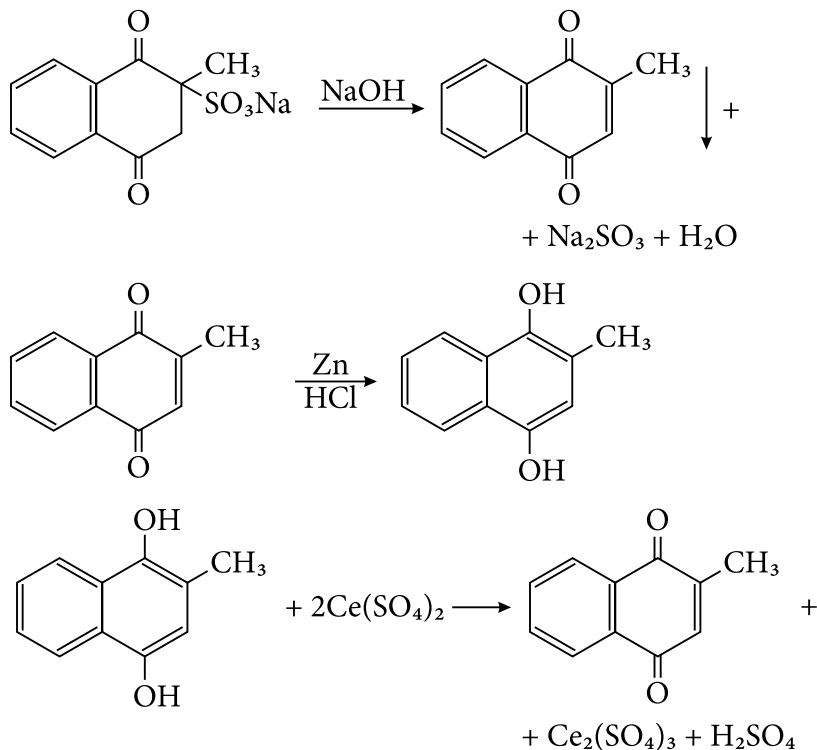
2. При взаємодії вікасолу з кислотою сульфатною концентрованою відчувається запах сульфуру (IV) оксиду (сірчастого газу):



3. Субстанція дає реакції на натрій.

Кількісне визначення. Цериметрія, пряме титрування, інди-

катор – *o*-фенантролін, $s = 1/2$. Взаємодією з натрію гідроксидом осаджують 2-метил-1,4-нафтохінон, який екстрагують хлороформом. Після видалення хлороформу його відновлюють у кислому середовищі до 2-метил-1,4-дигідроксинафталіну, який потім титрують розчином церію(IV) сульфату до появи зеленого забарвлення:



Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Механізм дії. Стимулює синтез протромбіну і проконвертину, посилює синтез II, VII, IX, X чинників згортання і як наслідок підвищує згортання крові. Має гемостатичні властивості, оскільки дефіцит вітаміну К призводить до підвищеної кровоточивості.

Застосування. Для підвищення зсідання крові при різноманітних кровотечах як антигеморагічний засіб.

Вітамін К є жиророзчинним вітаміном, що запасається в невеликих кількостях у печінці, він руйнується на світлі й у луж-

них розчинах.

Активність вітаміну К знижується під дією радіації й Х-променів, при заморожуванні.

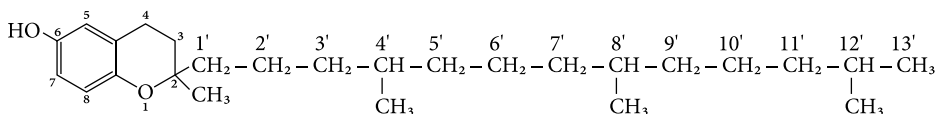
Похідні хроману

Похідні хроману (вітаміни групи Е – **токофероли**), містяться в оліях (кукурудзяній, бавовниковій, льняній, арахісовій, обліпиховій та ін.), а також у зелених частинах рослин, особливо в молодих паростках злаків. Вони також є в невеликій кількості у молоці, вершковому маслі, яєчних жовтках, м'ясі, жирах.

Джерело отримання токоферолів – олія зародків пшениці або кукурудзи.

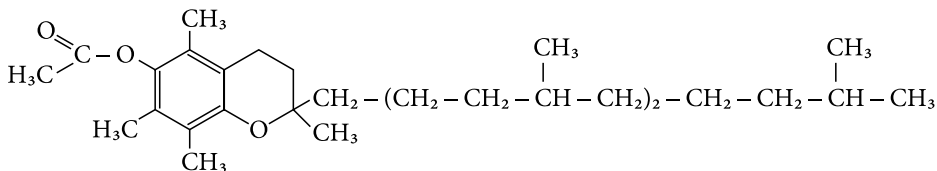
У промисловості вітамін Е добувають із природних джерел або в результаті синтезу.

В основі будови вітамінів групи Е лежить молекула токолу – 6-гідрокси-2-метил-2(4',8',12'-триметилтридецил)-хроману:



Відрізняються токофероли кількістю метильних груп у ядрі хроману; існує сім природних вітамінів групи Е. Найбільш активний – α-токоферол. У медичній практиці застосовують токоферолу ацетат.

Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetat)



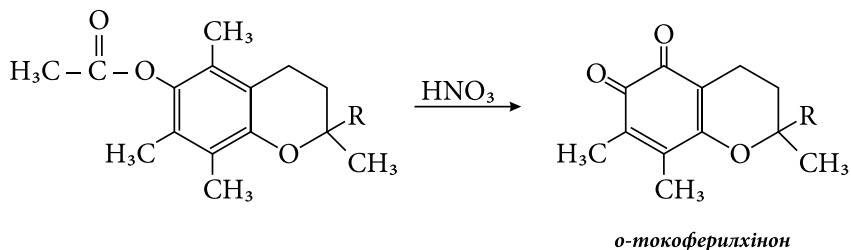
(±)-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

Властивості. Світло-жовта, прозора, густа, масляниста рі-

дина зі слабким запахом. Практично нерозчинна у воді, розчинна у 96% етанолі та дуже легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі та оліях. Під дією світла токоферолу ацетат окиснюється і темніє.

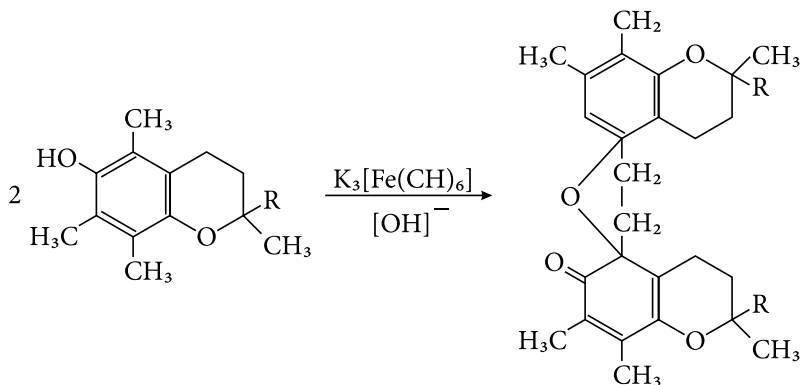
Ідентифікація.

1. Окиснення димлячою нітратною кислотою, при нагріванні на водяному нагрівнику – з'являється червоно-оранжеве забарвлення (*o*-токоферилхінон):

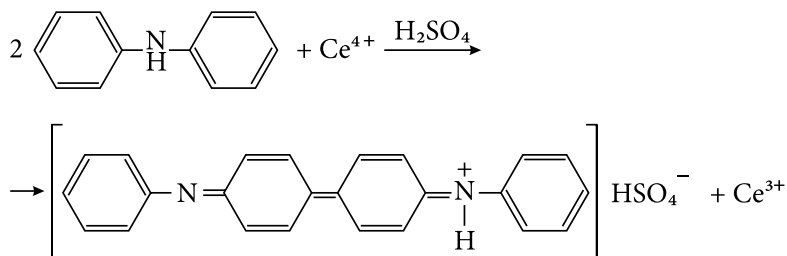
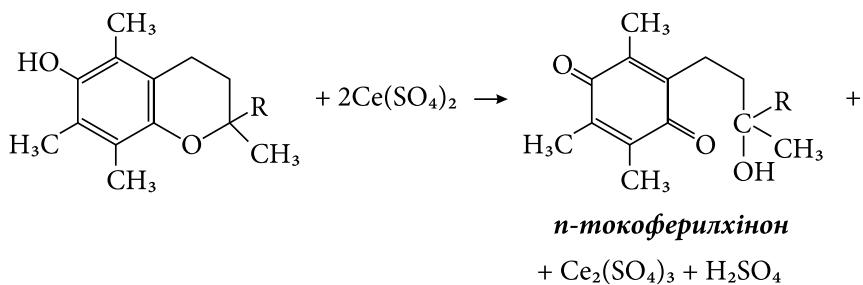
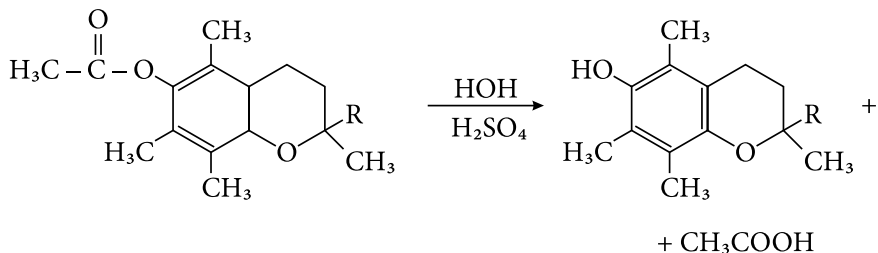


2. Токоферолу ацетат гідролізують розчином калію гідроксиду в абсолютному спирті (при нагріванні), потім додають кислоту сульфатну концентровану – відчувається запах етилацетату.

3. При окисненні токоферолу калію фериціанідом у лужному середовищі утворюється забарвлений ди- α -токоферол:



Кількісне визначення. Цериметрія, пряме титрування після гідролізу субстанції, індикатор – дифеніламін, $s = 1/2$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

Для кількісного визначення токоферолу ацетату можна використовувати фотоколориметричний, хроматографічний і спектрофотометричний методи.

Зберігання. В герметично закритих, заповнених доверху склянках із темного скла, у прохолодному, захищеному від світла місці.

Механізм дії. α -токоферол – антиоксидант, гальмує окиснення ліпідів, нуклеїнових кислот і стероїдів, бере участь у процесах синтезу білка та гема, проліферації клітин, тканинному диханні. Імуномодулюючий ефект вітаміну Е зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету.

Застосування. При нервових захворюваннях, м'язових дистрофіях, склерозі, для поліпшення зору, при променевої хворобі застосовують спиртовий або олійний концентрат з вмістом від 0,3 до 2% α -токоферолу, розчин для парентерального застосування, що містить 0,05, 0,1 і 0,2 г α -токоферолу в 1 мл олії, а також драже.

Лекція 4

Анорексигенні засоби. Сорбенти, антидоти та комплекси. Засоби для лікування алкоголізму. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Анорексигенні засоби.
2. Сорбенти, антидоти та комплекси.
3. Засоби для лікування алкоголізму.

1. Анорексигенні засоби.

Анорексигенні засоби - це препарати, які зменшують апетит. Вони застосовуються при патологічно надмірному апетиті і для лікування ожиріння. яке супроводжується порушенням обміну речовин, розладами з боку серцево-судинної системи, печінки, погіршенням перебігу багатьох захворювань тощо. Анорексигенні препарати поділяються на препарати, що впливають на катехоламінергічну систему (стимулятори ЦНС) — амфетамін, фепранон, дезопімон та препарати, що діють на катехоламінергічну і серотонінергічну системи — сибутрамін. Ці препарати спричиняють дію на центральні механізми регуляції апетиту, що локалізуються в гіпоталамусі, активізують роботу центру насичення та знижують роботу центру голоду.

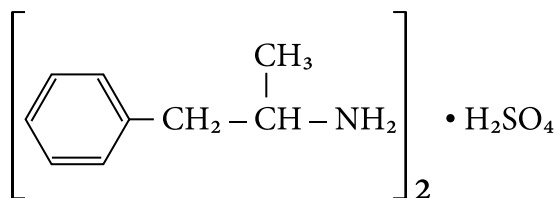
Амфетамін є похідним фенілалкіламінів з центральною та периферичною симпатоміметичною дією. Препарат підсилює вивільнення з нервових закінчень норадреналіну та дофаміну та пригнічує їх зворотне захоплення. *Це призводить до стимуляції центральних адрено- і дофамінових рецепторів і пригнічення центру голоду. Крім анорексигенної дії амфетамін виявляє психостимулюючу дію та виражену периферичну симпатоміметичну дію.*

Фепранон та дезопімон є аналогами амфетаміну, але виявляють *більш вибірково анорексигенну дію*; вони менше стимулюють ЦНС і мають меншу периферичну симпатоміметичну дію.

Сибутрамін інгібує зворотнє захоплення норадреналіну, серотоніну та дофаміну в центральних синапсах, що призводить до виникнення *анорексигенної дії*, якою володіють також і метаболіти препарату. Паралельно з пригніченням апетиту він знижує концентрацію сечової кислоти, тригліцеридів, загального холестерину, ЛПНЩ у крові на тлі зростання ЛПВЩ. Крім того, препарат спричиняє антидепресивну дію.

Показання до застосування анорексигенних препаратів — аліментарне ожиріння.

Амфетаміну сульфат (*Amfetamini sulfas*)



біс[(RS)-1-метил-2-фенілетиламіну]сульфат
або *біс[(DL)-1-феніл-2-амінопропану]сульфат*

Властивості. Білий порошок, легкорозчинний у воді, малорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі. Оптичне обертання від $-0,04^\circ$ до $+0,04^\circ$ (2% водний розчин).

Ідентифікація.

1. За величиною питомого оптичного обертання.
2. За ІЧ-спектром поглинання субстанції.
3. За температурою плавлення бензоїламінопохідного.
4. При нагріванні субстанції з розчином формальдегіду в кислоті сірчаній концентрованої утворюється помаранчеве забарвлення, що переходить в темно-коричневе (реакція на фенільний радикал).
5. Субстанція дає реакції на сульфати.

Кількісне визначення. Методом ацидиметрії в неводному середовищі (кислота оцтова безводна) потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Посилює процеси збудження в ЦНС, підвищує почуття бадьорості, розумову та фізичну працездатність, покращує настрій, з чим пов'язаний розвиток залежності.

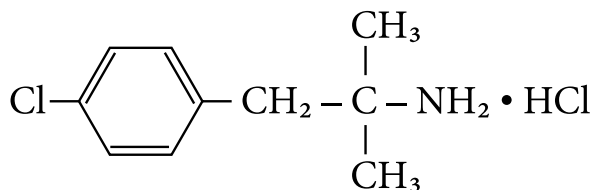
Психостимулювальна дія пов'язана з посиленням викиду всіх моноамінових нейромедіаторів у синаптичну щілину, блокадою активності MAO в ЦНС і периферичній нервовій системі.

Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Механізм дії. Амфетамін є похідним фенілалкіламінів з центральною та периферичною симпатоміметичною дією. Препарат підсилює вивільнення з нервових закінчень норадреналіну та дофаміну та пригнічує їх зворотнє захоплення. Це призводить до стимуляції центральних адрено- і дофамінових рецепторів і пригнічення центру голоду. Крім анорексигенної дії, амфетамін виявляє психостимулюючу дію та виражену периферичну симпатоміметичну дію.

Застосування. При нарколепсії, психічній депресії, для підвищення розумової та фізичної працездатності у здорових людей. Внаслідок можливих побічних явищ (порушення вищої нервової діяльності, підвищення АТ, розвиток звикання та залежності) застосовують дуже рідко.

Дезопімон (Desopimonom)
Chlorphentermini Hydrochloridum



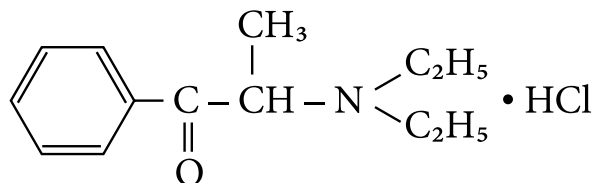
1-(p-хлорфеніл) -2-метил-2-амінопропану гідрохлорид.

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору, легко розчинний у воді.

Застосування. Аліментарне ожиріння, адипозогенитальна дистрофія (в комбінації з гормональними препаратами) та інші форми ожиріння (у поєднанні з дієтотерапією, фізкультурою і т. д.). Протипоказання. Глаукома. Не призначають дезопімон разом з інгібіторами моноаміноксидази. З обережністю при гі-

пертензії, хворобах серця і судин, гіпертиреозі. Не призначають особам з нестійкою психікою, в першій третині вагітності, під час годування дитини грудьми.

Фепранон (Phepranonum)



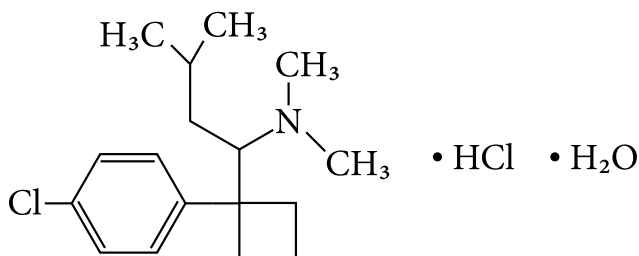
(RS)- 1-Феніл-2-діетиламіно-1-пропанону гідрохлорид

Властивості. Білий (інколи кремового кольору) кристалічний порошок, гіркий на смак, легкорозчинний у воді і 96% етанолі.

Механізм дії. Пригнічує центр голоду і збуджує центр насичення в головному мозку, стимулює кору великих півкуль, майже не робить периферичного адреностимулюючого ефекту. Його дія веде до зниження апетиту, швидкого насичення їжею та зменшення маси тіла, особливо тоді, коли використання даного засобу відбувається одночасно з обмеженнями в прийомі їжі.

Застосування. Як анорексигенний засіб.

Сибутрамін (Sibutraminum)



N-{1 - [1 - (4' - хлорфеніл) циклобутил] -3 - метилбутил}-*N, N*-диметиламіну гідрохлорид моногідрат

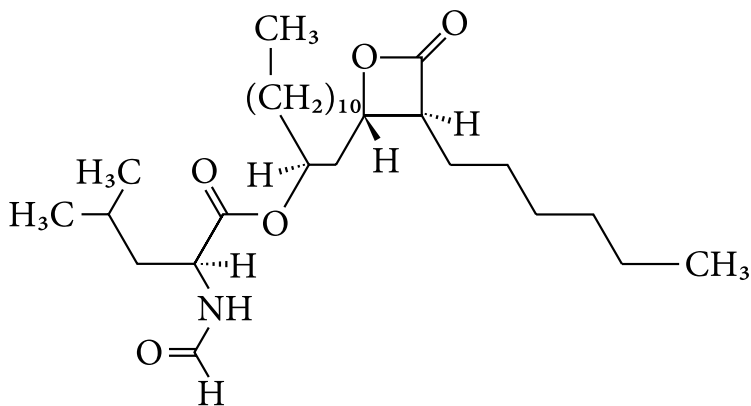
Властивості. Білий кристалічний порошок, розчинний у метанолі. Температура плавлення: 193,0 °С ~ 195,0 °С.

Ідентифікація. Тонкошарова хроматографія (ТШХ): тільки одна пляма.

Механізм дії. Активний компонент препарату забезпечує анорексигенну дію в організмі, тобто забезпечує посилений теплообмін, за рахунок якого продуктивно розкладається підшкірний жир. Після вживання разової дози відбувається стимуляція бета-блокаторів, які відповідають за виділення енергії. Завдяки помірному інгібуючому ефекту та дії гормонів-нейромедіаторів головного мозку, знижуються апетит, обсяги добових порцій. Сибутрамін знижує показник холестерину в крові та сприяє спаду концентрації гліцеридів, що допомагає без суворої дієти утриматися в своїй новій вазі тривалий період часу. Процес розпаду синтетичних речовин спостерігається в печінці, проте активні метаболіти ще присутні в системному кровотоці протягом 4 діб.

Застосування. Як анорексигенний засіб. За наявними даними, прийом сибутраміну в Німеччині, США, Італії привів до загибелі десятків людей, тому був заборонений в багатьох країнах.

Орлістат (Orlistatum)



[2S-[2α (R), 3 β]]-1-[(3-Гексил-4-оксо-2-оксетаніл)-метил]додециловий ефір
N-форміл-L-лейцину

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, легко розчинний у хлороформі, метанолі та етанолі.

Механізм дії. Орлістат — найбільш відомий представник засобів з периферичним механізмом дії, що використовують у лікуванні ожиріння. Інгібування шлунково-кишкових ліпаз; механізм дії препарату пов'язаний з утворенням ковалентного зв'язку із сериновим залишком шлункової і панкреатичної ліпаз у порожнині шлунку і тонкої кишки; фермент при цьому втрачає здатність розщеплювати жири, що надходять з їжею у формі тригліцеридів, на вільні жирні кислоти, що всмоктуються, і моногліцериди, що зменшує кількість калорій, які надходять в організм, і знижує масу тіла пацієнта.

