

Різак Г.В.

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ З
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

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

Ч.2.
Навчально-методичне видання.

Ужгород 2022

УДК 615:54](075.8)

Р 49 Різак, Галина Вікторівна

Конспект лекцій з фармацевтичної хімії : для студентів IV курсу мед. ф-ту спец. «Фармація». Ч. 2 / Г. В. Різак. - Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2022.-170 с.

Автор:

Різак Галина Вікторівна, доцент кафедри органічної хімії хімічного факультету УжНУ, кандидат фармацевтичних наук

Рецензенти:

Торохтін Олександр Михайлович, професор, доктор медичних наук

Бисага Єлизавета Іванівна, доцент, доцент кафедри фармацевтичних дисциплін УжНУ, кандидат фармацевтичних наук

У конспекті 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 дисципліни для студентів IV курсу у восьмому семестрі.

Для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація».

ISBN 978-617-7798-78-0

© Різак Галина Вікторівна

Зміст

Вступ	5
Лекція 1. Антибіотики. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	7
1. Антибіотики гетероциклічної структури. Інгібітори β -лактамаз	8
2. Антибіотики – тетрацикліни. Антибіотики –макроліди	18
3. Антибіотики аміноглікозної структури, хлорамфеніколи, інші групи антибіотиків	26
Лекція 2. Протимікробні лікарські засоби. Сульфаніламіді. Похідні нафтиридину і хінолонкарбонових кислот. Похідні 8-оксихіноліну, хіноксаліну і нітрофурану. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	39
1. Сульфаніламіді	39
2. Похідні нафтиридину і хінолонкарбонових кислот	56
3. Похідні хіноксаліну, 8-оксихіноліну	61
4. Похідні нітрофурану	65
Лекція 3. Протитуберкульозні засоби. Засоби для лікування онкологічних захворювань. Протівірусні та протималарійні засоби. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	74
1. Протитуберкульозні засоби	74
2. Засоби для лікування онкологічних захворювань	81
3. Протівірусні засоби	93
4. Протималарійні засоби	99

Лекція 4. Протигрибкові лікарські засоби. Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій. Антигельмінтні засоби. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині

- 1. Протигрибкові лікарські засоби 111
- 2. Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій 118
- 3. Антигельмінтні засоби 121

Лекція 5. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Протипедикульозні та акарицидні засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині

- 1. Антисептичні та дезінфекційні засоби 131
- 2. Протипедикульозні та акарицидні засоби 161

Вступ

Конспект 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 конспекті лекцій представлені теми, що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою дисципліни для студентів IV курсу у восьмому семестрі.

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

Лекція 1

Антибіотики. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Антибіотики гетероциклічної структури.

Інгібітори β -лактамаз.

2. Антибіотики – тетрацикліни. Антибіотики –макроліди.

3. Антибіотики аміноглікозної структури, хлорамфеніколи, інші групи антибіотиків.

Антибіотики (грец. anti - проти, bios - життя) - це хіміотерапевтичні засоби, що утворюються мікроорганізмами або отримані з інших природних джерел, а також їх похідні та синтетичні продукти, які мають здатність вибірково пригнічувати в організмі хворого збудників захворювань.

До препаратів, що використовуються в лікарській практиці, ставляться певні вимоги. Вони повинні мати високу вибіркoвість антимікробного ефекту в дозах, нетоксичних для організму, забезпечувати ефективні антибактеріальні концентрації в рідинах і тканинах протягом тривалого часу. Під час застосування антибактеріальних препаратів не повинна швидко розвиватися резистентність мікроорганізмів. Засоби повинні бути зручними для застосування.

Сучасна класифікація антибіотиків, яка враховує особливості хімічної будови, механізму та спектра дії, включає такі групи цих препаратів:

I. Бета-лактамі антибіотики: 1. Пеніциліни. 2. Інгібітори бета-лактамаз і комбіновані препарати, до складу яких входять: а) цефалоспорини; б) монобактами; тіенаміцини (карбапенеми).

II. Макроліди й азаліди.

III. Лінкозаміди.

IV. Тетрацикліни.

V. Аміноглікозиди.

- VI. Хлорамфеніколи.
- VII. Глікопептиди.
- VIII. Циклічні поліпептиди (поліміксини).
- IX. Антибактеріальні фторхінолони.
- X. Інші антибіотики.

У дану класифікацію включено фторхінолони, які, за установленими поглядами, належать до синтетичних протимікробних препаратів різної хімічної будови. Однак вони широко використовуються, разом з антибіотиками, для лікування бактеріальних інфекцій, у зв'язку з чим віднесені ВООЗ до однієї групи антибактеріальних агентів (АТС - класифікація ВООЗ, 1999 р.)

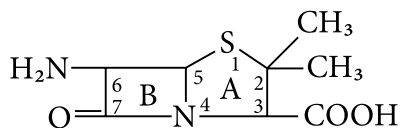
1. Антибіотики гетероциклічної структури.

Інгібітори β -лактамаз.

В основі антимікробної дії всіх бета-лактамних антибіотиків та пеніцилінів зокрема лежить здатність пригнічувати ферменти транспептидази (вони отримали назву пеніцилінзв'язуючих білків - ПЗБ), які здійснюють один з етапів синтезу пептидоглікану - основного компонента клітинної стінки мікроорганізмів.

Пеніциліни

В основі молекули пеніцилінів лежить 6-амінопеніциланова кислота (6-АПК), яка складається з конденсованих тiazолідинового (А) і β -лактамного (В) циклів:



6-АПК

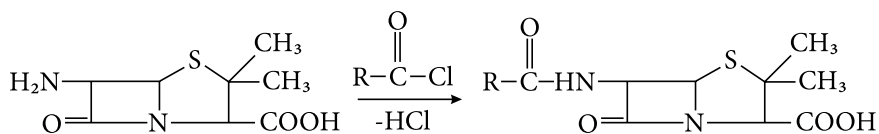
Одержання. Природні пеніциліни отримують мікробіологічним синтезом зі штамів *Penicillium notatum* і *Penicillium chrysogenum*.

Для проявлення біологічної активності велике значення має β -лактамний цикл, який дуже нестійкий у кислому і лужному середовищах.

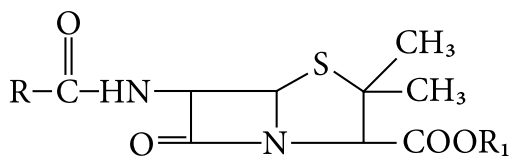
Пеніцилін стоїть біля витоків ери антибіотиків, і у зв'язку з широким використанням зараз 80–90 % штамів стафілококів виробили до нього стійкість, продукуючи фермент пеніциліназу, яка розщеплює β -лактамний цикл.

Ураховуючи це і той факт, що пеніциліни найменш токсичні порівняно з іншими антибіотиками, проводиться пошук напівсинтетичних пеніцилінів на основі 6-АПК.

Напівсинтетичні пеніциліни – це ацильні похідні 6-АПК. Ацилюючими агентами є хлорангідриди відповідних карбонових кислот:



У медичній практиці використовують такі лікарські засоби пеніцилінів загальної формули:

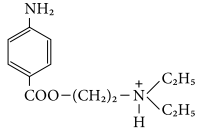


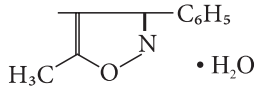
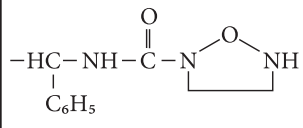
Три покоління пеніцилінів:

1. Природні (бензилпеніциліну Na, K або новокаїнова сіль, феноксиметилпеніцилін)
2. Напівсинтетичні пеніциліни (оксацилін, ампіцилін, амоксицилін, диклоксацилін, карбеніцилін та ін.)
3. Напівсинтетичні антибіотики + інгібітор β -лактамаз (амоксиклав (аугментин), тиментин)

Використовують також комбінований препарат – ампіокс (ампіциліну й оксациліну натрієві солі).

Властивості. Лікарські засоби природних і напівсинтетичних пеніцилінів – це білі кристалічні речовини, без запаху, гіркі на смак. Натрієва і калієва солі бензилпеніциліну гігроскопічні

Природні пеніциліни		
R	R ₁	Назві лікарського засобу
1	2	3
-CH ₂ -C ₆ H ₅	Na(K)	Бензилпеніциліну натрієва (калієва) сіль (ДФУ). Benzylpenicillinum natricum (kalicum) Benzylpenicillin sodium* (potassium*) Натрію (калію) (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(фенілацетил)аміно]-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат
-CH ₂ -O-C ₆ H ₅	H	Феноксиметилпеніцилін Phenoxymethylpenicillinum (Penicillium V - пеніцилін фау)
-CH ₂ -C ₆ H ₅		Benzylpenicillinum novocainum Бензилпеніциліну новокаїнова сіль