Застосування. Ожиріння або надлишкова маса тіла в сполученні з низькокалорійною дієтою, профілактика виникнення асоційованих з ожирінням факторів ризику та супутніх захворювань, включаючи гіперхолестеринемію, інсулін-незалежний цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемію, гіпертензію. Препарат випускається під торговельними назвами: КСЕНІКАЛ, КСЕНІСТАТ, ОРЛІКЕЛ, ОРЛІП.

2. Сорбенти, антидоти та комплекси.

Протиотрута (лат. *antidotum*) — препарати, що використовуються для усунення отруєнь. Ефективна медична допомога при гострих отруєннях забезпечується проведенням комплексу реанімаційних і фармакотерапевтичних заходів. Найбільш ефективними антидотами при гострих отруєннях вважають комплекси — хелатні сполуки (дефероксамін, натрій кальцій едетат, пеніциламін, унітіол); ентеросорбенти вуглецеві полімерні (сферичний карбоніт насичений) та кремнієві (Полісорб, Ентеросгель).

Антидоти (грец. *anti* — проти + *didonai* — давати) — препарати, які мають здатність усувати чи послаблювати специфічні ефекти ксенобіотика за рахунок його іммобілізації (напр. хелатоутворювачами), зниження концентрації (адсорбентами) або

протидії на рівні ефективних систем (фармакологічні антагоністи).

Механізм дії антидоту складний і різноманітний. В одних випадках дія антидоту настає в результаті фізико-хімічних реакцій між отрутою і лікарською речовиною, в інших — у результаті хімічних реакцій, а в деяких — у результаті конкуруючої дії антидоту в біохімічних системах організму. Залежно від цього розрізняють антидоти фізико-хімічної, хімічної та специфічної дії. Крім того, позитивна терапевтична дія деяких лікарських речовин може бути заснована на їх функціональному антагонізмі до отрути (антидоти фізіологічної дії).

З урахуванням того, що специфічні антидоти існують для невеликої кількості ксенобіотиків, а механізм антидотної дії складний і різноманітний, класифікація антидотних препаратів має умовний характер.

У клінічній токсикології вважається доцільним виокремлення таких груп антидотів:

1. *Адсорбенти*, дія яких базується на фізичних процесах (вугілля, смола тощо). 1 г активованого вугілля сорбує до 800 мг морфіну або 700 мг барбіталу, 300–350 мг інших барбітуратів або етанолу.

2. *Хімічні* (токсикотропні) препарати, що знешкоджують отруту в результаті хімічної реакції (відновники, окисники, хелатоутворювачі і т.п.). Хелатоутворювачі використовують при отруєнні металами і металоїдами. Динатрієва сіль етилендіамінтетраацетату утворює стабільні комплекси з дво- і тривалентними металами (свинець, кадмій, мідь, цинк), що виводяться нирками. Дефероксамін є хелатоутворювачем для іона заліза (Fe^{3+}), а Д-пеніциламін (монотіоловий хелатоутворювач) — для іонів міді, свинцю, вісмуту і арсену. Унітіол утворює меркаптиди — комплекси з важкими металами, зв'язаними з тіоловими ферментами (сприяє витягненню важких металів із тканин).

3. *Антидоти, що утворюють в організмі сполуки з високою спорідненістю* до токсиканту (амілінітрил, метиленовий синій, нітрил натрію). Ці препарати застосовують у разі отруєння метгемоглобінутворювачами, в т.ч. ціанідами. Метиленовий синій

у плазмі крові частково перетворюється у знебарвлену лейкометиленову форму, здатну відновлювати тривалентне залізо метгемоглобіну в двовалентне, тобто перетворювати метгемоглобін на гемоглобін.

4. *Біохімічні* (метаболічні, токсико-кінетичні) речовини, що мають здатність модифікувати метаболізм отрути. Етанол, вступаючи у швидку взаємодію з алкогольдегідрогеназою, перешкоджає перетворенням метанолу і етиленгліколю та утворенню з них токсичних метаболітів. Ацетилцистеїн запобігає формуванню гепатотоксичного метаболіту парацетамолу у разі передозування чи тривалого застосування.

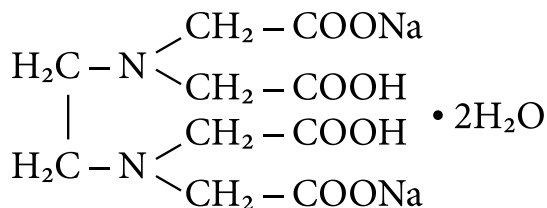
5. *Фармакологічні* антагоністи, що конкурують з отрутою в дії на ферменти, рецептори і фізіологічні системи. ЛП цієї групи належать переважно до синаптотропних препаратів з антагоністичним типом дії. Представниками специфічних антагоністів є флумазеніл (отруєння бензодіазепінами), атропін (передозування *m*-холіноміметиками, отруєння фосфороорганічними сполуками), есмолол (передозування агоністів β -адренорецепторів), налорфін і налоксон (передозування агоністів опіатних рецепторів). До групи фармакологічних антагоністів також належать аміностигмін, глюкагон, метоклопрамід, піридоксин, тіамін, інозин та ін. Застосування фармакологічних антагоністів дозволяє усувати багато, але не всі симптоми інтоксикації, оскільки зазвичай антагонізм є неповним. Крім того, конкурентний характер антагонізму допускає застосування антитоту у високих дозах, які перевищують концентрацію речовини, що викликала отруєння, що може супроводжуватися розвитком додаткових побічних ефектів. Антитотна терапія високоефективна на ранній токсикогенній фазі гострих отруень (за умови достовірного клініко-лабораторного діагностування виду інтоксикації) і відіграє істотну роль у запобіганні станів необоротності у разі гострого отруєння.

6. *Імунологічні антитоти*. Антитоксична імунотерапія має найбільше значення у разі отруєння тваринними отрутами, укусу змій чи комах. Її проводять із застосуванням антитоксичних сироваток (проти зміїної, протикаракуртової тощо). Сиро-

ватки вводять в/м у кількості однієї лікувальної дози. Випускають специфічні моно- та полівалентні сироватки. Найвищий лікувальний ефект досягається у разі їх введення одразу після укусу чи в найближчі години. В останні роки знайшла застосування моновалентна антидигоксинова сироватка при отруєнні дигоксином. Недоліками цієї групи антидотів є невисока ефективність пізнього застосування (через 3–4 год після отруєння) і можливість розвитку анафілаксії.

У разі деяких отруєнь специфічну дію виявляють ЛП, які не належать до антидотів. Так, вітамін В₆ (5% розчин піридоксину гідрохлориду) застосовують при отруєнні протитуберкульозними препаратами (ізоніазидом), 6% розчин тіаміну броміду — отруєнні пахікарпіном, 1% розчин менадіону натрію бісульфіту (вікасолу) — у разі передозування антикоагулянтів непрямой дії.

Динатрію едетат (Dinatrii edetas) (ДФУ)



Динатрію етилендіамінтетраацетату дигідрат

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Розчинний у воді, помірно розчинний у 96 % етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектроскопія.
2. До водного розчину субстанції додають розчин плюмбуму(II) нітрату, перемішують і додають розчин калію йодиду; не повинен утворюватися жовтий осад. Одержаний розчин підлягає розчином амоніаку, розведеним за червоним лакмусовим папером, і додають розчин амонію оксалату; не повинен утворюватися осад.

3. До водного розчину субстанції додають розчин кальцію хлориду, підлужують розчином амоніаку, розведеним за червоним лакмусовим папером, і додають розчин амонію оксалату; не повинен утворюватися осад.

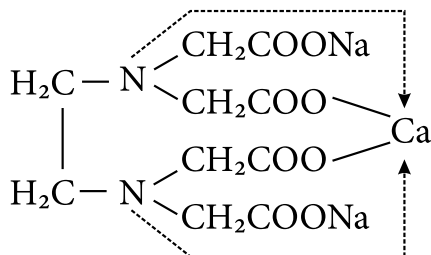
4. Субстанція дає реакції на натрій.

Кількісне визначення. Титрують плюмбуму (II) нітратом у присутності гексаметилентетраміну та кислоти хлористоводневої розведеної, індикатор – ксиленоловий оранжевий, $s = 1$.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

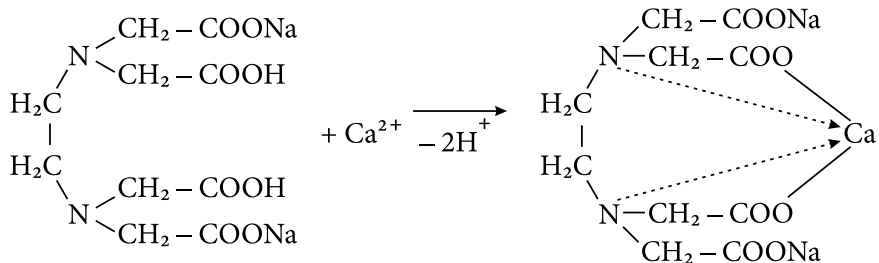
Застосування. Комплексоутворюючий (детоксикуючий) засіб. Застосовують при захворюваннях, пов'язаних з надлишком солей кальцію в організмі.

Розчин тетацин-кальцію 10 % для ін'єкцій (Solutio tetacini calcii 10 % pro injectionibus)



Одержання. Розчиняючи 100,0 г висушеної динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, 34,0 г карбонату кальцію та 8 мл розведеної хлороводневої кислоти в загальному обсязі до 1 л.

Отриманий розчин фільтрують, розливають в ампули та стерилізують. Взаємодія за реакцією:



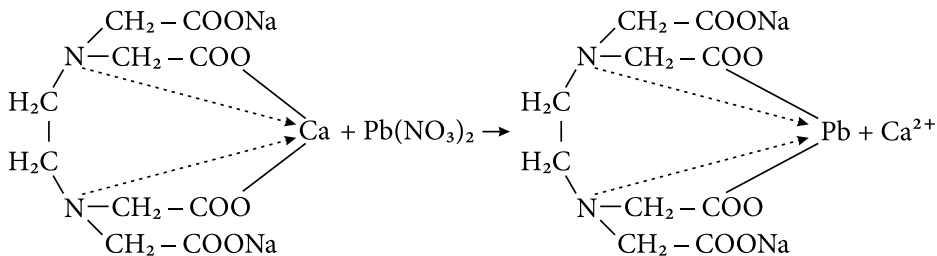
Властивості. Безбарвна прозора рідина; рН = 5,0–7,0.

Ідентифікація.

1. Реакція на іони натрію.
2. Реакція на іони кальцію – з розчином амонію оксалату в аміачному середовищі спостерігається помутніння.
3. До розчину додають розчини плюмбуму (II) нітрату і калію йодиду; не повинно з'явитися жовте забарвлення. Отриманий розчин підлужують розчином амоніаку і додають розчин амонію оксалату; випадає білий осад.
4. При додаванні субстанції до червоного розчину комплексної солі, отриманої взаємодією феруму (III) хлориду і амонію тіоціанату, забарвлення переходить у жовте.

Випробування на чистоту. Вільні іони кальцію визначають кількісно комплексометричним титруванням.

Кількісне визначення. Титрують плюмбуму (II) нітратом у присутності гексаметилентетраміну і кислоти хлористоводневої розведеної, індикатор – ксиленоловий оранжевий, s = 1.

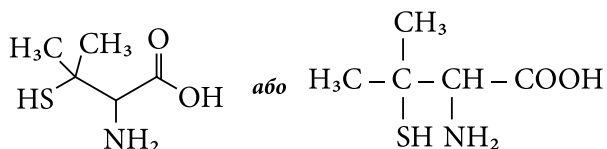


В КТТ зміна забарвлення індикатора (червоно-фіолетове забарвлення).

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Комплексоутворюючий (детоксикуючий) засіб. З іонами барію та стронцію у взаємодію не вступає.

Пеніциламін (Penicillaminum)



3-Меркапто-D-валін

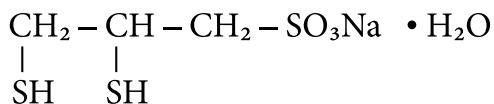
Властивості. Продукт гідролізу пеніциліну. Білий або майже білий кристалічний порошок. Легко розчиняється у воді, слабо розчинний в 96% етанолі, нерозчинний в ефірі, ацетоні, бензолі.

Фармакологічна дія. Протиуролітична, дезінтоксикаційна по відношенню до важких металів; має високу комплексоутворюючу активність щодо іонів міді, ртуті, свинцю, заліза та кальцію; здатність препарату утворювати хелатні сполуки з міддю робить його засобом вибору для лікування гепатолентикулярної дегенерації (хв. Вільсона); пеніциламін знижує резорбцію міді із їжі та сприяє видаленню її з тканин організму; препарат є ефективним засобом при тяжкій формі свинцевого отруєння, при отруєнні іншими важкими металами — залізом, ртуттю; механізм дії пеніциламіну при ревматоїдному запаленні суглобів не вивчений, але ймовірно препарат підвищує активність лімфоцитів, знижує концентрацію ревматоїдного фактору та комплексів імуноглобулінів у сироватці і суглобовій рідині з незначним зниженням загальної концентрації імуноглобулінів у сироватці, гальмує активність Т-лімфоцитів, не впливаючи на В-лімфоцити; у хворих на цистинурію пеніциламін утворює комплекси із циститом, в результаті цього концентрація цистину в сечі значно зменшується, що має велике значення у профілактиці цистонових каменів.

Застосування. Ревматоїдне запалення суглобів із тяжким перебігом; хвороба Вільсона (гепатолентикулярна дегенерація);

цистинурія; отруєння свинцем, міддю, ртуттю, залізом, кальцієм.

Унітіол (Unitiol)

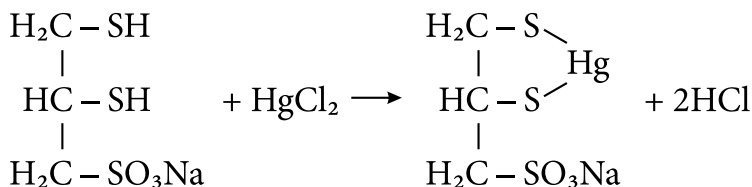


2,3-димеркаптопропансульфонат натрію

Властивості. Унітіол – це безбарвний кристалічний порошок, добре розчинний у воді. Препарат належить до групи дитіолів, тобто сполук, до структури яких входять дві активні (тіолові) групи.

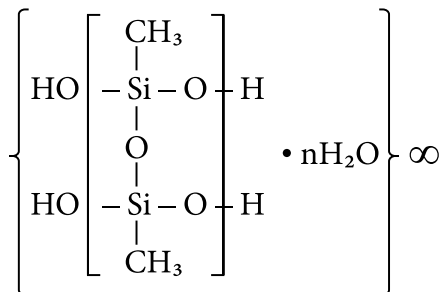
Механізм дії. Унітіол має виражену антидотно-лікувальну дію за умов гострого і хронічного отруєння “тіоловими” отрутами, тобто речовинами, які блокують сульфгідрильні групи білків і низькомолекулярних сполук (амінокислот, пептидів тощо). В основі механізму *антидотної дії* унітіолу лежить властивість його двох сульфгідрильних груп швидко вступати в реакцію з отрутою, запобігаючи її зв’язуванню з тіоловими групами ферментних білків. При цьому препарат утворює з отрутою малотоксичні водорозчинні комплексні сполуки, які швидко виводяться з організму. Ці сполуки за своєю міцністю перевершують ті, що створюються при взаємодії отрут з SH-групами біосубстратів.

Загальна схема детоксикації унітіолом солей важких металів та інших “тіолових отрут” має такий вигляд:



Застосування. Гостре і хронічне отруєння сполуками ртуті, арсену, кадмію, нікелю, хрому, кобальту, ртутьорганічних сполук, а також серцевими глікозидами, препаратами осарсолу, стрептоміцину.

Поліметилсилоксану полігідрат (ПМС ПГ)
(Polymethylsiloxani polyhydras)
Polymethylsiloxane polyhydrate*



Гідрогель метилкремніевої кислоти

Властивості. Поліметилсилоксану полігідрат (ПМС ПГ), або гідрогель метилкремніевої кислоти (торгова назва - «Ентеросгель»), - ентеросорбент, призначений для зв'язування в шлунково-кишковому тракті та виведення з організму токсичних речовин різної природи, збудників захворювань, метаболітів. Є однорідною пастоподібною масою білого або майже білого кольору, без запаху і без смаку.

Механізм дії. Фізико-хімічні властивості гідрогелю метилкремніевої кислоти визначають його поглинальні та захисні властивості.

Міцна пориста структура гелеутворюючої матриці визначає поглинальні здібності за механізмом молекулярної адсорбції та дозволяє переважно адсорбувати середньомолекулярні токсичні речовини та метаболіти (наприклад, білірубін, продукти розпаду білків, інкорпоровані радіонукліди).

Завдяки гелеподібній консистенції поглинає високомолекулярні токсичні речовини за механізмом співосадження в гелі (наприклад, бактеріальні токсини).

Виявляє захисні властивості - еластичні гелеподібні частинки препарату утворюють шар на поверхні слизових оболонок. Цей шар оберігає слизові від впливу різних ушкоджуючих факторів, його захисні властивості виявляються універсально, - у кишеч-

нику, і на поверхні слизових інших органів.

Поглинає токсичні речовини, що утворюються в шлунково-кишковому тракті, а також токсичні речовини, що потрапили до шлунково-кишкового тракту з навколишнього середовища. Також запобігає зворотному всмоктуванню токсичних речовин і метаболітів, що виділилися в просвіт кишечника з крові, а також надійшли в кишечник із жовчю. ПМС ПГ міцно зв'язує та виводить патогенні бактерії та ротавіруси.

Застосування. Як складова дезінтоксикаційного лікування (захворювання гепатобіліарної системи, ШКТ, алергії, дерматологічна патологія, токсикоз вагітних, опіки та запальні процеси з інтоксикацією, отруєння етанолом або наркотичними речовинами) як ефективний детоксикант.

Вугілля активоване (*Carbo activatus*)

С

Одержання. Отримують піролізом деревини листяних порід без доступу повітря. Для збільшення адсорбційної здатності вугілля обробляють перегрітою парою при 800 °С. При цьому видаляються смолисті речовини. Потім проводять обробку вугілля розчинами цинку хлориду, магнію хлориду, натрію гідроксиду або кислоти фосфорної з подальшим нагріванням до 300–400 °С. При цьому додані речовини розкладаються і відганяються, розпушуючи вугілля та збільшуючи поверхню пор. Далі вугілля ретельно промивають водою для очищення від домішок і висушують. У лікарському засобі є мікропори – видимі в мікроскоп $d = 10^{-1}$ до 10^{-3} см; ультрапори – невидимі в мікроскоп $d = 9,2 \cdot 10^{-7}$ см. Ультрапори відіграють головну роль в адсорбційних процесах. Загальна їх поверхня в 1 г активованого вугілля становить понад 1000 м².

Випробування на чистоту. Оскільки лікарський засіб застосовується у великих дозах, АНД приділяє велику увагу чистоті вугілля активованого. Регламентується вміст домішок хлоридів, сульфатів, важких металів, феруму, арсену. Не повинно бути сульфідів, ціанідів.

Визначають адсорбційну здатність вугілля активованого з метиленовим синім та ступінь подрібнення.

Зберігання. У закупореній тарі, в сухому місці.

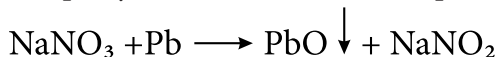
Застосування. При диспепсії, харчових інтоксикаціях, отруєнні алкалоїдами, солями важких металів як адсорбційний засіб.

Натрію нітрит

(Natrii nitris)



Одержання. Отримують відновленням натрію нітрату:



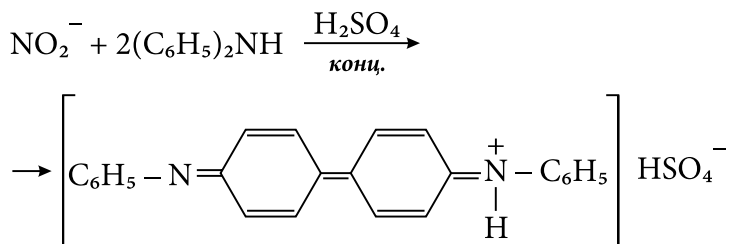
Властивості. Білий з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гігроскопічний. Водний розчин має слабколужну реакцію. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у 96% етанолі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає характерні реакції а), б) на натрій.