Напівсинтетичні пеніциліни		
-CH- C ₆ H ₅ NH ₂ • 3H ₂ O	H	Ампіциліну натрієва сіль (ДФУ) Ampicillinum natricum Ampicillin sodium* Натрію (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат
-CH- C ₆ H ₅ NH ₂ • 3H ₂ O	H	Амоксициліну тригідрат (ДФУ) Amoxicillinum trihydricum Amoxicillin trihydrate* (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота
 • H ₂ O	Na	Оксациліну натрієва сіль Oxacillinum natrium Натрієвої солі 3-феніл-5-метил-4-ізоксазолілепінциліну моногідрат
-CH- C ₆ H ₅ COONa	Na	Карбеніциліну динатрієва сіль Carbencillinum dinatrium Динатрієва сіль 6-[-2-карбоксі-2-фенілацетамідо]-пеніциланової кислоти
	Na	Азлоциліну натрієва сіль Azlocillinum natrium Натрієва сіль 6-[D-2-(2-оксо-1-імідазоліден-1-карбоксамідо)-2-фенілацетамідопеніцилінової кислоти
-CH- C ₆ H ₅ COOC ₆ H ₅		Карфециліну натрієва сіль Carphacillinum natrium Натрієва сіль 6-(L-феноксикарбоніл)-фенілацетамідопеніцилінової кислоти

й легко розчиняються у воді. Новокаїнова сіль бензилпеніциліну, феноксиметилпеніцилін і ампіцилін мало розчинні у воді.

Водні або спиртові розчини пеніцилінів обертають площину поляризованого променя праворуч.

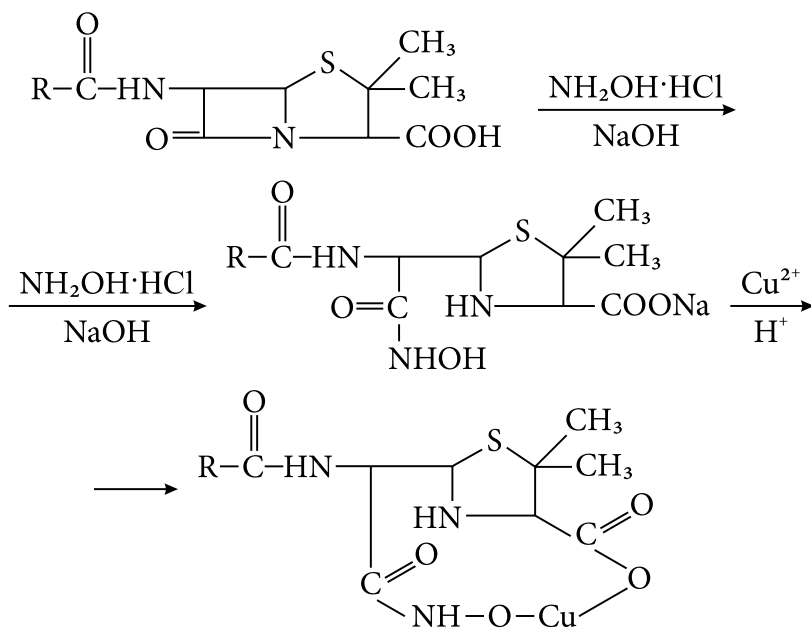
Ідентифікація.

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

Реакція з формальдегідом у присутності кислоти сульфатної концентрованої. Реакція розпізнавальна, оскільки кожний пеніцилін утворює при цьому характерне забарвлення (бензилпеніциліни – червонувато-коричневе забарвлення, амоксицилін – темно-жовте та ін.).

Субстанції дають реакції на іони калію, натрію та новокаїн.

Нефармакопейні реакції: а) реакція утворення купруму (II) (зеленого) або феруму (III) (червоного кольору) пеніцилоїногідроксаматів після гідроксиламінолізу β-лактамного циклу:



б) визначення *органічно зв'язаного сульфуру* після перетворення в сульфідіон при сплавленні з гідроксидами лужних металів;

в) визначають температуру плавлення *N-етилпіперидинові солі бензилпеніциліну* (для природних пеніцилінів);

г) реакція на залишок *α -амінокислоти* (ампіцилін, амоксицилін) – при нагріванні з розчином *нінгідрину* спостерігається фіолетове забарвлення.

Випробування на чистоту. Вимірюють оптичну густина розчинів природних пеніцилінів при довжині хвилі 264, 280 і 325 нм. Специфічні домішки визначають методом рідинної хроматографії; залишкові кількості органічних розчинників – методом газової хроматографії. Визначають також пірогени, анормальну токсичність і стерильність.

Кількісне визначення.

1. Метод рідинної хроматографії (ДФУ).

2. Мікробіологічним *методом дифузії в агар* (відтворюваність результатів – 5–10 %).

3. Хімічним методом у два етапи: а) визначення суми пеніцилінів; б) визначення вмісту відповідної лікарської речовини.

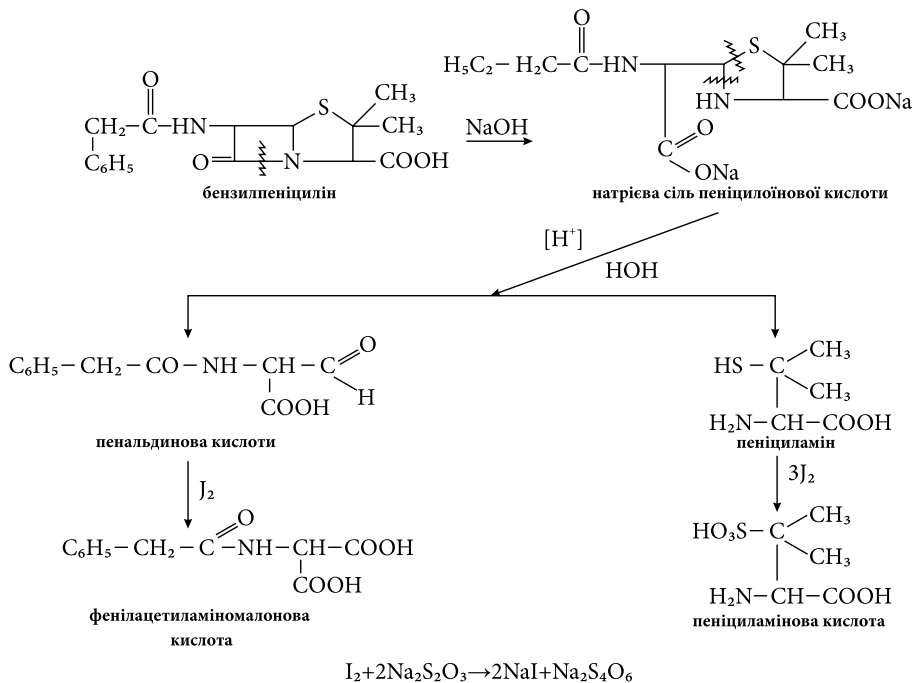
4. Суму пеніцилінів для лікарських засобів природних пеніцилінів визначають йодометричним методом, суть якого полягає в тому, що продукти лужного гідролізу пеніциліну здатні окиснюватися йодом у присутності ацетатного буферу з рН = 4,5 (хімізм на прикладі бензилпеніциліну):

Паралельно проводять контрольний дослід з аліквотою розчину досліджуваної речовини, яку не піддають лужному гідролізу, $s = 1/4$.

Формула розрахунку результатів визначення суми пеніцилінів, %:

V – різниця в об'ємах 0,01 М розчину натрію тіосульфату, витрачених у контрольному й основному досліді, мл;

T – кількість грамів стандартного зразка натрієвої солі бензилпеніциліну або феноксиметилпеніциліну у перерахунку на хімічно чисту речовину, яка відповідає 1 мл 0,01 М розчину йоду – знаходимо за таблицею фармакопеї з урахуванням температури;



K – коефіцієнт поправки 0,01 М розчину натрію тіосульфату;

$$\% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot C \cdot 100}{5 \cdot m}$$

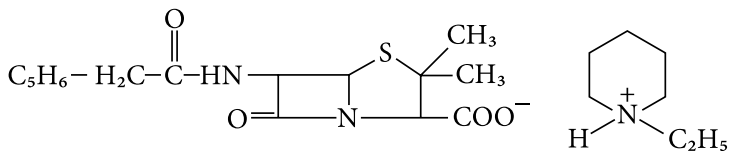
де:

C – коефіцієнт перерахунку стандартного зразка натрієвої солі бензилпеніциліну на пеніцилін, що досліджується, зазначений у відповідній фармакопейній статті;

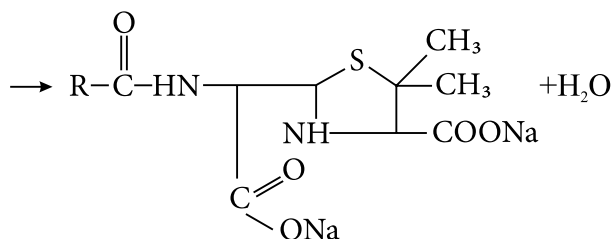
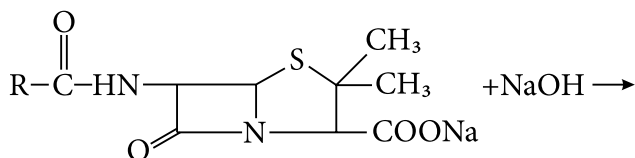
m – наважка, г; 100/5 – розведення.

Цей метод дає дещо завищені результати.

Визначення вмісту бензилпеніциліну проводиться гравіметричним методом за реакцією утворення N-етилпіперидинової солі:



Суму пеніцилінів у напівсинтетичних лікарських речовинах визначають алкаліметрично методом зворотного титрування, з контрольним дослідом, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$:



Спектрофотометричне визначення напівсинтетичних пеніцилінів.