2. Реакції на нітрит-іони:

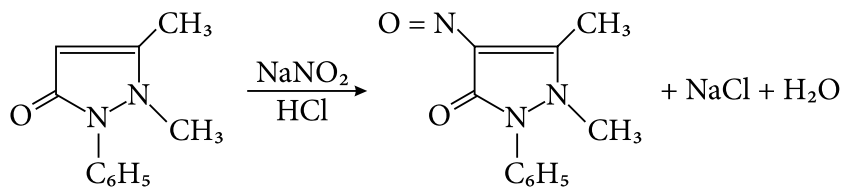
а) з дифеніламіном у присутності кислоти сульфатної концентрованої з'являється сине забарвлення:



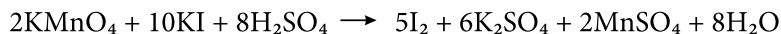
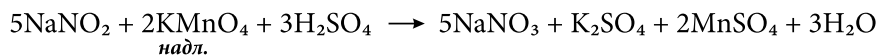
б) з кислотами утворюються жовто-бурі пари:



в) з антипірином у кислому середовищі утворюється нітросо-антипирин смарагдово-зеленого кольору:



Кількісне визначення. Зворотна перманганатометрія, надлишок титранту визначають йодометрично, індикатор – крохмаль; $s = 2,5$:



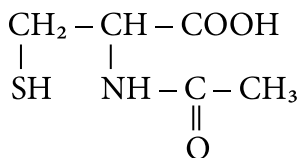
В КТТ зникає забарвлення

Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У щільно закупорених склянках темного скла в захищеному від світла місці.

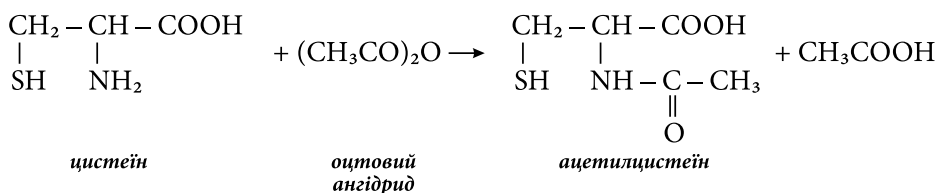
Застосування. Спазмолітичний засіб, антидот при отруєнні ціанідами.

Ацетилцистеїн (Acetylcysteinum)



(R)-2-ацетамідо-3-меркаптопропанова кислота

Одержання. Ацетилюванням цистеїну за аміногрупою:



Властивості. Білий кристалічний порошок або безбарвні кристали зі слабким специфічним запахом, легкорозчинний у воді та 96% етанолі, дуже малорозчинний в ефірі, практично нерозчинний у метиленхлориді, $T_{\text{пл}} = 104\text{--}110\text{ }^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} =$ від $+21,0$ до $+26,0^\circ$ (в розчині натрію гідроксиду).

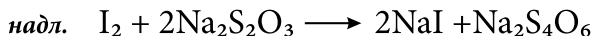
Ідентифікація.

1. За фізичними константами: температура плавлення, питома обертання.

2. За фізико-хімічними методами: ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом рідинної хроматографії.

3. За результатами хімічних реакцій: з розчином натрію нітроприсуїду у присутності розчину аміаку концентрованого утворюється темно-фіолетового забарвлення; з розчином заліза (III) хлориду субстанція утворює синє забарвлення, яке швидко зникає (реакція на тіольну групу); при додаванні до водного розчину субстанції натрію нітриту утворюється червоне забарвлення; субстанція дає характерні реакції на ацетил.

Кількісне визначення. Методом йодометрії у кислому середовищі у присутності калію йодиду (індикатор крохмаль), зворотне титрування, $s=2$. Надлишок розчину йоду відтитрують натрію тіосульфатом:



В КТТ зникає синє забарвлення

Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

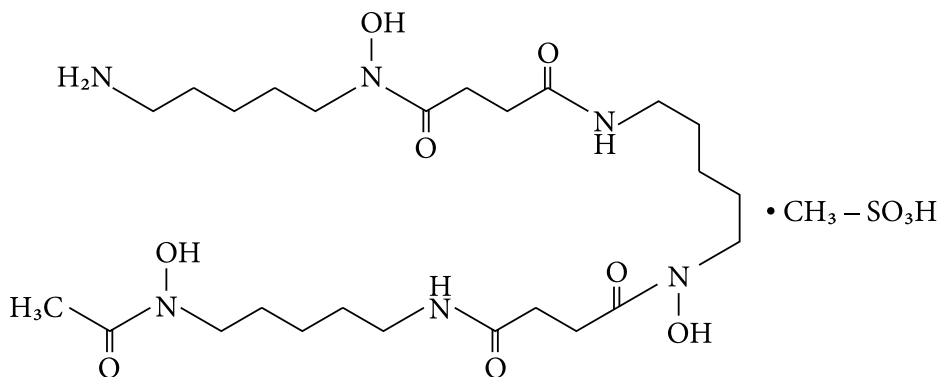
Фармакологічні ефекти. Завдяки вільним сульфгідрильним групам розриває дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів

мокротиння, що призводить до деполімеризації мукопротеїдів, зменшення в'язкості слизу. Розріджуючи мокротиння та збільшуючи його об'єм, полегшує його виділення, сприяє відхаркуванню, зменшує прояви запалення. Також здатен розріджувати гній. Проявляє також антиоксидантні та пневмопротекторні властивості, що пов'язано з інактивацією вільних радикалів за допомогою сульфгідрильних груп. Чинить дезінтоксикаційний, гепатопротекторний ефект, оскільки сприяє посиленню синтезу глутатіону — важливого фактора детоксикації.

Застосування. Як антидот при отруєнні парацетамолом, альдегідами, фенолами та ін.

При захворюваннях органів дихання, що супроводжуються підвищенням в'язкості мокротиння та приєднанням гнійної інфекції (гострий та хронічний бронхіт, трахеїт, пневмонія, бронхоектатична хвороба, муковісцидоз та ін.), для запобігання ускладнень при оперативних втручаннях на органах дихання, при проведенні бронхоскопії. У поєднанні з бронхолітиками — при інфекційно-алергічній бронхіальній астмі, ускладненій бактеріальним бронхітом. Муколітичний ефект посилюється при підвищеному вживанні рідини.

Дефероксаміну мезилат (Deferoxamini mesilas)



N'-[5-[[4-[[5-(ацетилгідроксіаміно)пентил]аміно]-4-оксобутаноїл]гідроксіаміно]пентил]-*N*-(5-амінопентил)-*N*-гідроксибутандіамід метансульфонат

Властивості. Білий або майже білий порошок, легкорозчинний у воді, малорозчинний у метанолі, дуже легкорозчинний у 96% етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; за реакцією з розчином натрію нафтохінонсульфонату — утворюється коричнево-чорне забарвлення; за реакцією з розчином заліза (III) амонію сульфатом при наявності спирту бензилового — утворюється коричнювато-червоне забарвлення; субстанція дає характерні реакції на сульфати.

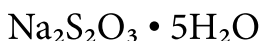
Кількісне визначення. Титруванням розчином заліза (III) амонію сульфату у кислому середовищі потенціометрично.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка запобігає дії світла, при температурі 2–8 °С.

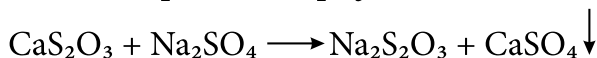
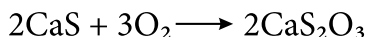
Фармакологічні ефекти. Формує комплекси з тривалентними іонами заліза та алюмінію; меншою мірою зв'язує двовалентні іони заліза.

Застосування. Ідіопатичний та трансфузійний гемосидероз (особливо при таласемії, сидеробластній та інших хронічних анеміях), гостре отруєння препаратами заліза.

Натрію тіосульфат (Natrii thiosulfas) (ДФУ)



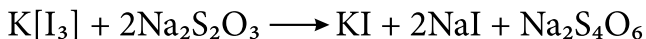
Отримання. Окисненням полісульфідів:



Властивості. Кристали безбарвні, прозорі. В сухому повітрі вивітряється, у вологому – злегка розпливається. Дуже легко розчиняється у воді, практично нерозчинний у 96 % етанолі.

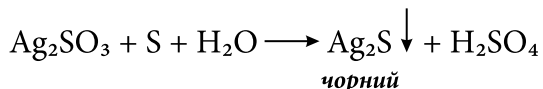
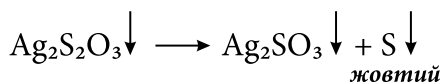
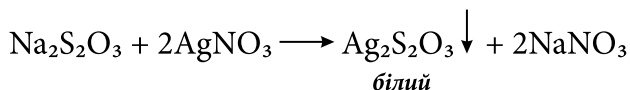
Ідентифікація.

1. Субстанція знебарвлює розчин калію йодиду йодований:

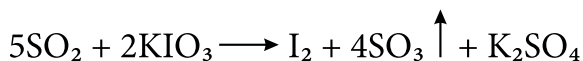
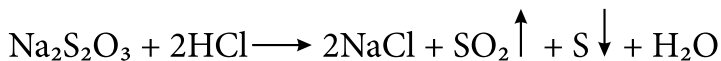


2. При додаванні до лікарської речовини надлишку аргентуму нітрату утворюється білий осад, який швидко забарвлюється

ся у жовтуватий, потім у чорний колір:



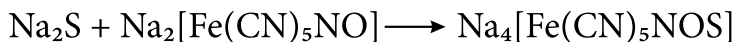
3. При додаванні до субстанції кислоти хлористоводневої утворюється осад сірки і виділяється газ, який забарвлює йод-крохмальний папір у синій колір:



4. Субстанція дає характерні реакції а), б) на катіон натрію.

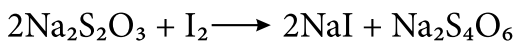
Випробування на чистоту.

Сульфідиди визначають з натрію нітропрусидом:



Не повинно з'являтися фіолетове забарвлення.

Кількісне визначення. Йодометрія, пряме титрування, індикатор – крохмаль; s = 2:



Зберігання. У закупореній тарі.

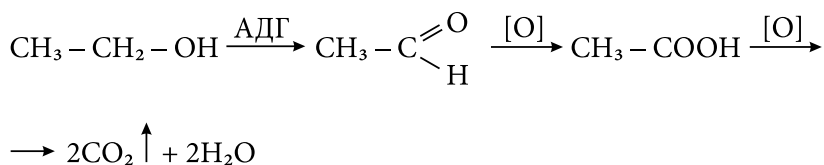
Застосування. Детоксикуючий, десенсибілізуючий засіб, використовується при отруєнні ціанідами, солями важких металів, при алергічних захворюваннях (внутрішньо). Іноді як інсектицидний засіб.

4. Засоби для лікування алкоголізму.

Алкоголізм (лат. *alcoholismus* < араб. *al-kohol* — найтонший) — захворювання, зумовлене систематичним вживанням спиртних напоїв, що згубно впливає на здоров'я, поведінку у побуті, працездатність населення, шкодить добробуту та руйнує моральні засади суспільства. Поряд зі специфічною дією алкоголю в розвитку алкоголізму важливу роль відіграють три групи факторів: соціальні, психологічні, індивідуально-біологічні.

Алкоголізм є складною медико-соціальною та правовою проблемою; існує чимало його класифікацій, зокрема клінічна, психологічна, соціальна, юридична тощо. В основі всіх класифікацій і понять алкоголізму лежать три обов'язкові ознаки: алкогольна залежність з відповідними змінами в нервовій системі; хронічний характер захворювання; алкогольна причинність захворювання.

Окиснення етанолу відбувається головним чином у печінці і перетворюється на ацетальдегід, оцтову кислоту, розщеплюючись на вуглекислий газ та воду:



Ацетальдегід є високоактивною та надзвичайно токсичною речовиною, яка підвищує дію етанолу в 5–10 разів. Гострі отруєння етиловим спиртом посідають перше місце (60%) серед смертельних отруєнь, які досліджуються в судово-токсикологічному порядку. Розрізняють експертизу алкогольного сп'яніння, яка проводиться наркологами при обстеженні живих осіб, і експертизу алкогольної інтоксикації, яку проводять судово-медичні експерти при дослідженні трупів.

Лікування алкоголізму переслідує одночасно дві мети: усунення патологічної пристрасті до етанолу (психічної залежності від алкоголю) та абстинентного синдрому.

Лікування. Гіперіцин селективно інгібує фермент дофа-

ції; методом ТШХ; за реакцією метанольного розчину субстанції з розчином міді (II) хлориду — з'являється жовте забарвлення, що переходить у зеленувато-жовте.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі (оцтовий ангідрид і хлороформ), індикатор – кристалічний фіолетовий, титрант – кислота перхлоратна.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка запобігає дії світла.

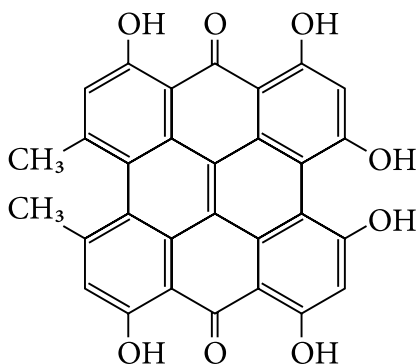
Фармакологічні ефекти. Застосування дисульфіраму викликає порушення метаболізму етанолу в печінці, що супроводжується накопиченням ацетальдегіду та призводить до розвитку головного болю та дискомфорту при вживанні алкоголю.

Застосування. Лікування хронічного алкоголізму у випадках, коли не вдається отримати терапевтичний ефект іншими методами (психотерапія, застосування апоморфіну та ін.).

Гіперіцини — клас конденсованих похідних антрацену (гіперіцину, псевдогіперіцину, протогіперіцину, гіперикодегідроантронну, циклопсевдогіперіцину, гіперіцин-2-карбонової кислоти, гіперіциндікарбонової кислоти, франгулаемодинантранолу, протопсевдогіперіцину тощо), які виділено зі звіробою звичайного (*Hypericum perforatum* L.) і більшості інших видів роду Звіробій.

Найбільш поширеними і вивченими є гіперіцин і псевдогіперіцин.

Гіперіцин (Hypericin)



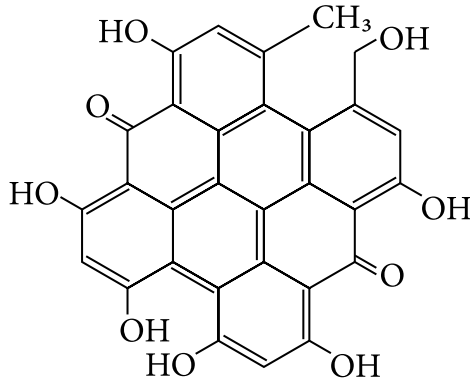
Властивості. Темно-червоні кристали з мол. м. 596. За різними даними літератури, $T_{пл} = >180\text{ }^{\circ}\text{C}$, $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, $360\text{ }^{\circ}\text{C}$. Гіперіцин практично нерозчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, розчинний у ДМФА, ДМСО, піридині. В УФ-спектрах максимуми поглинання в області 546, 589 нм — в метанолі. В ІЧ-спектрах — смуги при частотах 3420, 3365, 1630 cm^{-1} (KBr).

Отримання. Гіперіцин вперше було визначено у 1830 р. і виділено у 1891 р., а в 1911 р. Ц. Церні дав йому назву. У 1951р. Г. Брокманн здійснив повний синтез гіперіцинів. Найбільш поширена методика виділення - з сировини ґрунтується на попередньому знежиренні сировини хлороформом і екстрагуванні гіперіцину етанолом, метанолом, ацетоном, діетиловим ефіром з подальшим очищенням та розділенням їх хроматографічними методами.

Ідентифікація. Вміст гіперіцину визначається спектрофотометричним методом.

Механізм дії. Головна дія звіробою при лікуванні алкоголізму – його здатність пригнічувати бажання до випивки. У рослині містяться гіперфорин, адгіперфорин, які блокують зворотне захоплення нервовими закінченнями серотоніну, глутамату, дофаміну, норадреналіну і гамма-аміномасляної кислоти. Інший компонент – гіперіцин, блокує фермент дофамін-гідроксилазу, що теж збільшує вміст дофаміну в синаптичному просторі. Завдяки такій дії, якою не володіє жоден інший рослинний препарат, виробляється стійка відраза до алкоголю та пригнічується прагнення до випивки. Цей ефект вивчався на лабораторних щурах, привчених до алкоголю – після застосування звіробою тварини відмовлялися від спирту, віддаючи перевагу чистій воді.

Псевдогіперичин



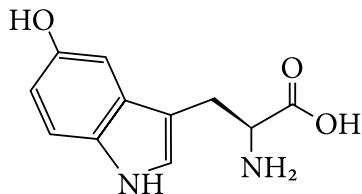
(1,1',6,6',8,8'-гексагідрокси-3'-(1''-гідроксіетил)-3-метил-4,4',5,5'-ді-антрахінон-10,10'-єн)

Властивості. Аморфна сполука чорного кольору; $T_{пл} > 360$ °С; практично нерозчинна у воді, помірно розчинна в етанолі, розчинна у ДМФА, ДМСО, піридині. В УФ-спектрах максимуми поглинання в області 546, 589 нм у метанолі. В ІЧ-спектрах смуги — при частотах 3400, 1620 см^{-1} (KBr).

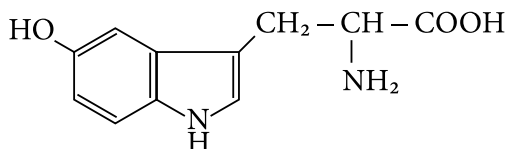
Спектри гіперичину та псевдогіперичину збігаються в усіх вивчених розчинниках: в метанолі наявні два максимуми при 546 нм (менш інтенсивний) і при 589 нм; в етанолі, 5% розчині ДМФА в етанолі, 5% розчині ДМСО в етанолі спостерігається батохромне зміщення обох максимумів на 2–3 нм.

Застосування. Рослинний антидепресант. Екстракт звіробою, який містить активні речовини гіперичин, псевдогіперичин та гіперфорин, чинить гармонізуючу дію на центральну та вегетативну нервову систему.

5-Гідрокситриптофан

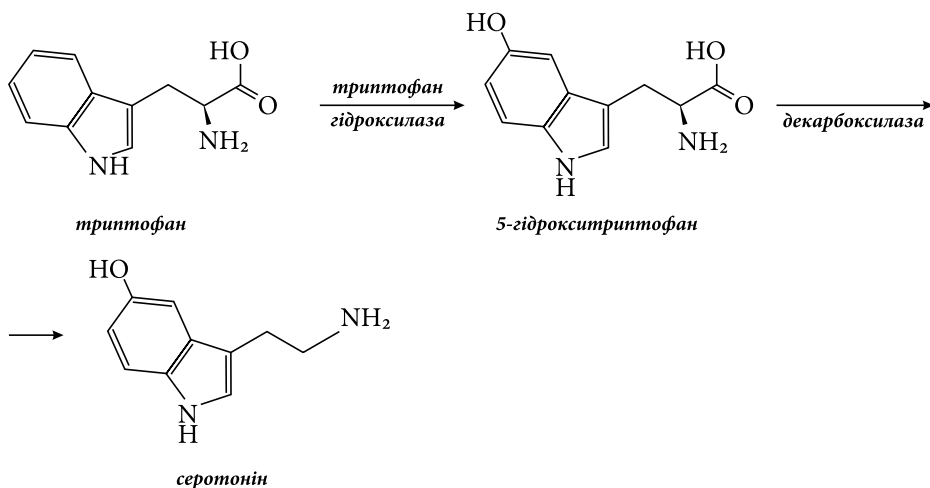


або



2-аміно-3-(5'-гідрокси-1H-індол-3'-іл) пропанова кислота

5-Гідрокситриптофан (5-НТР), також відомий як окситриптан — амінокислота, що входить до складу білків. Також є проміжною речовиною метаболізму триптофану, однією з найважливіших амінокислот:

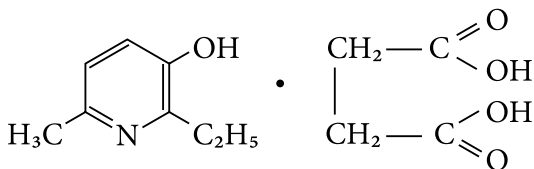


Застосування. Препарат використовується при великому

депресивному розладі в багатьох країнах. 5-НТР ефективніше плацебо в лікуванні депресії, сприяє збільшенню викиду бета-ендорфінів. Споживання 5-НТР знижує апетит і призводить до симптомів, пов'язаних з анорексією, в тому числі, до зниження ваги.