Зберігання. У сухому місці при кімнатній температурі.

Застосування. Природні пеніциліни впливають на грам-позитивні мікроорганізми і використовуються для лікування пневмоній, гонореї, сифілісу, гнійних інфекцій, дифтерії, скарлатини. Їх не можна приймати *per os*, оскільки в кислому середовищі відбувається інактивація (стійкими в кислому середовищі є феноксиметилпеніцилін і напівсинтетичні пеніциліни).

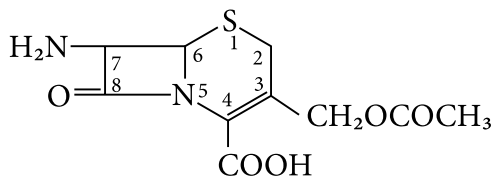
Природні пеніциліни руйнуються під дією пеніцилінази, напівсинтетичні аналоги стійкіші до неї і мають ширший спектр дії.

Побічна дія. Пеніциліни можуть викликати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

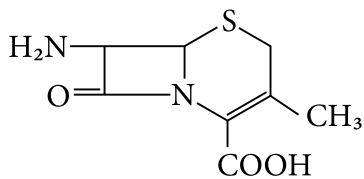
Цефалоспорини

Цефалоспорини також належать до антибіотиків гетероциклическої структури і є похідними 7-аміноцефалоспорової кис-

лоти (7-АЦК) і 7-амінодезацетоксицефалоспорової кислоти (7-АДЦК).



7-АЦК



7-АДЦК

В основі структури цефалоспоринів лежить конденсована система, яка складається з β -лактамного і дигідротіазинового циклів.

Плісєневі гриби *Cephalosporium salmosynnematum* і актиноміцети продукують природний антибіотик – цефалоспорин С, який не знайшов застосування в медицині через низьку активність.

Цефалоспорин С є джерелом добування напівсинтетичних цефалоспоринів.

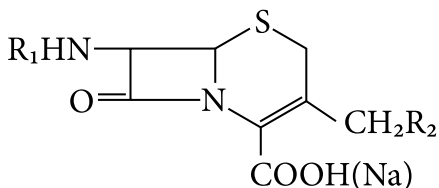
На основі 7-АДЦК синтезовано цефалексин, цефалоридин та ін., а на основі 7-АЦК – цефалотин, цефалогліцин та ін.

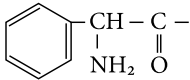
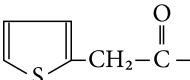
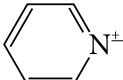
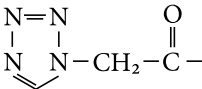
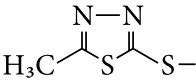
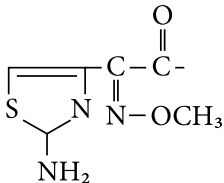
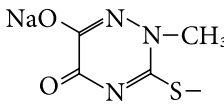
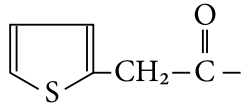
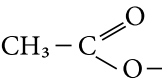
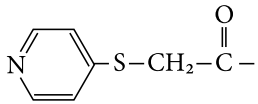
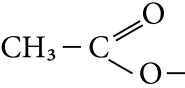
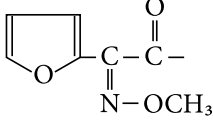
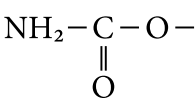
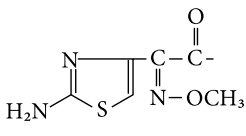
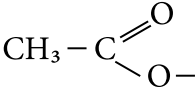
У медичній практиці використовують сучасні напівсинтетичні цефалоспорини *трьох поколінь*:

1. Цефалотин, цефалоридин (цепорин Ю), цефалексин (цепорекс Ю), цефалогліцин, цефазолін (цефамезин, кефзол Ю).
2. Цефуроксим, цефокситим, цефалірін.
3. Цефтріаксон, цефтазидим, цефметазол, цефотаксим.

Вважають, що антибіотична активність цефалоспоринів зумовлюється наявністю β -лактамного циклу, індуктивним ефектом ацильного замісника і стеричним ефектом молекули.

Загальна формула лікарських засобів групи цефалоспоринів:



Похідні 7-АДЦК		
R ₁	R ₂	Назва лікарського засобу
1	2	3
	H	Цефалексин (ДФУ) Cefalexinum Cefalexin* (6R,7R)-7-[(R)-2-аміно-2-фенілацетамідо]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонової кислоти моногідрат
		Цефалоридин (цепорин) Cefaloridinum ** - в 4 положенні -COO ⁻
		Цефазолін (кефзол) Cephazolin
		Цефтріаксону натрієва сіль(ДФУ) Ceftriaxonum natricum Ceftriaxone sodium * Динатрію (Z)-(6R,7R)-7-[2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)ацетамідо]-8-оксо-3-[(2,5-дигідро-2-метил-6-оксидо-5-оксо-1,2,4-тріазин-3-іл)-тіометил]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата
Похідні 7-АЦК		
		Цефалотин Cefalotinum
		Цефепірин Cefepirinum
		Цефуроксим Cefurixim
		Цефотаксиму натрієва сіль (ДФУ) Cefotaximum natricum Cefotaxime sodium* Натрію (6R,7R)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[(Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окто-2-ен-2-карбоксилат

Властивості. Лікарські речовини – білі, іноді з жовтуватим відтінком порошки. Малорозчинні у воді (за винятком натрієвих солей – цефалексину, цефтріаксону, цефотаксиму), важкорозчинні в етанолі. Деякі мають характерний запах і чутливі до дії світла.

Оптично активні речовини групи цефалоспоринів обертають площину поляризації праворуч.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ- та УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія.

2. Реакція з формальдегідом у присутності кислоти сульфатної концентрованої. Реакція розпізнавальна, оскільки кожний з них утворює характерне забарвлення (цефалексин – світло-жовте забарвлення, що переходить у темно-жовте; цефтріаксону натрієва сіль – зеленкувато-жовте, що переходить у жовте; цефотаксиму натрієва сіль – яскраво-жовте, що переходить у коричнєве).

3. Наявність β -лактамного циклу обумовлює реакцію утворення гідроксаматів купруму (II) або феруму (III).

4. Із сумішшю кислот сульфатної та нітратної цефалексин набуває жовтого забарвлення, цефалотин – оливково-зеленого, що переходить у червоно-коричнєве.

5. Натрієві солі дають відповідні реакції на катіон натрію.

Кількісне визначення.

1. Метод рідинної хроматографії (ДФУ).

2. Хімічні методи (аналогічно пеніцилінам).

3. Біологічні методи.

4. Фізико-хімічні методи (спектрофотометрія, фотоколориметрія).

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Цефалоспорини мають ширший спектр дії, ніж пеніциліни, і меншу токсичність.

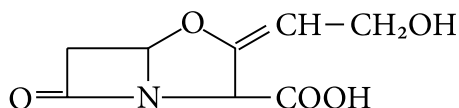
Відмінність у хімічній структурі пеніцилінів і цефалоспоринів зумовлює стійкість цефалоспоринів до стафілокової пеніцилінази і більшу стійкість до дії кислот. Тому цефалоспорини призначають для лікування пеніциліностійких інфекцій.

Лікарські засоби цефалоспоринів використовують при гострих і хронічних захворюваннях органів дихання, сечових шляхів, статевих органів; при післяопераційних та інших інфекціях.

Інші антибіотики гетероциклічної структури та інгібітори β -лактамаз.

Останнім часом відкрито нові антибіотики гетероциклічної структури: цефаміцини, тіенаміцини та ін.

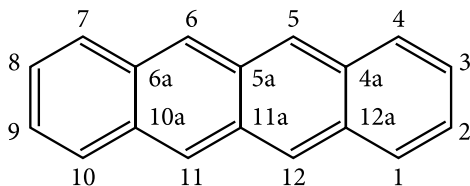
Структура, яка поєднує β -лактамний і оксазолідоновий цикли – клавуланова кислота:



Застосовується як інгібітор β -лактамаз грамположитивних і грамнегативних бактерій спільно з пеніцилінами і цефалоспоринами, посилюючи їх дію.

2. Антибіотики аліциклічної будови та їх напівсинтетичні аналоги (тетрацикліни).

Усі тетрацикліни мають бактеріостатичну дію. В основі їх хімічної структури лежить частково гідроване ядро тетрацену (нафтацену):

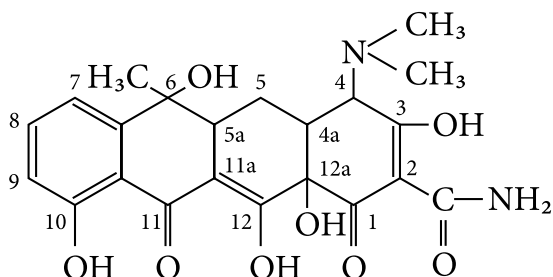


Отримання. Добувають лікарські речовини антибіотиків тетрациклінового ряду зі штамів:

Streptomyces rimosus і *Streptomyces aureofaciens*.

У медичній практиці використовують природні тетрацикліни та їх напівсинтетичні аналоги.