Мексидол (Mexidolum)

Етилметилгідроксипіридину сукцинат
(Aethylmethylhydroxypyridini succinas)
Ethylmethylhydroxypyridine succinate*

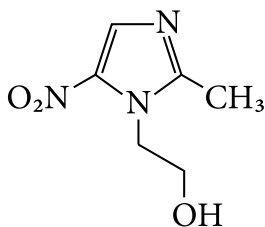


2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат

Механізм дії препарату зумовлений його антиоксидантною та мембранопротекторною активністю. Він інгібує перекисне окиснення ліпідів, підвищує активність супероксиддисмутази, підвищує співвідношення ліпід - білок, зменшує в'язкість мембрани, збільшує її плинність. Мексидол володіє вираженою антиалкогольною дією. Він усуває неврологічні та нейротоксичні прояви гострої алкогольної інтоксикації, викликані прийомом високої одноразової дози алкоголю, а також відновлює порушення поведінки, вегетативного та емоційного статусу, погіршення когнітивних функцій, викликані тривалим зловживанням етанолу та його відміною.

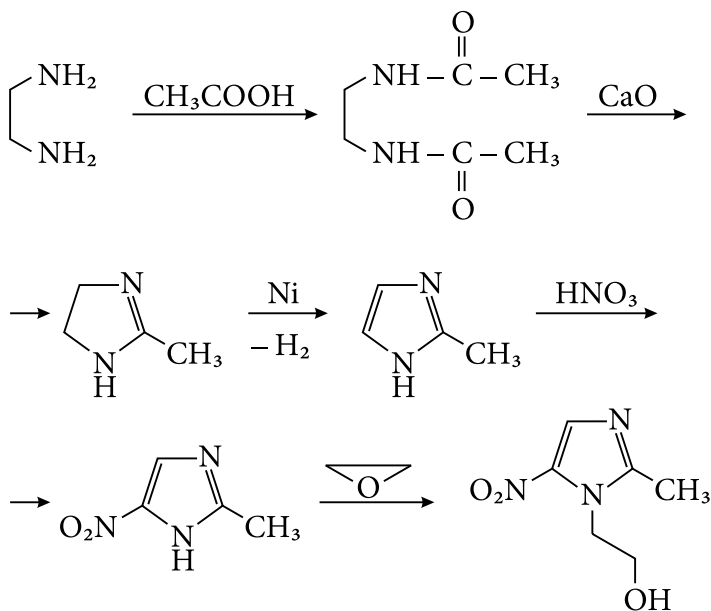
Застосування. Для зняття симптомів похмілля у складі комплексної терапії.

Метронідазол (Metronidazolium) Flagyl*



1-(β-гідроксіетил)-2-метил-5-нітроімідазол

Одержання. Отримують за схемою. Вихідним продуктом синтезу метронідазолу є етилендіамін:



Властивості. Білий або ледь зеленкувато-жовтуватого кольору кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі.

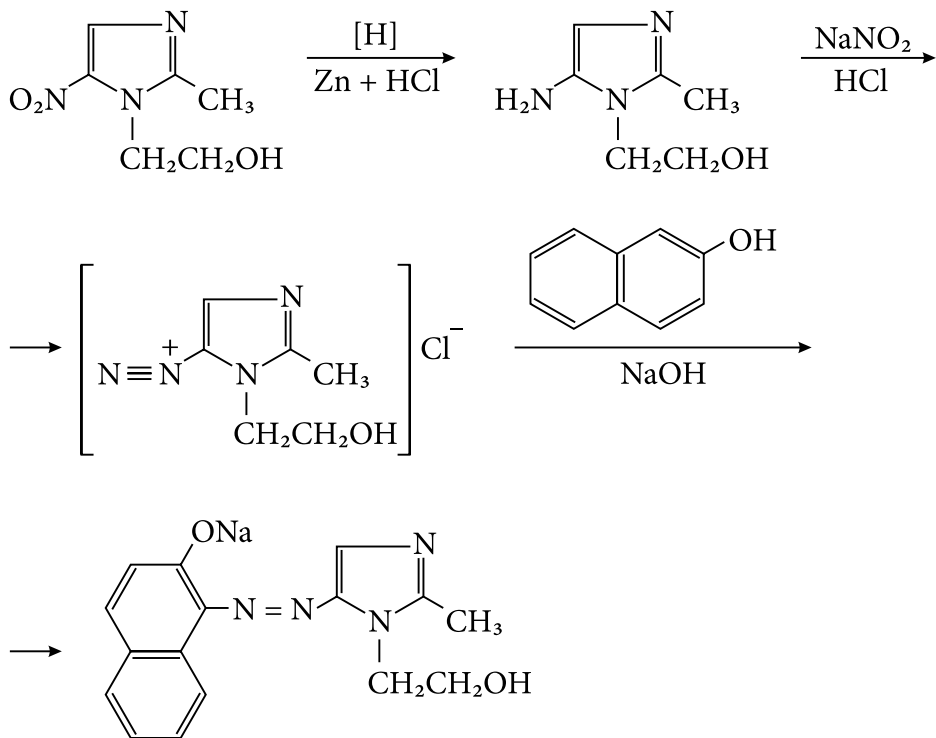
Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія.
2. При нагріванні з 4 %-ним розчином натрію гідроксиду з'яв-

ляється червоно-фіолетове забарвлення, що переходить у жовте при додаванні кислоти хлористоводневої, а при підлученні виникає знову.

3. За температурою плавлення пікрату (148–153 °С).

4. Реакція утворення азобарвника після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи:



Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

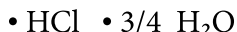
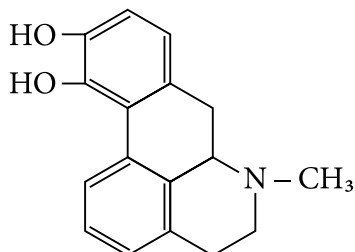
2. УФ-спектрофотометрія.

3. Фотоколориметрія.

Зберігання. У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

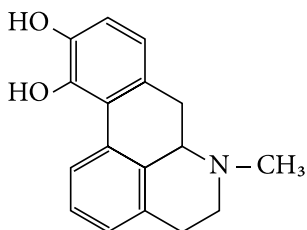
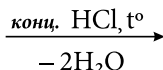
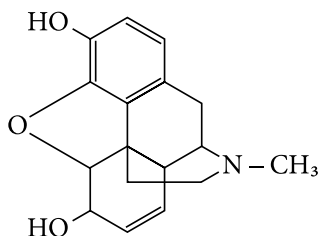
Застосування. Антипротозойний засіб широкого спектру дії. Антибактерійний засіб для лікування анаеробних інфекцій. Застосовують також для лікування виразки шлунка і для *сенсibilізації до спиртних напоїв при алкоголізмі.*

Апоморфіну гідрохлорид
(*Апоморфіні гидрохлоридум*)



(6aR)-6-метил-5,6,6a,7-тетрагідро-4H-добензо[*d*, *g*]хінолін-10,11-діолу
гідрохлорид

Одержання. Нагріванням морфіну з кислотою хлористоводневою концентрованою:



Властивості. Білий, трохи сіруватий або жовтуватий кристалічний порошок без запаху. Під дією світла і повітря зеленіє. Важкорозчинний у воді та етанолі, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі. Дуже легко окиснюється.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. При додаванні кислоти нітратної концентрованої з'являється криваво-червоне забарвлення.
3. При взаємодії з розчином йоду в присутності натрію гідрокарбонату та ефіру – ефірний шар забарвлюється в червоно-фіолетовий колір, а водний – стає зеленим.
4. Питоме обертання від -46° до -52° (1,5 % розчин в 0,02 М розчині кислоти хлористоводневої).

Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі

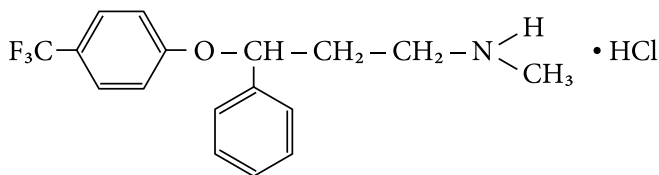
в присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.

Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

Механізм дії. Безпосередньо стимулює пускову (тригерну) зону блювотного центру продовгуватого мозку завдяки збудженню дофамінових рецепторів. Тому наслідком резорбтивної дії препарату є виражений блювотний ефект. Крім того, справляє слабку анальгезивну дію, може пригнічувати дихальний центр.

Застосування. Як блювотний засіб при необхідності швидкого видалення зі шлунку токсичних речовин, якщо немає можливості здійснити промивання шлунка (використовується дуже рідко). Для лікування алкоголізму (формування умовно-рефлекторної негативної реакції на алкоголь), абстинентного стану.

Флуоксетин (Fluoxetine)



(±)-*N*-метил-3-феніл-3-(*n*-трифлюорметил)феноксипропіламіну
гідрохлорид

Флуоксетин (торгова марка Прозак) — лікарський засіб, що належить до групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.

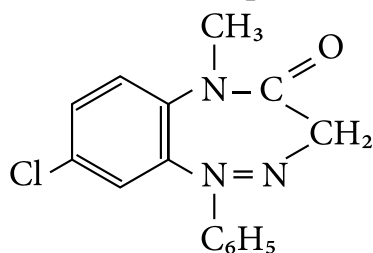
Механізм дії. Антидепресант, механізм дії якого зумовлений вибіркоким пригніченням зворотного нейронального захоплення серотоніну в центральній нервовій системі. Флуоксетин є також слабким антагоністом мускаринових, гістамінових та α -адренорецепторів. На відміну від інших антидепресантів не знижує функціональну активність β -адренорецепторів, мало впливає на нейрональне захоплення норадреналіну та дофаміну. Сприяє поліпшенню настрою, усуває відчуття страху і напруження, дисфорію. Має стимулювальний і анальгезивний

ефекти, не чинить седативної і кардіотоксичної дії при прийманні у середніх терапевтичних дозах.

Застосування. Флуоксетин застосовується при депресіях різного походження, а також при нав'язливо-маніакальних станах, у тому числі при стійкості до дії інших антидепресантів. Також флуоксетин застосовується при булімії, схильності до прийому їжі вночі, нічному апное та для лікування ожиріння у хворих із депресією, коли для лікування таких хворих є необхідний одночасно й антидепресант, і препарат для зниження маси тіла. Стійкий лікувальний ефект розвивається через 1-2 тижні постійного приймання препарату і триває не менше 1 тижня після його відміни.

Проте під час застосування флуоксетину часто спостерігаються побічні ефекти, найсерйознішим із яких є посилення схильності до самогубства. Менш серйозним побічними явищами при застосуванні препарату, хоча й більш поширеними, є нудота, безсоння та головний біль. Застосовують при лікуванні алкоголізму.

Діазепам (Diazepamum)



7-хлор-1-метил-5-феніл-2,3-дигідро-1H-1,4-бензодіазепін-2-он

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, дуже малорозчинний у воді, розчинний у 96% етанолі. $T_{пл} = 131-135\text{ }^{\circ}\text{C}$. УФ-спектр: $\lambda_{max} = 242\text{ нм}$ ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 1020$), $\lambda_{max} = 285\text{ нм}$, $\lambda_{max} = 366\text{ нм}$ ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 140-155$) у суміші розчину кислоти сірчаної та метанолу.

Ідентифікація. За $T_{пл}$; УФ-спектр розчину речовини в суміші розчину кислоти сірчаної та метанолу; за реакцією з кислотою сірчаною концентрованою — розчин при перегляді в

УФ-світлі виявляє зеленувато-жовту флюоресценцію; субстанція після мінералізації дає характерні реакції на хлориди.

Сплавлення з натрію гідроксидом призводить до деструкції молекули та виділення метиламіну, який виявляють за запахом або за лужною реакцією. наявність гетероциклічного атома нітрогену зумовлює позитивні реакції з реактивом Драгендорфа, з насиченим розчином пікринової кислоти та ін.

Кількісне визначення. Методом ацидиметрії у неводному середовищі (оцтовий ангідрид), пряме титрування потенціометрично, $s = 1$ (ДФУ).

Фармакологічні ефекти. Зумовлені збудженням ГАМК — регуляторів та посиленням гальмівних процесів у ЦНС: анксиолітична, міорелаксуюча, протисудомна, седативна, помірна снотворна дія. Потенціює ефекти препаратів, що пригнічують ЦНС. Тривале застосування викликає залежність.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка запобігає дії світла.

Застосування. Неврози, гіпертонічна хвороба, виразкова хвороба шлунка, як допоміжний препарат у комплексному лікуванні; спастичні стани, пов'язані з ураженням головного чи спинного мозку, епілептичний статус; правець, порушення сну, абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі, премедикація перед наркозом; як компонент комбінованої анестезії.

Лекція 5

Противиразкові препарати. Імунотропні препарати. Протиалергічні препарати. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Противиразкові препарати.
2. Імунотропні препарати.
3. Протиалергічні препарати.

1. Противиразкові препарати.

Виразкова хвороба (лат. *ulcus* — виразка) — хронічне захворювання, яке має поліциклічний перебіг і характеризується появою дефекту (виразки) у слизовій оболонці шлунка або цибулині дванадцятипалої кишки.

Виразкова хвороба є поліетіологічним захворюванням. На сьогодні відома ціла низка екзогенних факторів, що спричиняють виникнення та розвиток виразок гастродуоденальної зони. До них належать порушення харчування, шкідливі звички (паління, алкоголь), нервово-психічне перенапруження, професійні фактори та спосіб життя, лікарські впливи (прийом НПЗП: ацетилсаліцилової кислоти, індометацину, фенілбутазону та інших, гормонів: інсуліну, преднізолону та ін.). Поряд з екзогенними факторами існують також ендогенні фактори, такі, наприклад, як генетична схильність, вік і стать, структурні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони, наявність хелікобактерної інфекції, підвищена продукція хлористоводневої кислоти. Головними факторами виразкоутворення на сьогодні варто вважати кислотну агресію й інфекцію *Helicobacter pylori*. Хелікобактерна інфекція — найважливіший етіологічний фактор усіх нелікарських шлункових і дуоденальних виразок. У більше ніж 95% хворих на дуоденальну виразку і близько 70–75% хворих на виразку шлунка є ці бактерії.

Основним клінічним симптомом виразкової хвороби у фазі

загострення є біль, що при виразці шлунка зазвичай локалізується в епігастральній ділянці, а при виразці дванадцятипалої кишки — у пілородуоденальній зоні (праворуч від середньої лінії, на 5–7 см вище пупка). Біль у більшості випадків чітко пов'язаний з їжею. При локалізації виразок у шлунку виникає ранній біль (відразу після прийому їжі). Для виразок цибулини дванадцятипалої кишки характерні нічний і «голодний» (біль виникає на порожній шлунок). Крім того, для виразки шлунка характерні нудота, блювання, печія, відрижка, діарея. При виразці дванадцятипалої кишки відмічають блювання, слинотечу, запори, метеоризм.

Як базисні для лікування виразкової хвороби застосовують антихолінергічні препарати:

- 1) неселективні (атропін, платифілін);
- 2) селективні (пірензепін);
- 3) центральної дії (амізил);
- 4) гангліоблокатори (бензогексоній);
- 5) блокатори H_2 -гістамінових рецепторів (циметидин, ранітидин, фамотидин, нізатидин, роксатидин);
- 6) блокатори протонної помпи (омепразол, пантопразол);
- 7) антагоністи гастринових рецепторів (проглумід);
- 8) антациди (що не адсорбуються: маалокс, мегалак; що адсорбуються: натрію гідрокарбонат);
- 9) антихелікобактерні препарати (антибіотики: амоксицилін, кларитроміцин; метронідазол; колоїдний субцитрат вісмуту);
- 10) гастроцитопротектори.

До допоміжних засобів відносять препарати, які стимулюють репаративні процеси (солкосерил, метилурацил), засоби, які впливають на моторну функцію шлунка і дванадцятипалої кишки (гастрокінетики, спазмолітики), засоби центральної дії (даларгін, седативні, транквілізатори).

Препарати, які пригнічують секрецію залоз шлунка, мають велике значення в лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, гіперацидного гастриту тощо. Зараз доведено, що загоювання виразок відбувається у тих випадках, коли вдається підтримувати рівень інтрагастрального $pH > 3,0$.

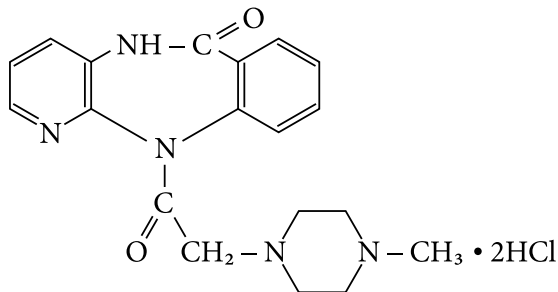
У наш час арсенал лікарських препаратів, по-справжньому ефективних при лікуванні загострень виразкової хвороби, складається з 4-х основних груп, здатних підвищувати рН шлункового вмісту до цього рівня.

До них належать:

- 1) селективні холінолітики (гастроцепін);
- 2) H_2 -блокатори (ранітидин);
- 3) блокатори H^+ , K^+ -АТФази (омепразол);
- 4) антацидні засоби.

Важливою складовою противиразкового лікування стала також антихелікобактеріальна терапія - призначення препаратів, які можуть впливати на причинний мікроорганізм - *Helicobacter pylori*. До таких засобів належать метронідазол, амоксицилін, тетрациклін, кларитроміцин, колоїдні препарати вісмуту. Перед призначенням цих препаратів обов'язковим є підтвердження наявності збудника у слизовій оболонці шлунка.

Пірензепін (Pirenzepinum)



*5,11-дигідро-11-[4-метил-1-(піперазиніл)ацетил]-6Н-піридо[2,3-*b*][1,4]бензодіазепін-6-он дигідрохлорид*

Властивості. Білий порошок, малорозчинний у воді, практично нерозчинний в ефірі, легкорозчинний у метанолі. Тпл = 248–253 °С; рКа = 2,1; УФ-спектр: λ_{\max} = 250 нм ($A_{1\text{см}}^{1\%}$ = 257) в 0,1 М НСl; λ_{\max} = 297 нм ($A_{1\text{см}}^{1\%}$ = 282) в 0,1 М NaOH; ІЧ-спектр, см^{-1} : 1665, 1703, 1318, 1301, 1278, 1593 (в KBr).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ВЕРХ, спектрофотометричним методом.

Кількісне визначення. Алкаліметричним титруванням з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування.

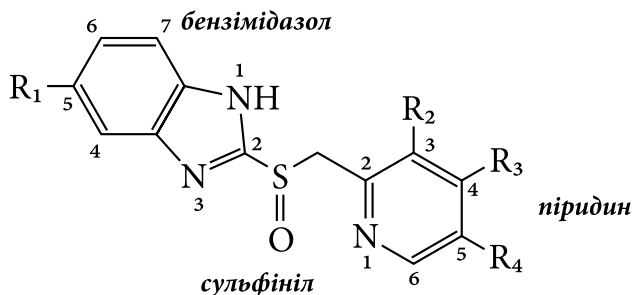
Фармакологічні ефекти. Має переважно периферичну антихолінергічну дію (селективний блокатор M_1 -холінорецепторів обкладових і основних клітин слизової оболонки шлунка). Знижує базальну і стимульовану секрецію соляної кислоти, пептичну активність шлункового соку, трохи знижує тонус гладких м'язів шлунка.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

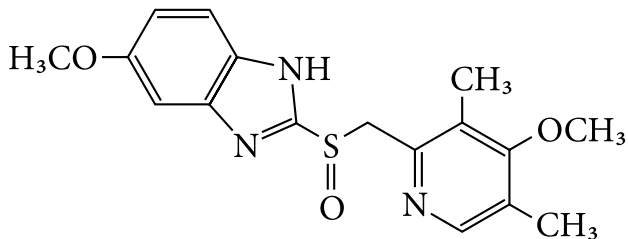
Механізм дії. Полягає у блокуванні M_1 -мускаринових рецепторів, що призводить до зменшення вироблення соляної кислоти і пепсину, наслідком чого є зниження кислотності шлунку.

Застосування. При виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки; ерозивно-виразкових ураженнях ШКТ; стресових виразках; хронічному гіперацидному гастриті, дуоденіті; ерозивному гастриті, езофагіті; рефлюкс-езофагіті; синдромі Золлінгера — Еллісона; кровотечах із ерозій та виразкових ускладненнях у верхніх відділах ШКТ; пептичних виразках кишечника.