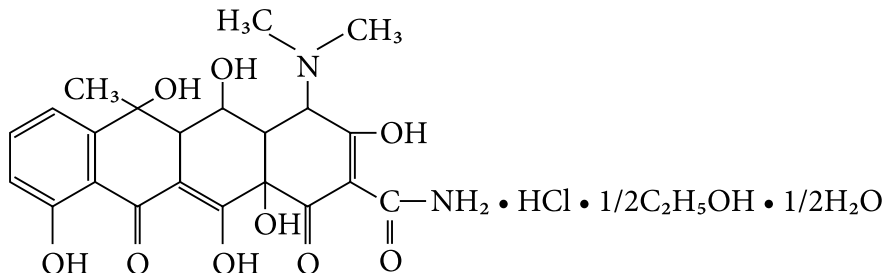
Природні тетрацикліни
Тетрациклін (Tetracyclinum)



4-Диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксамід

У медичній практиці застосовується у вигляді основи або гідрохлориду (*Tetracyclini hydrochloridum*).

Напівсинтетичні тетрацикліни
Доксицикліну хіклат (Doxusyclini hyclas) (ДФУ)
(Doxusycline hyclate*) Вібраміцин



Гідрохлорид геміетанолу (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(диметиламіно)-3,5,10,12,12а-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-1,4,4а,5,5а,6,11,12а октагідротетрацен-2-карбоксаміду

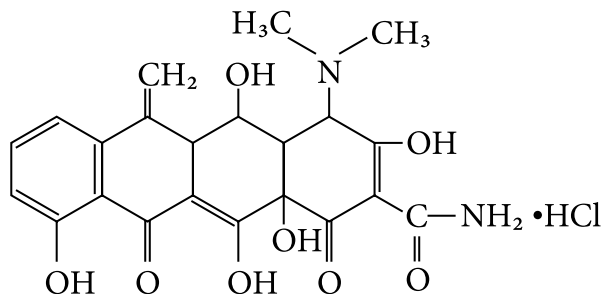
Властивості. Кристалічний порошок жовтого кольору. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, метанолі, помірно розчинний у 96 %-ному етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Методом тонкошарової хроматографії.
2. За появою жовтого забарвлення при взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою.
3. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення. Метод рідинної хроматографії.

**Метацикліну гідрохлорид (Methacyclini hydrochloridum)
(Methacycline hydrochloride*) Рондоміцин**



4-Диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,5,10,12,12а-пента-окси-6-метилен-1,11-діоксинафтацен-2-карбоксаміду гідрохлорид

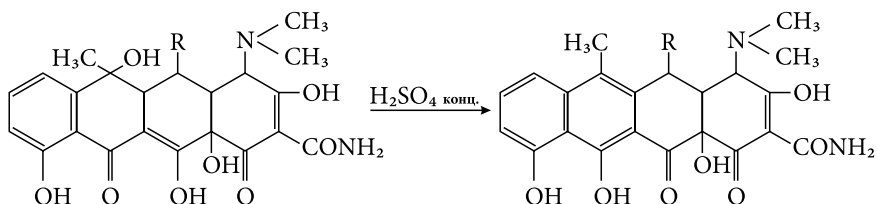
Відомі також комбіновані лікарські засоби: олететрин (тетрациклін + олеандоміцин) або сигмаміцин; вітациклін (тетрациклін + вітаміни С, В1, В2).

Властивості. За фізичними властивостями тетрацикліни – кристалічні речовини жовтого або світло-жовтого кольору, без запаху, гіркі на смак. Їх розчини в кислоті хлористоводневій обертають площину поляризації променя вліво.

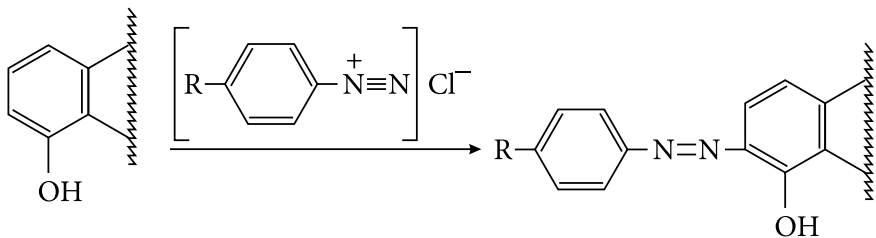
Тетрацикліни - основи малорозчинні у воді, а солі – добре розчинні. У спирті всі лікарські речовини групи тетрациклінів важкорозчинні, але, завдяки амфотерним властивостям, легкорозчинні в розведених мінеральних кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів. Основні властивості зумовлені наявністю диметиламіногрупи в положенні 4, а кислі – фенольного гідроксиду в положенні 10 і енольних у 3 і 12.

Ідентифікація.