За хімічною будовою інгібітори протонної помпи належать до 2-сульфінільних похідних бензімідазолу та містять в молекулі два гетероцикли: бензімідазол і піридин, в яких наявні замісники (алкільні, алкоксильні). Загальна формула інгібіторів протонної помпи:

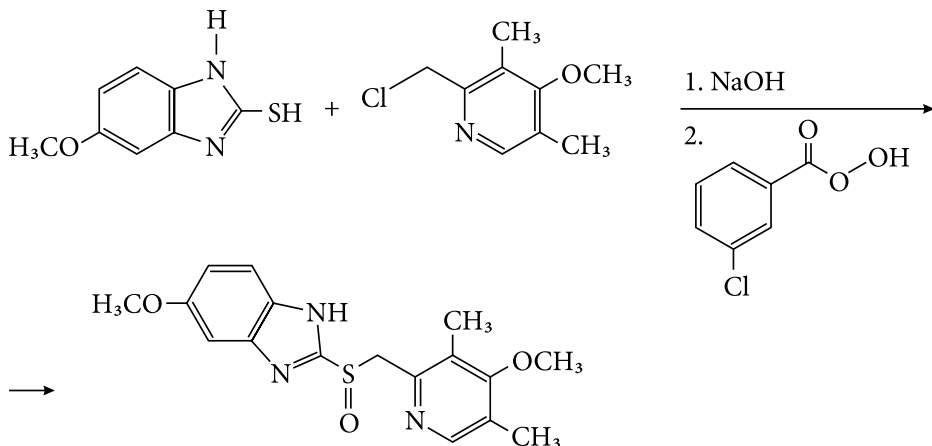


Омепразол (Omeprazolium) (ДФУ)



5-метокси-2-[(RS)-[(4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]-сульфініл]-1H-бензімідазол

Одержання. Здійснюють за схемою із 5-метокси-2-меркаптобензімідазолу та 2-(хлорметил)-3,5-диметил-4-метоксипіридину в присутності натрій гідроксиду, а потім одержаний продукт конденсації окиснюють *m*-хлорнадбензойною кислотою з утворенням омепразолу:

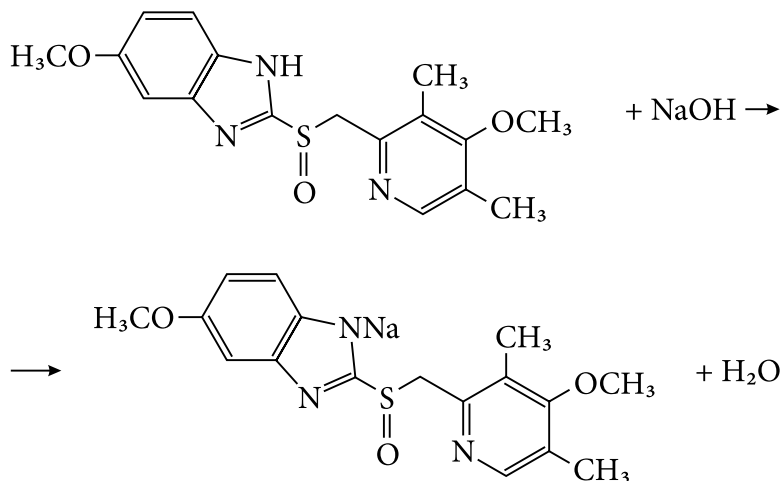


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже мало розчинний у воді, помірно розчинний у 96 % етанолі та метанолі, розчинний у метиленхлориді. Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів. Виявляє поліморфізм.

Ідентифікація. Фізико-хімічними методами: УФ- та ІЧ-спек-

троскопія, тонкошарова хроматографія.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування. Титрують розчином натрію гідроксиду в суміші води та спирту потенціометрично, $s = 1$.

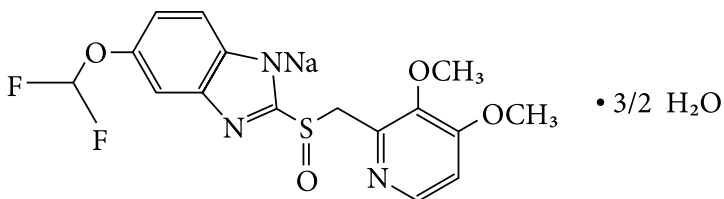


Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії повітря та світла, при температурі від 2 °C до 8 °C.

Механізм дії. Омепразол, рацемічна суміш двох енантіомерів, знижує секрецію кислоти шлункового соку завдяки цільовому механізму дії. Це специфічний інгібітор шлункового протонного насоса у парієтальних клітинах. Він швидко діє та спричиняє контроль над пригніченням секреції кислоти шлункового соку при дозуванні 1 раз на добу.

Застосування. Противиразковий засіб. Застосовують при виразці шлунка і дванадцятипалої кишки.

Пантопразол натрію сесквігідрат
(Pantoprazolum natricum sesquihydricum)
Pantoprazole sodium sesquihydrate*

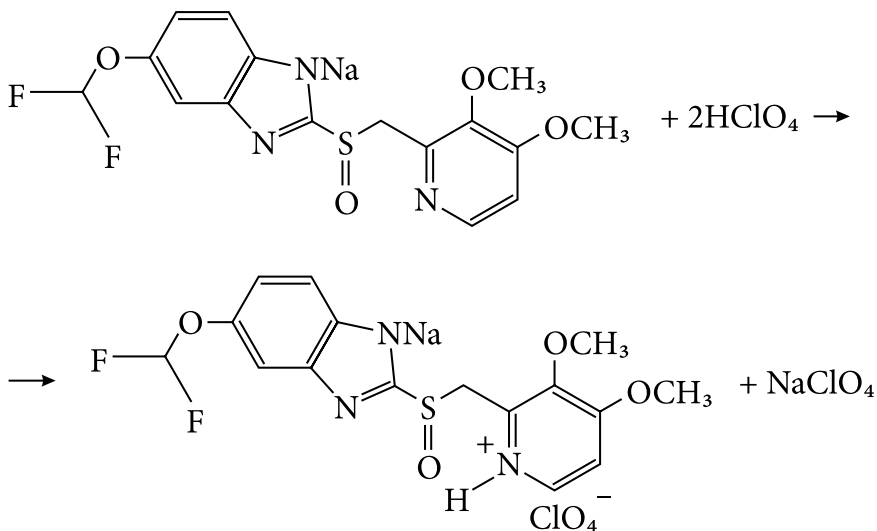


Натрію 5-(дифлюорметокси)-2-[(RS)-[(3,4-диметоксипіридин-2-іл)метил]сульфініл]бензімідазол-1 Н сесквігідрат

Властивості. Порошок кристалічний білого кольору без запаху. Добре розчиняється у воді та 96% - етанолі. Ступінь розчинності зростає з підвищенням рН.

Ідентифікація. Абсорбційна спектрофотометрія і ІЧ –спектроскопія. Субстанція дає реакцію а) на натрій.

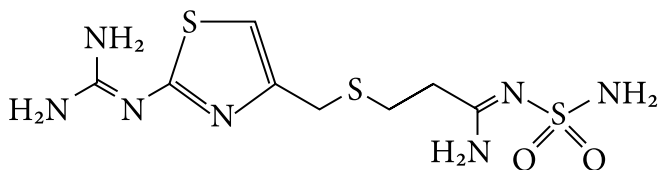
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі (кислота оцтова безводна та оцтовий ангідрид), потенціометрично, $s = \frac{1}{2}$.



Механізм дії. Є інгібітором протонної помпи (ППП) і гальмує кінцевий етап виділення соляної кислоти в шлунку за рахунок ковалентного зв'язку з $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATФ}$ ферментативною системою на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунку.

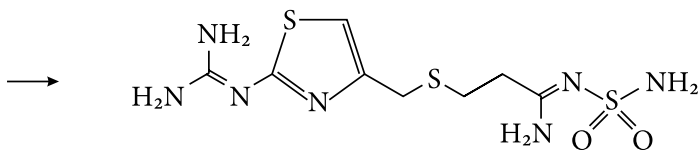
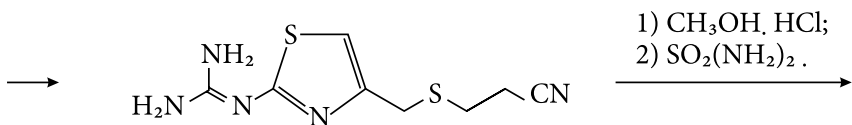
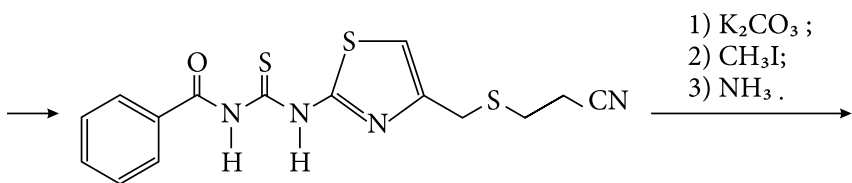
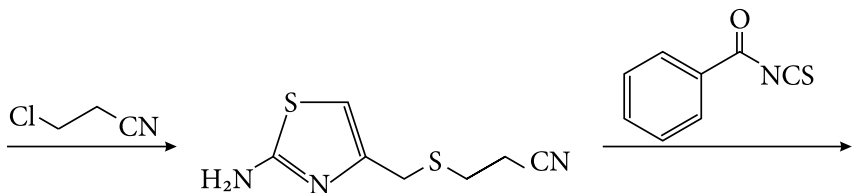
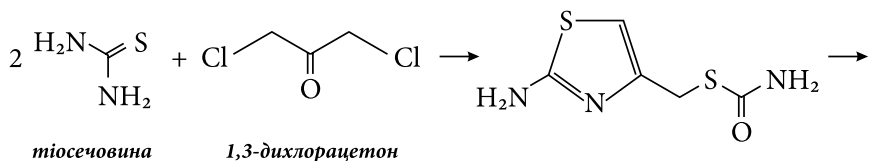
Застосування. При виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, синдромі Золлінгера-Еллісона, гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі та рефлюкс-езофагіті, у схемах ерадикації *Helicobacter pylori*, а також для лікування та профілактики ерозивно-некротичних уражень слизових оболонок шлунково-кишкового тракту при гострому панкреатиті, профілактики та лікування медикаментозних уражень шлунку та дванадцятипалої кишки, у тому числі спричинених нестероїдними протизапальними препаратами та протипухлинними хіміотерапевтичними препаратами.

Фамотидин (Famotidinum)



3-[[[2'-(діамінометил)аміно]тіазол-4'-іл]метил]сульфаніл]-N'-сульфамінопропанімідамін

Одержання. Фамотидин синтезують з S-(2-амінотіазол-4-іл-метил)ізотіосечовини, яку отримують взаємодією 1,3-дихлорацетону з двома молекулами тіосечовини. При взаємодії продукту даної реакції з 2-хлорпропіонітрилом отримують S-(2-амінотіазол-4-іл-метил)-2-ціаноетан, який, у свою чергу, вводять у реакцію з бензоїлізотіоціанатом. Отримане похідне бензоїлтіосечовини піддають спочатку метилюванню метилйодидом і подальшою взаємодією з наступним розщепленням амоніаком до 3-[[[2-((амінометил)аміно-4-тіазоліл)-метил]тіо]етил]ціаніду. Метанолізом нітрильної групи та подальшою взаємодією отриманого іміноєфіру з сульфонамідом отримують фамотидин.

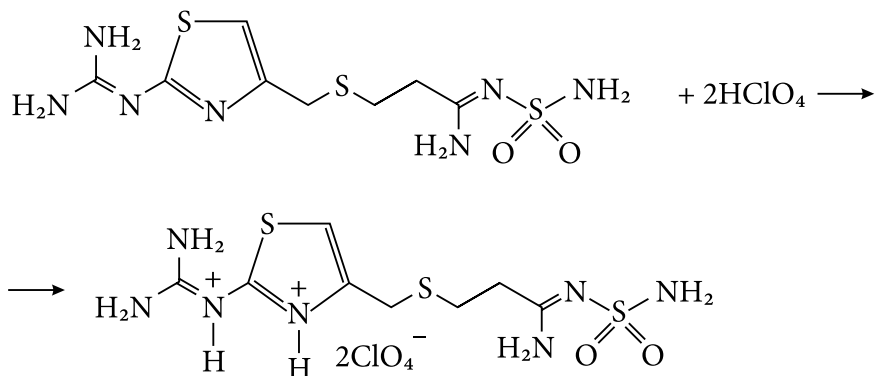


Властивості. Білі або жовтувато-білі кристали, малорозчинні у воді, легкорозчинні в ДМФА та оцтовій кислоті, дуже малорозчинні в метанолі, етанолі, практично нерозчинні в ефірі та етилацетаті. $T_{\text{пл}} = 163\text{--}164\text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{розклад}} = 169\text{ }^\circ\text{C}$; УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}} = 265\text{ nm}$ (у буферному розчині з рН 2,5).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції у дисках; УФ-спектр розчину субстанції; методом ТІХ в системі розчинників концентрований розчин амоніак-толуол-метанол-етилацетат (2:20:25:40); проводять реакцію з розчином *n*-фенілендіаміну гідрохлориду в гідрохлоридній кислоті в при-

сутності цинкового пилу і розчину $\text{Fe}(\text{NH}_4)(\text{SO}_4)_2$ (синє забарвлення).

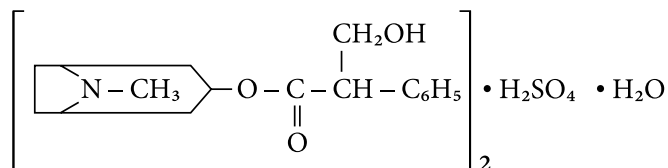
Кількісне визначення. Ацидиметричним методом (неводне титрування в середовищі кислоти оцтової безводної) з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності, $s = \frac{1}{2}$.



Механізм дії. Є потужним конкурентним інгібітором H_2 -гістамінових рецепторів. Основною клінічно значущою фармакологічною дією фамотидину є пригнічення шлункової секреції. Фамотидин знижує як концентрацію кислоти, так і об'єм шлункової секреції, у той час як продукування пепсину залишається пропорційним до обсягу виділеного шлункового соку. Фамотидин пригнічує базальну та нічну секрецію шлунка, а також секрецію, що стимулюється введенням пентагастріну, бетазолу, кофеїну, інсуліну та фізіологічним рефлексом блукаючого нерва. Тривалість пригнічення секреції при застосуванні доз 20 мг та 40 мг становить від 10 до 12 годин.

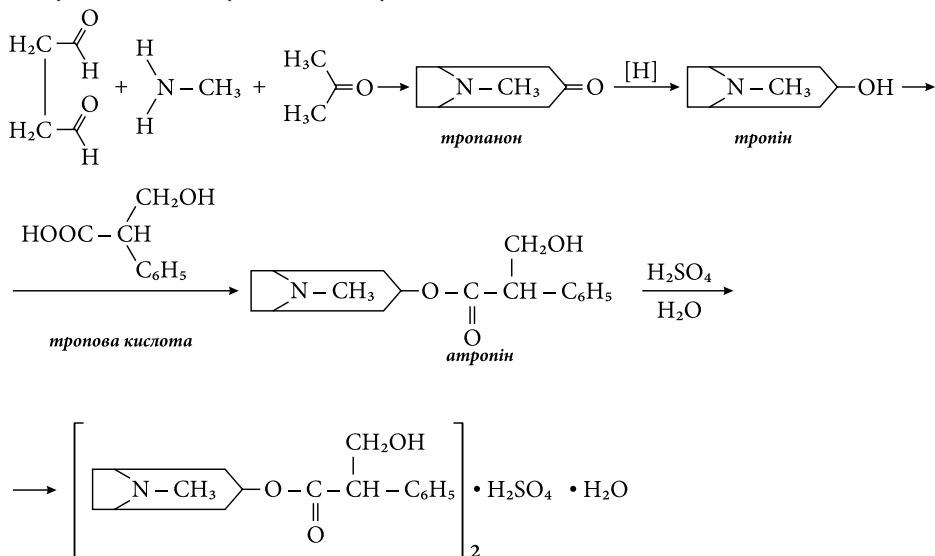
Застосування. При пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення, симптоматичних виразках, ерозивному і рефлюкс-езофагітах, синдромі Золлінгера — Еллісона.

Атропіну сульфат (Atropini sulfas)



біс (1R,3R,5S)-3-[(RS)-(3-гідрокси-2-фенілтропіоніл)окси]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октану сульфат

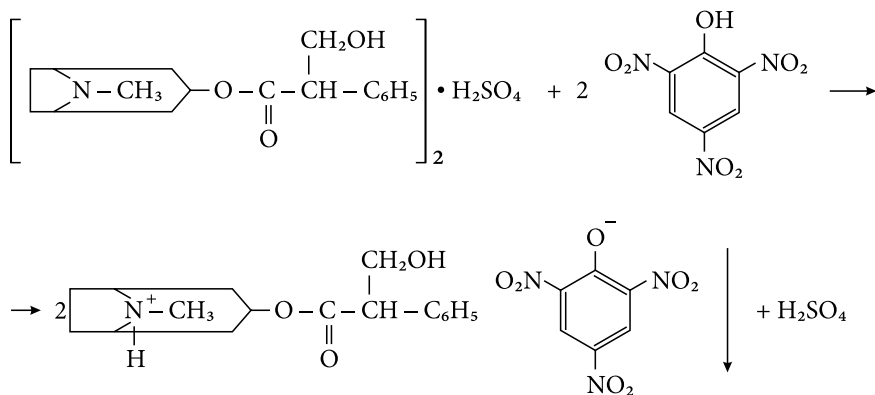
Одержання. Отримують за схемою із бурштинового альдегиду, метиламіну та ацетону:



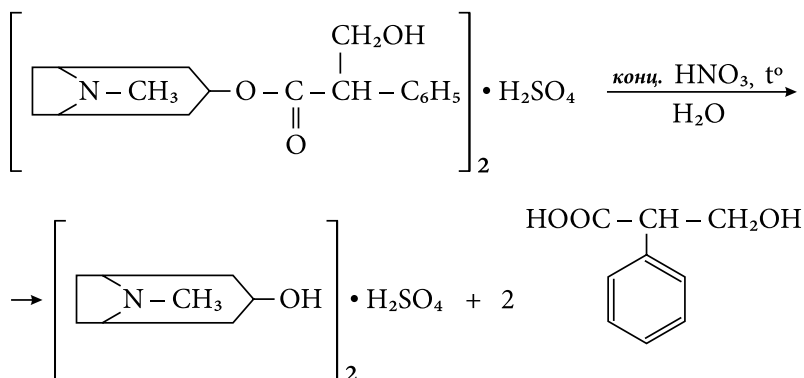
Властивості. Білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у 96% етанолі, практично нерозчинний в ефірі; $T_{\text{пл}}$ — біля 190 °С із розкладанням (субстанцію попередньо висушують при 135 °С протягом 15 хв). УФ-спектр; $\lambda_{\text{max}} = 251 \text{ нм}$ ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 1300$) в метанолі, $\lambda_{\text{max}} = 251 \text{ нм}$ ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 1040$) в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, $\lambda_{\text{max}} = 325 \text{ нм}$ ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 223$), $\lambda_{\text{max}} = 256 \text{ нм}$ ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 1080$) в 0,1 М розчині натрію гідроксиду. $[\lambda]_{\text{D}}^{20} = \text{від } -0,50^\circ \text{ до } 0,50^\circ$ (10% водний розчин).

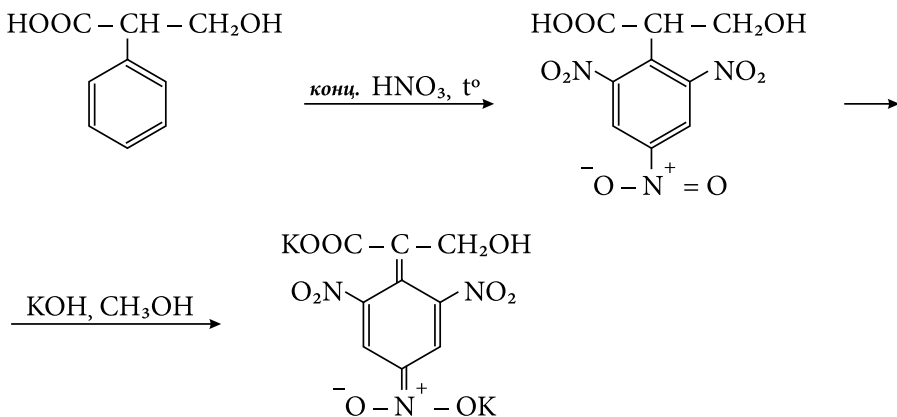
Ідентифікація.

1. (ДФУ). Інфрачервоний спектр поглинання.
2. (ДФУ). Кут обертання.
3. (ДФУ). Утворення пікрату, який ідентифікують за температурою плавлення.

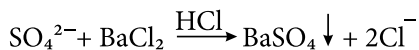


4. (ДФУ). Реакція Віталі – Морена – групова реакція на похідні тропової кислоти. До субстанції у фарфоровій чашці додають кислоту нітратну димлячу й випаровують досуха – утворюється полінітросполука жовтого кольору, яку розчиняють в ацетоні й додають спиртовий розчин калію гідроксиду – з'являється фіолетове забарвлення:



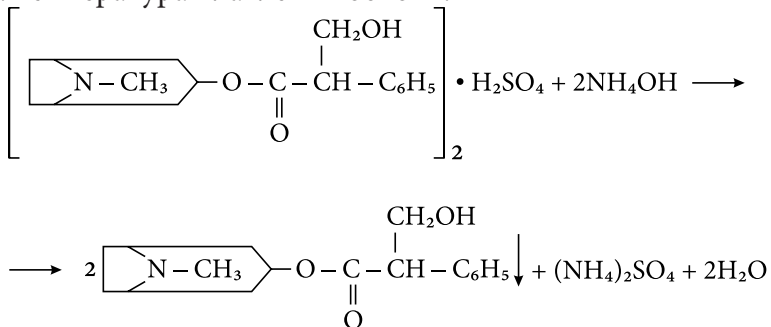


5. (ДФУ). Реакція на сульфати:

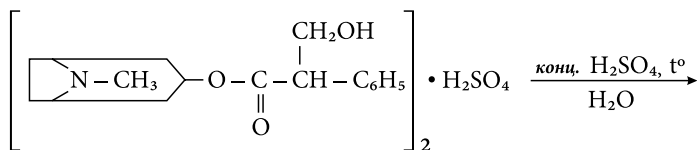


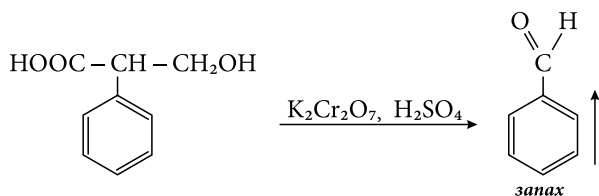
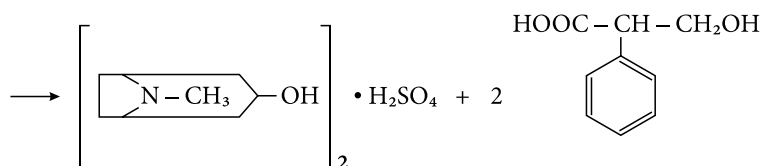
6 (ДФУ). Загальна реакція на алкалоїди.

7. Температура плавлення основи:



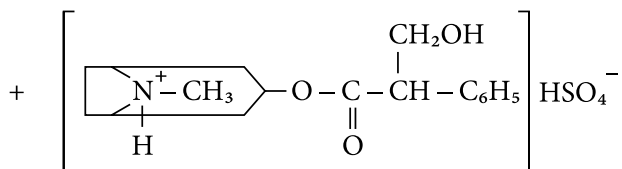
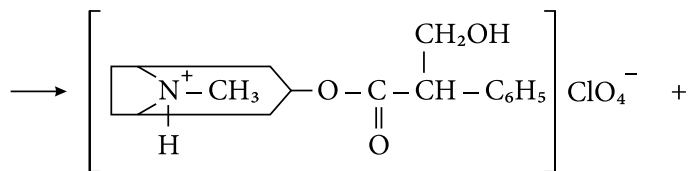
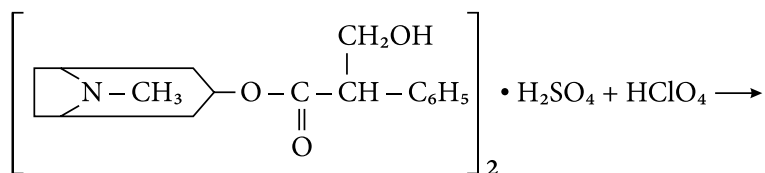
8. Утворення бензальдегіду (запах гіркого мигдалю) при нагріванні субстанції з кислотою сульфатною в присутності кристалика калію дихромату:



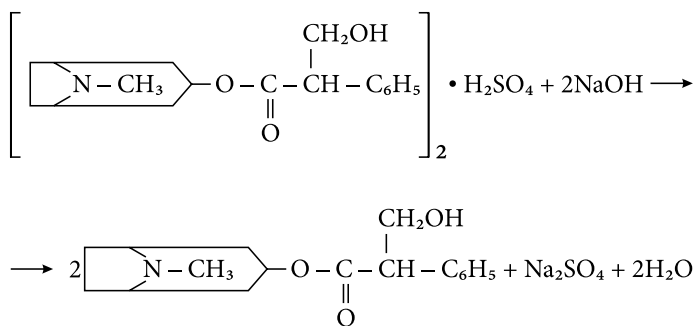


Кількісне визначення.

1. Методом ацидиметрії у неводному середовищі (кислота оцтова безводна) потенціометрично, $s=1$.



2. Алкаліметрія у спирто-хлороформному середовищі, $s=1/2$.



Зберігання. У добре закупореній тарі у захищеному від світла місці.

Механізм дії. Зумовлений вибірковою блокадою атропіном М-холінорецепторів (меншою мірою впливає на Н-холінорецептори), внаслідок чого останні стають нечутливими до ацетилхоліну, який утворюється в ділянці закінчень постгангліонарних парасимпатичних нейронів. Здатність атропіну зв'язуватися з холінорецепторами пояснюється присутністю в його молекулі фрагмента, який надає йому спорідненості із молекулою ендogenousного ліганда – ацетилхоліну. Атропіну сульфат зменшує секрецію слинних, бронхіальних, шлункових і потових залоз, підвищує в'язкість бронхіального секрету, пригнічує активність війок миготливого епітелію бронхів, знижуючи тим самим мукоциліарний транспорт, прискорює скорочення серця, підвищує АВ-провідність, знижує тонус гладком'язових органів, зменшує кількість і загальну кислотність шлункового соку (особливо при переважанні холінергічної регуляції секреції), знижує базальну та нічну секрецію шлункового соку, меншою мірою знижує стимульовану секрецію, виражено розширює зіницю (при цьому можливе підвищення внутрішньо очного тиску). Проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), атропін у терапевтичних дозах збуджує дихання.

Застосування. Атропіну сульфат призначають, переважно як симптоматичний засіб, при виразковій хворобі шлунка та 12-палої кишки, пілороспазмі, гострому панкреатиті, жовчнокам'яній хворобі, холециститі, спазмах кишечника, сечових шляхів, бронхіальній астмі, брадикардії як наслідку підвищен-

ту в розчині для ін'єкцій і таблетках за реакцією з тропеоліном 000-II.

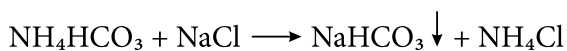
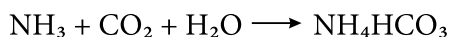
Зберігання. У закупореній тарі.

Механізм дії. Чинить холінолітичну дію. Пригнічує М-холінорецептори та робить їх нечутливими до ацетилхоліну. Має пряму міотропну спазмолітичну (папавериноподібну) дію щодо гладком'язових органів: кишечника, жовчних шляхів, бронхів, очей. Пряма пригнічуюча дія на гладкі м'язи судин виражена менше. Чинить заспокійливу дію на центральну нервову систему, особливо на судиноруховий центр, у зв'язку з чим виникає розширення судин та зниження артеріального тиску.

Застосування. Як холінолітичний та спазмолітичний засіб призначають головним чином у випадку спазмів гладеньких м'язів органів черевної порожнини (шлунка, кишечника, жовчних протоків та жовчного міхура сечоводів); при виразковій хворобі шлунка та дванадцяти палої кишки, при бронхіальній астмі; при підвищеному тонусі та спазмах кровоносних судин (гіпертонічна хвороба, стенокардія, порушення мозкового кровообігу, ангіотрофоневрози); при кольках (ниркових, печінкових, кишкових); в офтальмології – для розширення зіниць.

Натрію гідрокарбонат (Natrii hydrogenocarbonas) (ДФУ) NaHCO_3

Одержання. Методом Сольве (аміачним):



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Розчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % етанолі.

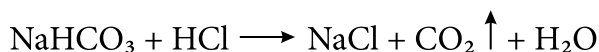
Ідентифікація. 1. При додаванні до водного розчину субстанції розчину фенолфталеїну – з'являється блідо-рожеве забарвлення. При нагріванні одержаного розчину виділяються бульбашки газу і розчин забарвлюється у червоний колір:



2. Субстанція дає реакції на карбонати, гідрокарбонати та на-

трій.

Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1$:



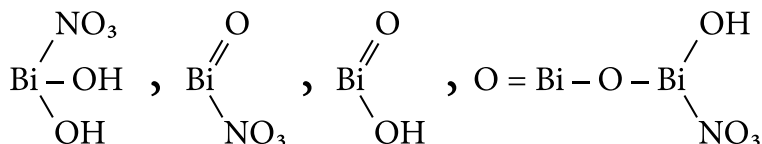
Зберігання. У закупореній тарі.

Механізм дії. Засіб для відновлення лужного стану крові та корекції метаболічного ацидозу; при дисоціації натрію гідрокарбонату вивільнюється бікарбонатний аніон, він зв'язує іони водню з утворенням вугільної (карбонатної) кислоти, яка потім розпадається на воду та вуглекислий газ, що виділяється при диханні; розчин, доведений до показника рН 7,3 – 7,8, попереджує стрибкоподібне залужнювання та забезпечує плавну корекцію ацидозу при одночасному збільшенні лужних резервів крові; препарат збільшує також виділення із організму іонів натрію та хлору, підвищує осмотичний діурез, залужнює сечу, попереджає осад сечової кислоти в сечовидільній системі; всередину клітин бікарбонатний аніон не проникає.

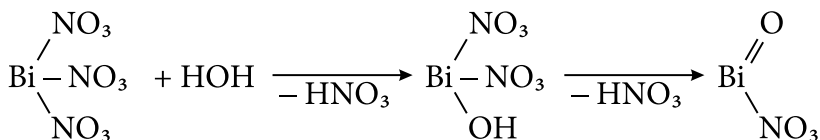
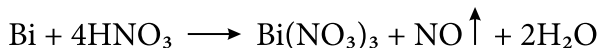
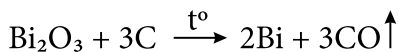
Застосування. Антацидний засіб при підвищеній кислотності шлункового соку.

Вісмуту нітрат основний (Bismuthi subnitras)

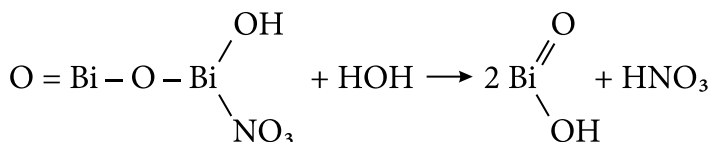
Хімічний склад вісмуту нітрату основного непостійний. Це суміш:



Одержання.

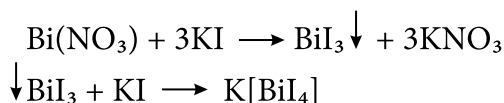


Властивості. Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді та 96% етанолі; легкорозчинний у кислотах азотній та хлористоводневій. Субстанція, яка змочена водою, забарвлює синій лакмусовий папір у червоний колір:

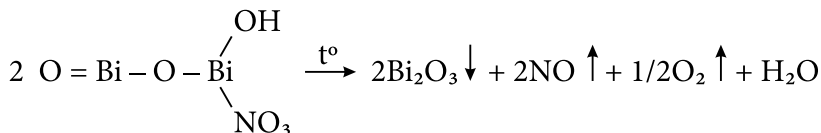


Ідентифікація. Після попереднього розчинення у кислоті азотній за характерними реакціями на вісмут: (a, b) (ДФУ).

1. Реакція з калію йодидом – утворюється чорний осад, розчинний у надлишку реактиву:

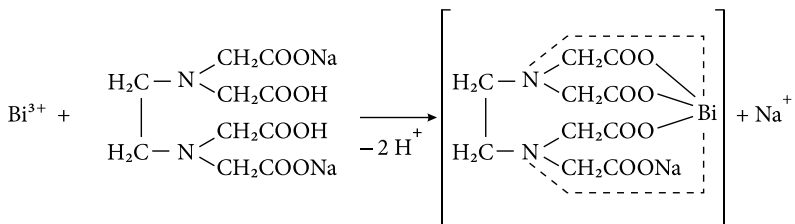
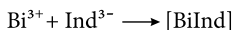


2. При прожарюванні субстанції утворюються жовто-бурі пари та залишок яскраво-жовтого кольору:

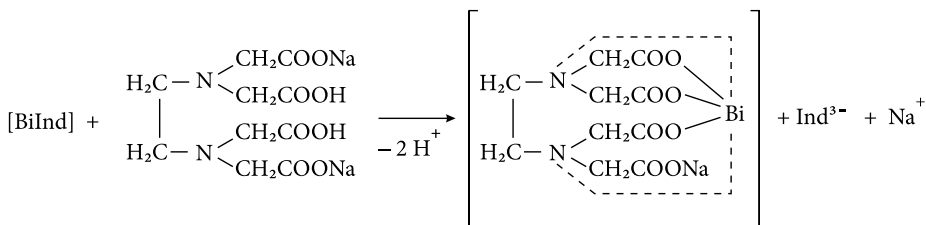


Кількісне визначення. Методом комплексонометрії (індикатор — ксиленоловий оранжевий), пряме титрування розчином

натрію едетату, $s=1$ у перерахунку вісмут (ДФУ).



В точці еквівалентності відбувається зміна забарвлення розчину від рожево - фіолетового до жовтого :



Фармакологічні ефекти. Має в'язучий, антацидний, адсорбуючий, протизапальний, протимікробний, обволікаючий ефекти. В'язуча дія зумовлена утворенням альбумінатів. Зв'язування соляної кислоти шлункового соку сприяє розкриттю ворота, поліпшенню евакуації зі шлунка, розслабленню скороченої цибулини дванадцятипалої кишки. Нейтралізація соляної кислоти призводить до підвищення рН шлункового соку. При підвищенні рН до 3,5 на 99% зв'язуються вільні іони водню, що призводить до припинення їх зворотної дифузії в слизову оболонку і зменшення ушкоджувальної дії. Одночасно при підвищенні рН шлункового соку зменшується або припиняється перетравувальна здатність пепсину.

Застосування. Всередину приймають як в'язучий й антацидний ЛП при шлунково-кишкових захворюваннях (виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки, ентерити, коліти). Зовнішньо застосовують при запальних захворюваннях шкіри й слизових оболонок (дерматити, виразки, ерозії, екземи, склеродермії, плоский лишай, системний червоний вовчак, бородавки, гострі кондиломи).

2. Засоби, що впливають на імунні процеси.

Основною функцією імунної системи є забезпечення гомеостазу живих організмів в умовах існування у біологічно агресивному зовнішньому середовищі.

Традиційно засоби, які впливають на функції імунної системи, прийнято поділяти на імуностимулятори та імуносупресори. Доцільно також окремо виділити групу препаратів, які здатні попередити та зменшити прояви гіперергічної відповіді на повторне потрапляння у сенсibilізований організм антигену, - протиалергічні засоби.

Імуностимулятори

Стимуляція функцій імунної системи необхідна у випадку імунодефіцитних станів, коли зменшується активність її гуморальної і/або клітинної ланок. У таких випадках у людини знижується опірність до інфекцій, останні набувають торпідного, хронічного перебігу, зростає ймовірність розвитку онкозахворювань. Для корекції цих станів призначають засоби, які різними механізмами здатні активізувати систему імунного захисту, - імуностимулятори. Препарати цієї групи іноді називають імуномодуляторами, хоча ця назва і не є загальноновизнаною. Цим підкреслюється, що за певних умов, наприклад при збільшенні дози, деякі імуномодулятори починають проявляти протилежну дію - імунодепресивну. Сучасні імуностимулятори поділяють на такі групи:

1. Препарати з рослин (елеутерокок, ехінацея та ін.).
2. Ліпополісахаридні комплекси мікробного походження (продигіозан та ін.).
3. Препарати тимуса, кісткового мозку, селезінки (тималін, тактивін, міелопід, спленін та ін.).
4. Синтетичні тимоміметики (левамізол).
5. Препарати інтерферону (інтерферон, лаферон, реаферон та ін.).
6. Індуктори утворення інтерферону - інтерфероногени (продигіозан, полудан та ін.).
7. Стимулятори лейкопоезу (метилурацил, натрію нуклеїнат, пентоксил).

Імунодепресанти

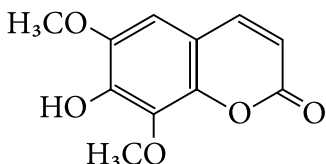
Імунодепресанти, або імуносупресори, - це засоби, здатні пригнічувати імунні реакції. До них належать:

- 1) глюкокортикостероїди;
- 2) циклоспорин-А;
- 3) цитотоксичні засоби:
 - а) алкілюючі (міелосан, циклофосфан);
 - б) антиметаболіти (азатиоприн, меркаптопурин);
 - в) деякі антибіотики (актиноміцин С).

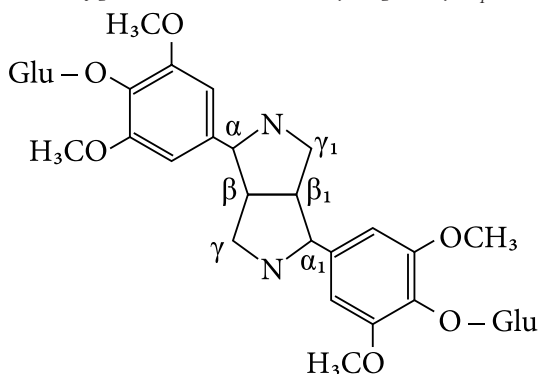
Препарати 2 і 3 груп проявляють сильну імунодепресивну активність, тому їх відносять до справжніх, або “великих”, імунодепресантів.

Елеутерокок колючий (*Eleutherococcus senticosus*)

Хімічний склад сировини. Сировина містить вісім елеутерозидів (А, В, В₁, С, D, Е, F, G), які відносяться до різних груп БАР — тритерпенових сапонінів, кумаринів, лігнанів. Основним лігнаном є сирінгорезинол. Містяться також ефірна олія, смоли, камідь.



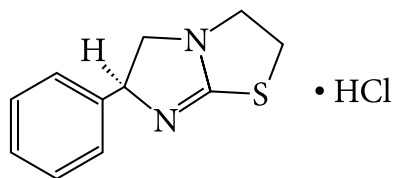
Ізофраксидин (аглікон елеутерозиду В₁)



Механізм дії. Елеутерозиди, активні сполуки, що входять до складу препарату знижують вироблення гормонів кори надниркових залоз, тим самим пригнічуючи реакцію організму, зумовлену впливом стресу. Препарат сприяє синтезу в організмі речовин, відповідальних за психоемоційну поведінку людини. Це серотонін, дофамін, адреналін, норадреналін. Завдяки елеутерозидам препарат підвищує працездатність людини, але в невеликому ступені спричинює гіпоглікемічний ефект. Саме через стимуляції нервової системи людина відчуває себе бадьорою, зникають млявість і сонливість, апатія і дратівливість. Здатний знижувати частоту і тривалість панічних атак, тривожних розладів, які часто супроводжують хворого з вегетосудинною дистонією. Елеутерозиди допомагають нормалізувати апетит, при низькому артеріальному тиску сприяють його нормалізації, збільшують метаболізм, впливають на тонус м'язів і знижують ризик кисневого голодування.

Застосування. Як стимулятор ЦНС, для підвищення гостроти слуху, зору; він має адаптогенну дію; знижує рівень глюкози в крові. Протипоказання до застосування: інфаркт міокарда, гіпертонічний криз, гострі інфекційні захворювання, як адаптоген та імуномодулятор.

Левамізолу гідрохлорид (Levamisoli hydrochloridum)



(6S)-6-Феніл,-2,3,5,6-тетрагідроімідазо[2,1-b]тіазолу гідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок, розчинний у воді, етанолі, нерозчинний у метиленхлориді. $T_{\text{пл}} = 100\text{--}105\text{ }^{\circ}\text{C}$, питоме оптичне обертання 1% розчину препарату у воді становить від -121° до -128° ; pK_a 8,0; $[\alpha]_D^{20} = 124^{\circ} \pm 2^{\circ}$. ІЧ-спектр, см^{-1} : 1587, 1575, 1197, 699, 1150, 1248 (в KBr); $R_f = 0,62$ у системі метанол-концентрований розчин амоніаку (100:1,5); $R_f = 0,48$ у

системі хлороформ-метанол (90:10).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають питоме оптичне обертання розчину левамізолу гідрохлориду; проводять реакцію на хлорид-іони.

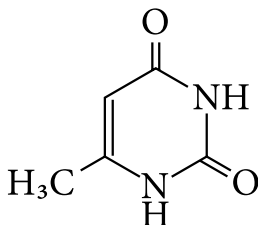
Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі, пряме титрування, $s=1$. Точку еквівалентності визначають потенціометрично.

Фармакологічний ефект. Антигельмінтний, за рахунок блокади нервових гангліїв і паралічу м'язів гельмінта; неспецифічна імуностимулювальна дія, зумовлена активацією та проліферацією Т-лімфоцитів, збільшенням кількості моноцитів, підвищенням активності макрофагів і хемотаксису нейтрофільних гранулоцитів.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці.

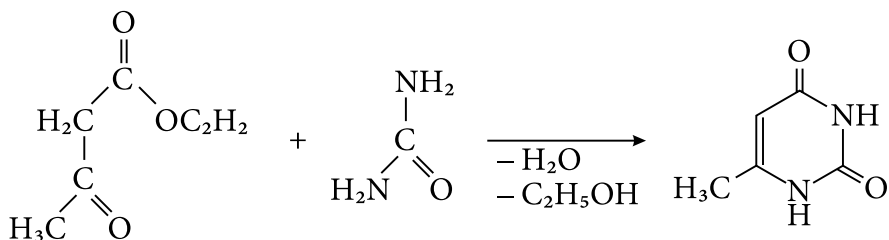
Застосування. Аскаридоз, анкілостомідоз, токсоплазмоз, некатороз, стронгілоїдоз; як імуномодельований препарат при злоякісних пухлинах після оперативного втручання та променевої чи хіміотерапії, при імунодефіцитних станах й аутоімунних хворобах (ревматоїдний артрит, хвороба Крона, рецидивуючий афтозний стоматит, хвороба Рейтера, системний червоний вовчак та ін.), при хронічних інфекційних захворюваннях (рецидивуючий простий герпес, оперізуєчий лишай, при затяжному вірусному гепатиті В; часто рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів), неспецифічні хвороби легень, хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.

Метилурацил (Methyluracilum)



6-Метилурацил або 2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин

Одержання. Синтез метилурацилу базується на конденсації ацетооцтового естеру та сечовини:

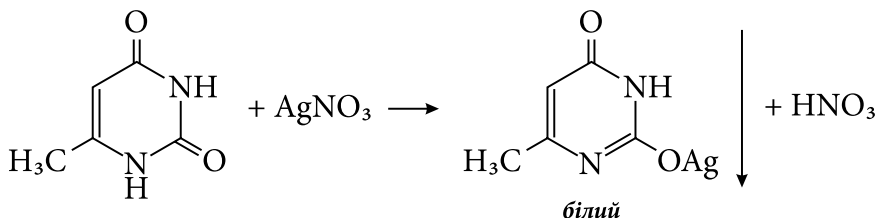


Властивості. Біла кристалічна речовина без запаху. Мало-розчинна у воді й етанолі.

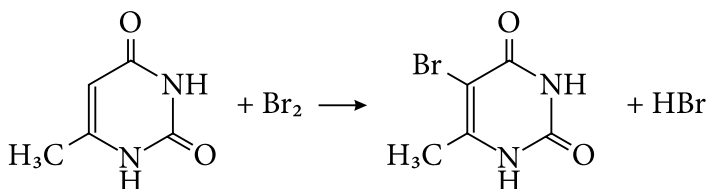
Ідентифікація.

1. Фізико-хімічні методи: УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

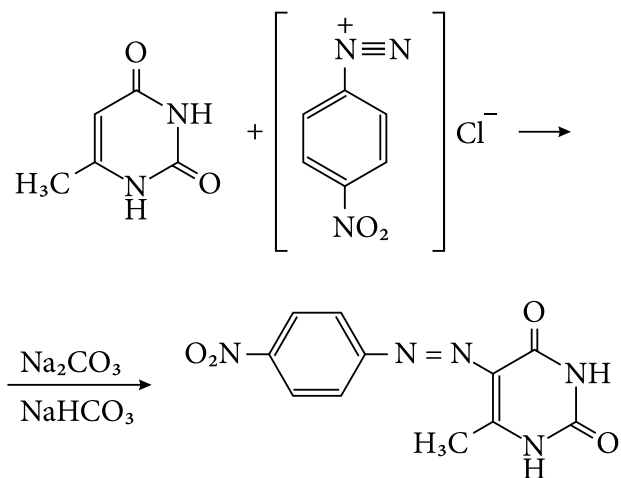
2. Кислотні властивості похідних урацилу дають можливість утворення солей і комплексів із солями важких металів: із аргентуму нітратом і меркурію (II) хлоридом – білі осадки, із солями кобальту (II) – фіолетове забарвлення.



3. Реакція знебарвлення бромної води:

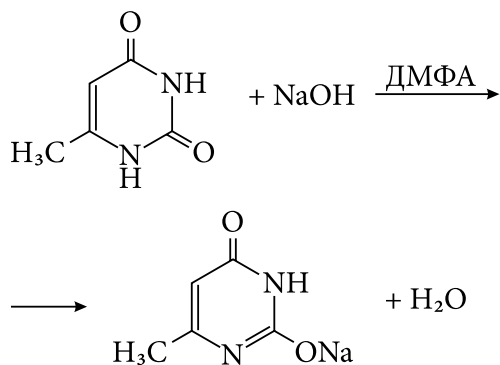


4. Утворення червоно-оранжевого азобарвника при взаємодії з діазотованим розчином *n*-нітроаніліну:

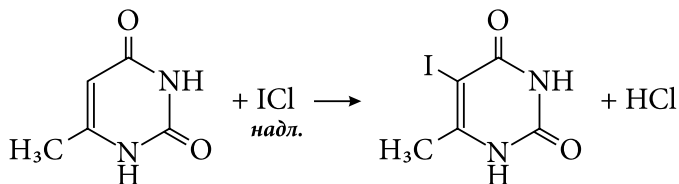


Кількісне визначення.

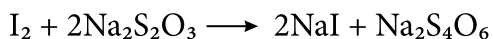
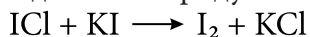
1. Алкаліметрія у неводному середовищі, пряме титрування, $s=1$, індикатор - тимоловий синій:



2. Йодохлорометрія, зворотне титрування, $s = 1$:



Надлишок йодомонохлориду визначають йодометрично:

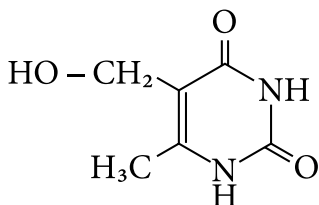


Зберігання. Зберігають у сухому, захищеному від світла місці.

Фармакологічна дія. Має анаболічні та антикатаболічні властивості. Пришвидшує регенерацію, загоювання ран, стимулює клітинні та гуморальні фактори імунітету, виявляє протизапальну дію. Характерною специфічною властивістю препарату є вплив на еритро- і особливо лейкопоез.

Застосування. Стимулятор лейкопоезу, прискорює процеси клітинної регенерації, прискорює загоювання ран.

Пентоксил (Pentoxylum)



5-гідроксиметил-6-метилурацил

Властивості. Білий кристалічний порошок. Має слабкий запах формальдегіду. Розчиняється в розчинах їдких лугів. У воді важкорозчинний, практично нерозчинний в етанолі.

Фармакологічна дія. Препарат впливає на реакцію дефосфорилювання уридинмонофосфату: він уповільнює цей процес, таким чином прискорюється утворення тимідинмонофосфату, який бере участь у синтезі ДНК. Посилює утворення лейкоцитів, фагоцитів та макрофагів, нуклеїнових кислот, антигін (імуноглобулінів). Препарат має протизапальну дію, стимулює регенеративні процеси в тканинах, таким чином сприяючи швидкому загоєнню ран.

Застосування. Пентоксил рекомендований при лейкопенії, агранулоцитарній ангіні, аліментарно-токсичній алейкії, інтоксикації бензолом, інфекційно-запальних захворюваннях органів дихання, імунодефіцитних станах, а також у складі комбінованої терапії, при пародонтозі.

Натрію нуклеїнат (Natrii nucleinas)

Властивості. Білий чи сірувато-білий порошок. Розчинний у воді, краще в гарячій, практично нерозчинний в етиловому спирті та діетиловому ефірі. Водний розчин показує лужну реакцію на лакмус.

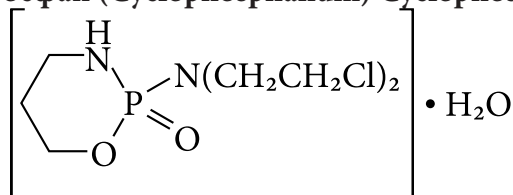
Отримання. Суміш натрієвих солей нуклеїнових кислот, що отримується гідролізом дріжджів і подальшим очищенням.

Фармакологічна дія. Імуномодулюючий засіб, який стимулює лейкопоез у кістковому мозку, відновлюючи диференціацію, якісний та кількісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові. Нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності. Має протизапальну активність і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів.

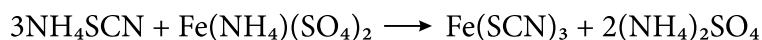
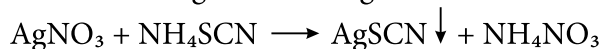
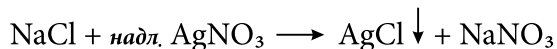
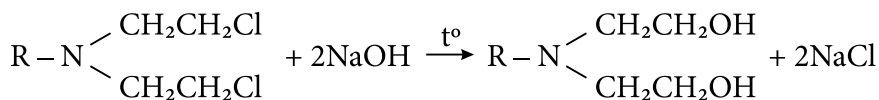
Застосування. Імунодефіцитні стани, алергія, псоріаз, лейкопенія, агранулоцитоз, порушення фосфорного обміну (фосфатурія, рахіт). У комплексній терапії туберкульозу, пневмонії, хронічного бронхіту, ревматичних захворювань, хронічних вірусних гепатитів, уrogenітального герпесу, хламідіозу, шизофренії. У комплексному лікуванні злоякісних пухлин (за умов проведення цитостатичної терапії), які супроводжуються розвитком імунодефіциту та зниженням неспецифічної резистентності організму. При розумовій, фізичній перевтомі, стресах (у т. ч. інфекційних) для відновлення імунного потенціалу. Для підтримки фізичного стану та забезпечення найбільш широкій трофічній підтримки імунної системи літніх людей.

Циклофосфамід (Cyclophosphamidum) (ДФУ)

Циклофосфан (Cyclophosphanum) Cyclophosphamide



Кількісне визначення. Аргентометрія за методом Фольгарда після попереднього нагрівання з натрію гідроксидом у присутності етиленгліколю, $s = 1/2$:

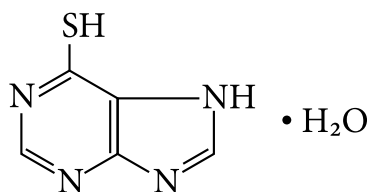


Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 10 °С.

Механізм дії. Цитотоксична дія циклофосфаміду базується на взаємодії між його алкілювальними метаболітами і ДНК. Це алкілювання призводить до розриву та перехресного з'єднання поперечних зв'язків ниток ДНК та ДНК-білків.

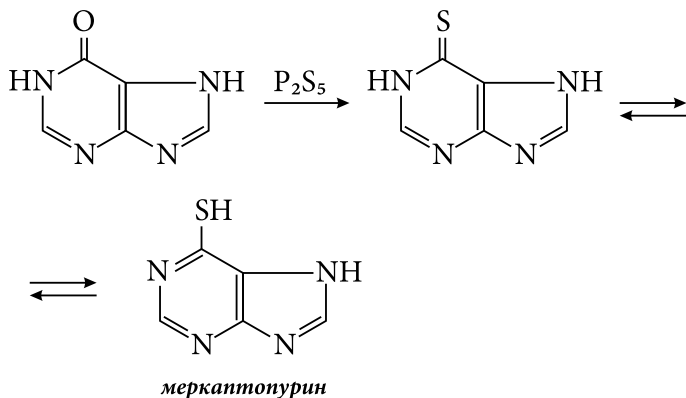
Застосування. Як імунодепресант. Цитостатичний засіб.

Меркаптопурин (Mercaptopurinum) (ДФУ)



7H-пурин-6-тіол

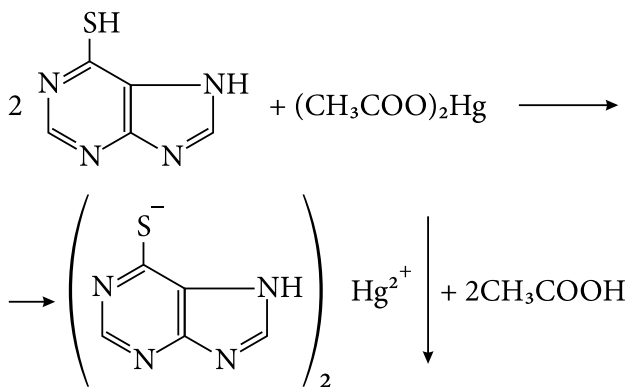
Одержання. Відбувається за реакцією із гіпоксантину під дією пентасульфїду дифосфору в середовищі безводного піридину:



Властивості. Кристалічний порошок жовтого кольору. Практично нерозчинний у воді і ефірі, мало розчинний у 96 % етанолі. Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація.

1. УФ-спектроскопія.
2. При додаванні до нагрітого спиртового розчину субстанції насиченого спиртового розчину меркурію (II) ацетату утворюється осад білого кольору; плюмбуму (II) ацетату – жовтого кольору:

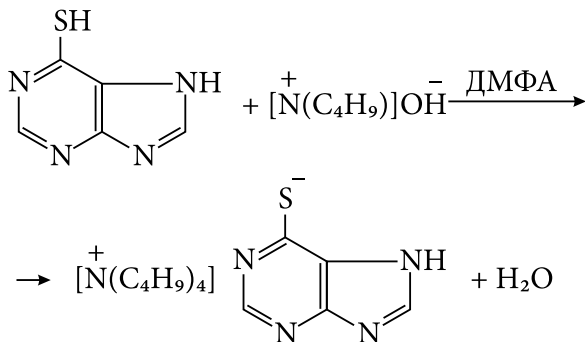


3. Лужний розчин субстанції із розчином натрію нітропрису утворює жовто-зелене забарвлення, яке при підкисленні переходить у темно-зелене.
4. При дії на амоніачний розчин субстанції розчинами

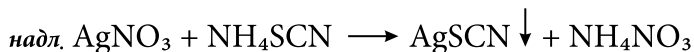
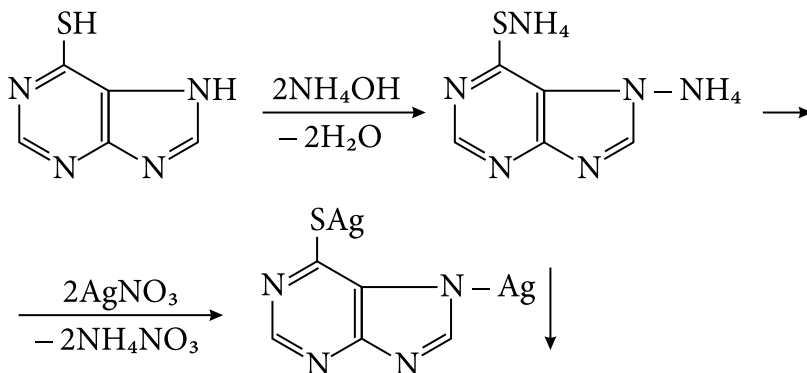
купрум(II) хлориду та гідроксиламіну гідрохлориду утворюється оранжево-жовтий осад.

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія у неводному середовищі (ДФУ). Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі ДМФА потенціометрично, $s = 1$:



2. Аргентометрія за Фольгардом, $s=1/2$:



3. Меркуриметрія, зворотне титрування. Додають надлишок титрованого розчину меркурію (II) нітрату, який осаджує меркурію меркаптопуринат. Після фільтрації надлишок меркурію

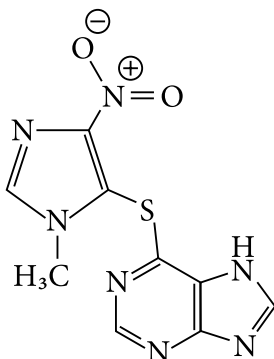
(II) нітрату відтитровують розчином амонію тіоціанату, індикатор феруму(III)амонію сульфат.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Механізм дії. Полягає в інгібуванні синтезу пуринових нуклеотидів ДНК шляхом конкурентного метаболізму після його поглинання клітинами та перетворення до нуклеотидів тіогуаніну, внаслідок чого гальмується синтез пуринових нуклеотидів у S-фазі мітозу.

Застосування. Як імунодепресант. Застосовують для лікування онкологічних захворювань, таких як гострий лейкоз, а також для профілактики і лікування нейролейкемії.

Азатиоприн (Azathioprinum)



6-[(1'-метил-4'-нітро-1H-імідазол-5'-іл)тіо]-7H-пурин

Властивості. Блідо-жовтий порошок практично нерозчинний у воді та 96% етанолі, розчинний у розведених розчинах лугів, помірно розчинний у розведених мінеральних кислотах.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; УФ-спектр розчину речовини в суміші ДМСО і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої має $\lambda_{\max} = 280$ нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 600-660$); після відновлення нітрогрупи до аміногрупи проводять реакцію діазотування та азосполучення (рожевий осад).

Кількісне визначення. Методом алкаліметрії у неводному (ДМФА) середовищі потенціометрично.

Зберігання. У добре закупореній тарі у захищеному від світла

місці.

Механізм дії. Є проліками 6-меркаптопурину (6-МП). 6-МП - неактивний, але він діє як антагоніст пурину і для імуносупресії потребує клітинного поглинання та внутрішньоклітинного анаболізму до нуклеотидів тіогуаніну (НТГ). Імунодепресивна дія зумовлена гіпоплазією лімфоїдної тканини, зниження кількості Т-лімфоцитів, порушенням синтезу імуноглобулінів, зниженням клітинно-опосередкованих реакцій гіперчутливості.

Застосування. Як імунодепресант. Гомотрансплантація нирок, ревматоїдний артрит, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, міастенія, пухирчатка, синдром Рейтера, променевиї дерматит, псевдогіпертрофічна міопатія, псоріаз.

3. Протиалергічні засоби.

Гіперергічну реакцію імунної системи сенсibiliзованого організму на антигени прийнято називати реакцією гіперчутливості, або *алергічною реакцією*. У наш час частота алергічних захворювань у всьому світі сягає 10-15 % з постійною тенденцією до зростання.

Загальними принципами попередження та лікування алергічних реакцій є такі:

- 1) уникнення контакту з алергеном;
- 2) проведення специфічної десенсибілізації шляхом повторного введення хворому невеликих доз специфічного алергену (при цьому чутливість до нього може зменшуватись);
- 3) проведення неспецифічної десенсибілізації шляхом призначення препаратів, які пригнічують імунні реакції (імунодепресантів);
- 4) застосування протиалергічних засобів, які здатні попередити вивільнення медіаторів алергії шляхом стабілізації мембран опасистих клітин або ж заблокувати рецептори, з якими ці медіатори взаємодіють у тканинах;
- 5) симптоматичне лікування проявів алергічних реакцій, які вже розвинулись. Напрямки терапії реакцій гіперчутливості швидкого і сповільненого типів відрізняються.

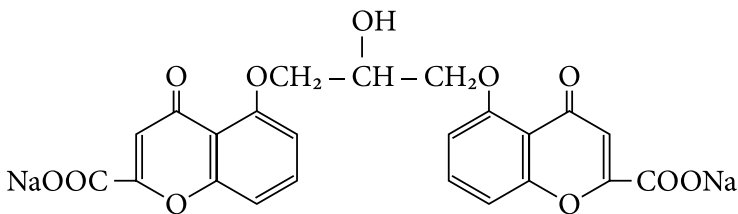
При алергічних реакціях негайного типу використовують такі групи лікарських засобів:

1. Протиалергічні препарати: а) засоби, які стабілізують мембрани опасистих клітин та базофілів і гальмують вивільнення із них медіаторів реакцій гіперчутливості (кромолін-натрію, кетотифен та ін.); б) протигістамінні засоби - блокують рецептори, з якими з'єднується у тканинах гістамін (димедрол, супрастин та ін.).

2. Засоби, які зменшують пошкодження тканин (глюкокортикостероїди).

3. Засоби симптоматичного лікування (адреналін, еуфілін та ін.).

Кромолін-натрій (Cromolyn Sodium)



динатрієва сіль 5,5'-(2-гідрокси-1,3-пропандііл)біс(4-оксо-4Н-1-бензопіран)-2-карбонової кислоти

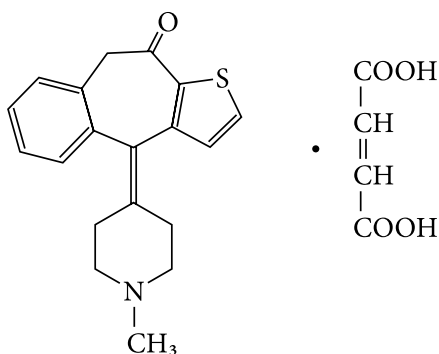
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватого смаку. Легко розчинний у воді.

Механізм дії. Пов'язаний з пригніченням фосфодіестерази, накопиченням цАМФ і зниженням проникності мембран базофільних гранулоцитів сполучної тканини. При цьому пригнічується надходження Ca^{2+} до цих клітин і обмежується вивільнення гістаміну. Кромолін-натрій у кишках не абсорбується, тому застосовується лише інгаляційно. Діє протягом 4-6 год.

Застосування. Ефективний у хворих на бронхіальну астму та здійснює профілактику нападів бронхіальної астми. Безперервне тривале застосування препарату зменшує частоту і полегшує напади бронхіальної астми, зменшує потребу в бронхорозширюючих засобах і кортикостероїдах. Для купірування гострих

нападів препарат не застосовують. Кромолін-натрій найбільш ефективний у хворих молодого віку, у яких ще не розвинулися хронічні зміни в легенях. Дія препарату найбільш виражена при атопічній формі бронхіальної астми, але ефект спостерігається також при інфекційно-алергічній формі захворювання, при астматичному бронхіті, пневмосклерозі з нападами задухи, особливо при наявності алергічного компонента.

Кетотифену гідрогенфумарат (Ketotifeni hydrogenofumaras)



4-(1-метилпіперидин-4-іліден)-4,9-дигідро-10Н-бензо [4,5]циклогепта[1,2-*b*]тіофен-10-он фумарат

Властивості. Білий або жовто-коричневий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі, малорозчинний у хлороформі. $T_{пл.} = 190-196^{\circ}\text{C}$ з розкладанням; УФ-спектр: $\lambda_{max} = 297 \text{ нм}$ ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 475$) в 0,1 М НСІ; $\lambda_{max} = 237 \text{ нм}, 302 \text{ нм}$ в 0,1 М NaOH; ІЧ-спектр, см^{-1} : 1180, 1255, 1280, 1302, 1650, 1720 (у KBr).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ у системі вода — кислота мурашина безводна — ізопропіловий ефір (3:7:7) з виявленням в УФ-випромінюванні.

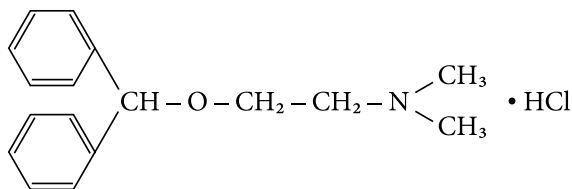
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування (титрант — HClO_4) з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері.

Механізм дії. Пов'язаний з гальмуванням вивільнення гістаміну та інших медіаторів мастацитами, з блокуванням гістамінових H_1 -рецепторів і пригніченням ферменту фосфодіестерази, у результаті чого підвищується рівень цАМФ в опасистих клітинах.

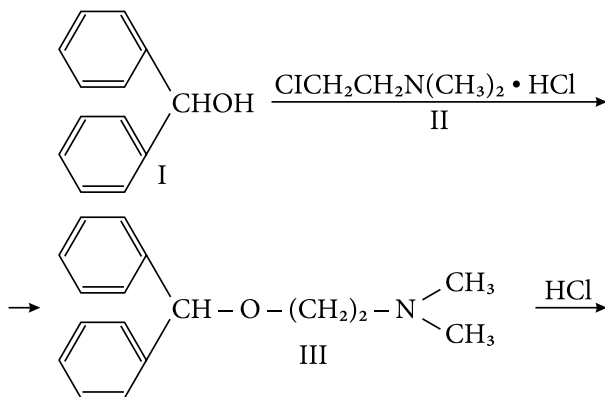
Застосування. Запобігання нападам бронхіальної астми, астматичних симптомів, сінної гарячки. Профілактика та лікування алергійних дерматозів; алергічний риніт і кон'юнктивіт.

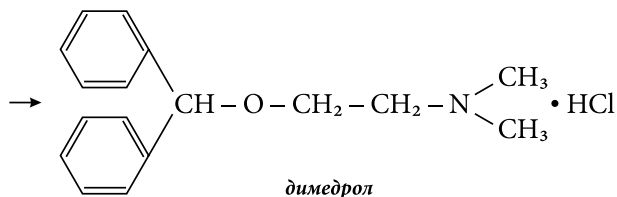
Дифенгідраміну гідрохлорид
(Diphenhydramini hydrochloridum) (ДФУ)
Димедрол (Dimedrolum)



2-(дифенілметокси)-N,N-диметилетанаміну гідрохлорид

Одержання. Взаємодією бензгідролу (I) та гідрохлориду β -диметиламіноетилхлориду (II) в присутності натрію гідроксиду. Одержану основу (III) обробляють кислотою хлоридною:



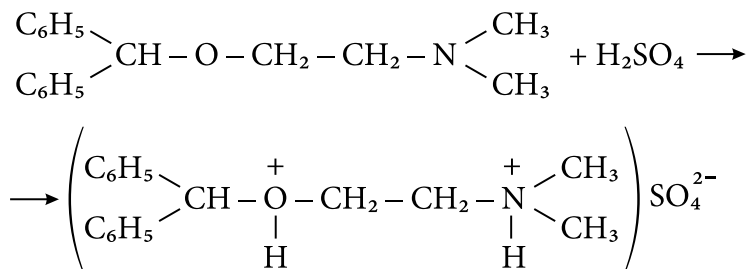


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легкокорозинний у 96 % етанолі.

Ідентифікація:

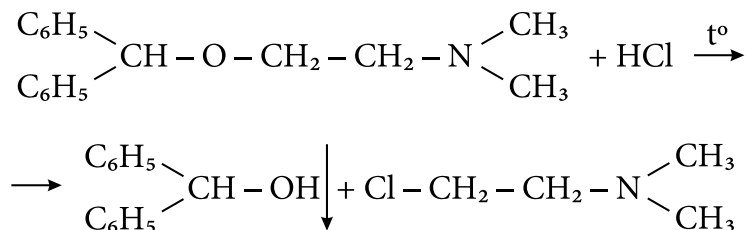
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.

2. Реакція утворення оксонієвої солі при взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою – з'являється інтенсивне жовте забарвлення, що переходить у червоне при додаванні кислоти нітратної концентрованої. Одержаний розчин розбавляють водою, охолоджують і додають хлороформ; хлороформний шар забарвлюється в інтенсивний фіолетовий колір:



3. Субстанція дає реакції на хлориди.

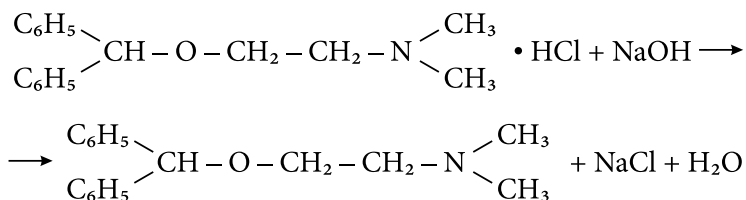
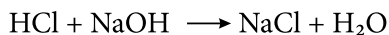
4. Реакція кислотного гідролізу:



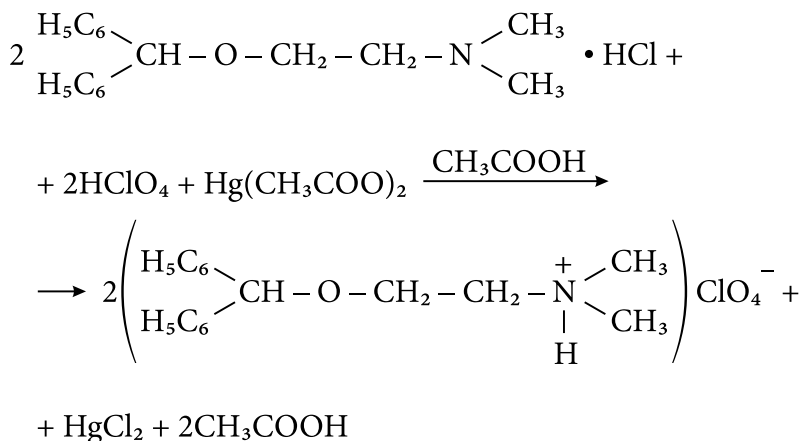
Перевіряють температуру плавлення бензгідролу, який

утворився (62–67 °С).

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія в суміші спирту і 0,01М розчину кислоти хлористоводневої, пряме титрування, потенціометрично, $s=1$. У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (ДФУ):

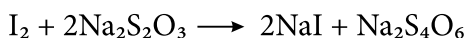
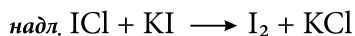
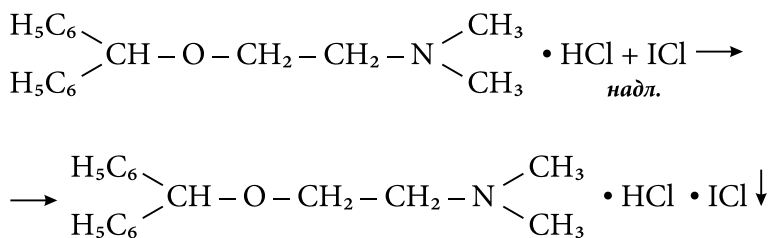


2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Лікарський засіб розчиняють у кислоті оцтовій льодяній, додають розчин меркурію (II) ацетату (для зв'язування кислоти хлористоводневої) і титрують розчином кислоти перхлоратної в кислоті оцтовій льодяній до зеленкувато-блакитного забарвлення, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

4. Алкаліметрія за зв'язаною HCl у присутності ефіру, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$.

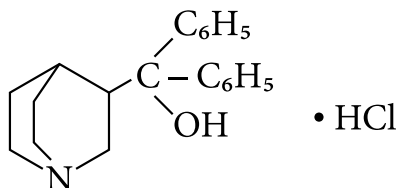
5. Аргентометрія за зв'язаною HCl за методом Фольгарда, $s=1$.

Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла і вологи, оскільки лікарський засіб гігроскопічний і може поступово гідролізуватися.

Механізм дії. Блокатор H_1 -гістамінових рецепторів I покоління усуває ефекти гістаміну, що проявляються через цей тип рецепторів. Дія на центральну нервову систему (ЦНС) зумовлена блокадою H_3 -гістамінових рецепторів мозку і пригніченням центральних холінергічних структур.

Застосування. Протигістамінний (протиалергічний) засіб зі снодійним ефектом.

Фенкарол (Phencarolum) Quifenadine*



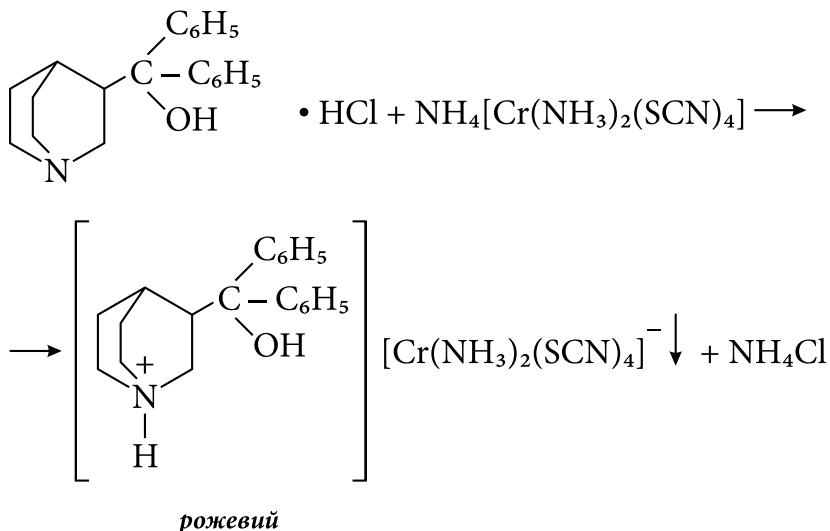
Хінуклідил-3-дифенілкарбінолу гідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Малорозчинний у воді та етанолі, практично не-

розчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Реакція з розчином амонію рейнекату – утворюється осад рожевого кольору, розчинний в ацетоні:



3. Утворення вишнево-коричневого забарвлення з реактивом Маркі (реакція на фенільний радикал).

Кількісне визначення.

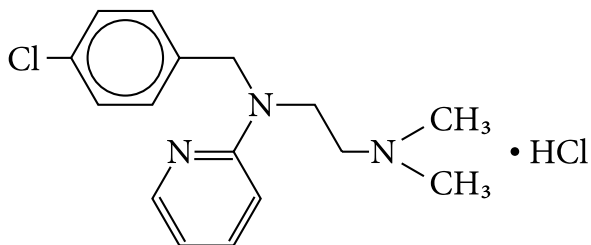
1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. УФ-спектрофотометрія.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Механізм дії. Є похідним хінуклідилкарбінолу, який зменшує вплив гістаміну на органи та системи. Є конкурентним блоатором H₁-рецепторів. Крім того, на відміну від класичних препаратів цієї групи, він активує ензим діаміноксидазу, який розщеплює близько 30 % ендогенного гістаміну.

Застосування. Антигістамінний засіб.

Хлоропірамін (Chloropyraminum)

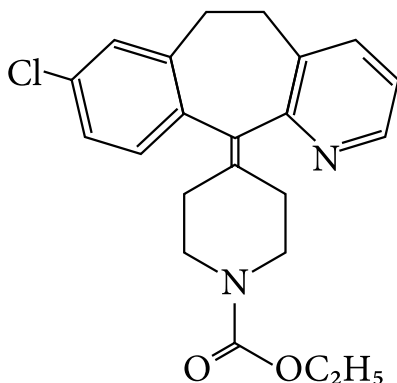


N', N'-диметиламіноетил -N-(p-хлорбензил)амінопіридину гідрохлорид

Механізм дії. Полягає у неселективному блокуванні H_1 -рецепторів гістаміну, а також блокуванні М-холінорецепторів та серотонінових рецепторів.

Застосування. Алергічні дерматози (кропив'янка, екзема, шкірний свербіж, дерматит), алергічний риніт і кон'юнктивіт, сінна гарячка, набряк Квінке, медикаментозна алергія, на початкових стадіях бронхіальної астми.

Лоратадин (Loratadinum)

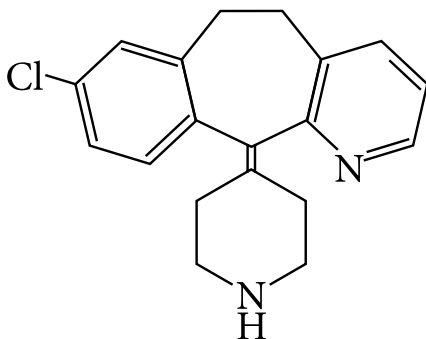


Етиловий ефір 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11H-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-b]піридин-11-іліден)-1-піперидинкарбонової кислоти

Механізм дії. Є сильним протигістамінним засобом тривалої дії так званого другого покоління. Механізм дії лоратадину базується на вибіркового блокуванні гістамінових H_1 -рецепторів. Лоратадин, що характеризується значною спорідненістю з периферійними H_1 - рецепторами, практично не має спорідненості з гістаміновими рецепторами, локалізованими в центральній нервовій системі, а також з іншими рецепторами для біогенних амінів. Через розмір молекули і високу здатність зв'язування з білками крові, лоратадин погано долає гематоенцефалічний бар'єр. Усе це призводить до того, що седативна дія лоратадину не завжди проявляється. Препарат також не підсилює гальмівної дії алкоголю на ЦНС. Чинить антиалергічну, антиексудативну та протисвербіжну дію; зменшує проникність капілярів, усуває спазм гладеньких м'язів, запобігає розвитку набряку тканин.

Застосування. Сезонний та цілорічний алергічний риніт, кон'юнктивіт; хронічна ідіопатична кропив'янка; алергічний дерматит.

Дезлоратадин (Desloratadinum)



*8-хлор-6,11-дигідро-11-(4-піперидиніліден)-5H-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин*

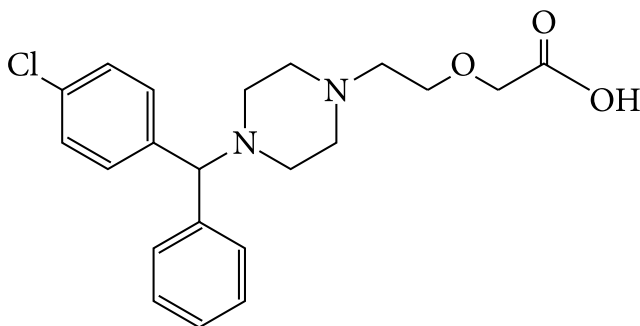
Механізм дії. Селективно блокує периферичні H_1 -гістамінові рецептори, оскільки препарат майже не проникає крізь гема-

тоенцефалічний бар'єр. Численні дослідження показали, що крім антигістамінної активності дезлоратадин продемонстрував свої протиалергічні та протизапальні властивості.

Застосування. Для усунення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом, таких як чхання, виділення з носа, свербіж, набряк та закладеність носа, а також свербіж та почервоніння очей, сльозотеча, свербіж піднебіння та кашель.

Для усунення симптомів, пов'язаних з кропив'янкою, таких як свербіж та висипання.

Цетиризин (Cetirizinum)



(2-(4'-((4''-хлорофеніл)фенілметил)-1'-піперазиніл)етокси)оцтова кислота

Механізм дії. Блокує H_1 -гістамінові рецептори за принципом конкурентного захоплення. Пов'язані з цетиризином рецептори не можуть взаємодіяти з головним медіатором алергії, що попереджає її розвиток на ранніх стадіях і обмежує вираженість пізніх. Цетрин полегшує свербіж шкіри, знижує інтенсивність виділення слизу і проникність капілярів, попереджаючи тим самим розвиток набряку слизових. У астматиків ліки зменшують спазм гладких м'язів бронхів, викликаний надмірною стимуляцією H_1 -рецепторів.

Застосування. Симптоматичне лікування алергічних захворювань: хронічного (цілорічного) алергічного риніту, сезонних алергічних ринітів, алергічного кон'юнктивіту, хронічної ідіопатичної кропив'янки, алергічного дерматиту.

Рекомендована література

1. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. – Т.1. – 1128 с.; – Т.2. – 724 с.; – Т.1. – 732 с.
2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.
3. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг. ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552с.
4. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.
5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянц. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

Допоміжна література

1. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / [Безуглый П. А., Болотов В. В., Гриценко И. С. и др.]; под ред. В. П. Черныха – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
2. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова Книга, 2003. – 464 с.
3. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — Київ: МОРІОН, 2005. — 848 с.
4. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. – М.: «МЕД-пресс-информ», 2008. – 615 с.

5. Фармацевтическая химия: за ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 635 с.
6. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. - 740 с.
7. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В. В. Медицинская химия // Фолио. – 2005.- 464 с.
8. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
9. Логинова Н.В., Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию [Электронный ресурс] - Электрон. текст. дан. (968 Кб). - Мн.: “Электронная книга БГУ”, 2004. — Режим доступа: <http://anubis.bsu.by/publications/elresources/Chemistry/Loginova.pdf>.

Різак Г. В.

**КУРС ЛЕКЦІЙ З
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

КНИГА 3

**ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»
МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ**



Формат 60x84/16. Папір офс.
Гарнітура Minion Pro. Друк циф.
Ум. друк. арк. 11,4. Обл.-вид. арк. 5,14.
Тираж 300 прим. Замовлення № 13.

Видавництво «ФОП Сабов А.М.».
м. Ужгород, вул. Університетська, 21/220.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4855 від 25.02.2015р.
Друк: ФОП Сабов А.М., тел.: 050-43-22-437



РІЗАК ГАЛИНА ВІКТОРІВНА

**Кандидатка фармацевтичних наук,
доцентка кафедри органічної хімії
Навчально-наукового інституту
хімії та екології Ужгородського
національного університету**

ГАЛИНА ВІКТОРІВНА РІЗАК народилася в місті Володимир-Волинському Волинської області.

У 1991 році з відзнакою закінчила хімічний факультет УжНУ. В цьому ж році вступила в аспірантуру, яку завершила в 1994 р. за спеціальністю «органічна хімія».

З 1994 року по 2006 рік працювала на наукових і викладацьких посадах кафедри органічної хімії Ужгородського національного університету, з січня 2009 року по липень 2012 року – на викладацьких посадах на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків). Дисертацію захистила за спеціальністю 15.00.02. «фармацевтична хімія та фармакогнозія».

Автор і співавтор понад 50 наукових праць, серед них «Посібник з біоорганічної хімії» з грифом МОН для студентів вишів, методичні посібники і практикуми з органічної хімії, з біоорганічної хімії, з фармацевтичної хімії. Співавтор двох патентів на винахід та на корисну модель. Викладає курс лекцій і проводить лабораторні та практичні заняття з фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії для студентів – майбутніх хіміків, екологів, біологів, стоматологів, медиків та фармацевтів.

Відмінник освіти України. Нагороджена почесними грамотами Закарпатської обласної державної адміністрації, Закарпатської обласної ради профспілок та ректора УжНУ, грамотами Закарпатської обласної ради та Ужгородського міського голови, відзнакою УПЦ.

Радою експертів інтернет-видання «СВІТОГЛЯД» нагороджена дипломом в номінації «Кращий науково-педагогічний працівник Закарпатської області за роки Незалежності України».

Радою експертів Благодійного фонду підтримки освіти, науки, науково-технічної та інноваційної діяльності визнана переможцем у номінації «Кращий викладач року-2021».