1. Реакції з кислотою сульфатною концентрованою – утворюються ангідропохідні тетрацикліну, які мають специфічне забарвлення:



2. УФ-спектрофотометрія. Визначають максимуми і мінімуми поглинання і розраховують питомий показник поглинання.
3. Визначення питомого обертання.
4. Утворення забарвлених комплексних солей у спиртовому середовищі з феруму (III) хлоридом – коричневе або червоно-коричнєве забарвлення (фенольний гідроксил у положенні 10).
5. Утворення забарвлених комплексів із солями купруму (II), цинку.
6. Хлористоводневі солі тетрациклінів дають позитивну реакцію на хлориди.
7. Метод ТШХ у порівнянні зі стандартом.
8. Утворення в певних умовах флуоресціюючих продуктів.
9. В експрес-аналізі лікарських засобів тетрациклінового ряду використовують кольорові реакції з натрію нітропрусидом, *n*-диметиламінобензальдегідом, з лужним розчином калію тетраїодмеркурату (реактивом Несслера), діазореактивом.
10. Утворення азобарвника можливе за рахунок наявності фенольного гідроксилу:



Кількісне визначення.

Антибіотики тетрациклінового ряду кількісно визначають біологічним *методом дифузії* в агар. При цьому 1 мкг = 1 ОД, відтак 1,0 г речовини = 1000000 ОД.

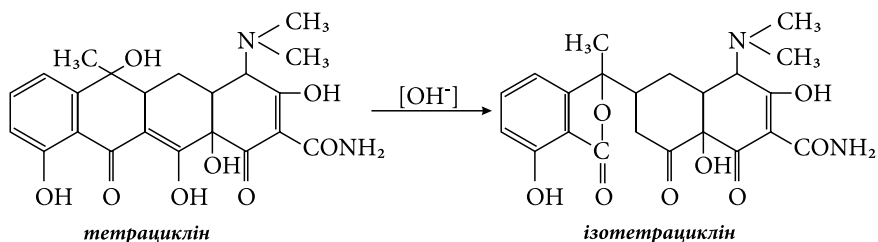
Спектрофотометрія в УФ-області, фотокolorиметрія і флуориметрія.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці при кімнатній температурі, в склянках із темного скла. При зберіганні антибіотиків групи тетрацикліну спостерігається зміна кольору – потемніння в результаті утворення домішок ангідротетраци-

кліну і 4-епіангідротетрацикліну та продуктів їх перетворення. Ці речовини більш токсичні, ніж вихідні лікарські засоби.

Водні розчини солей лікарських речовин тетрациклінового ряду поступово каламутніють внаслідок випадіння основ.

У слабокислому середовищі розчини гідрохлоридів відносно стійкі, але в розчинах кислот і лугів вони легко руйнуються. Наприклад, у лужному середовищі утворюються ізотетрацикліно-



ві похідні:

Застосування. Лікарські засоби тетрациклінового ряду використовуються як антибіотики широкого спектру дії при пневмонії, дизентерії, гонорей, тифі та інших інфекційних захворюваннях.

Призначають зазвичай всередину у вигляді таблеток, капсул, суспензій, рідше для внутрішньом'язових ін'єкцій. Зовнішньо – у вигляді мазей для лікування опіків, флегмон і очних захворювань.

Доксицикліну гідрохлорид вискоєфективний при інфекціях верхніх дихальних шляхів (бронхіт, плеврит, пневмонія), має пролонговану дію (1–2 прийоми на добу). *Метацикліну гідрохлорид* краще всмоктується при пероральному прийомі (капсули), довше зберігається в крові й ефективний при лікуванні гонорей. Слід відзначити, що хоча антибіотики цієї групи викликають перехресну стійкість, все ж мікроорганізми до них звикають менше, ніж до пеніцилінів.

Побічна дія. Утворюють комплекси з іонами кальцію, феруму і тому можуть відкладатися в кістках, емалі зубів. Через це не рекомендують прийом тетрациклінів дітям і вагітним жінкам.

При прийомі цих лікарських засобів не слід вживати молочні

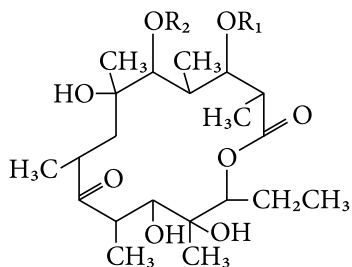
продукти, препарати феруму й антациди, які містять солі алюмінію, магнію, кальцію.

Напівсинтетичні тетрацикліни менш токсичні, бо швидше всмоктуються і швидше виводяться з організму.

Антибіотики-макроліди

В основі структури антибіотиків-макролідів лежить макроциклічне лактонне кільце з 12–17 атомами карбону в циклі, пов'язане з аміноцукрами (за типом аміноглікозидів) і нейтральними цукрами. Цікавий той факт, що цукрові компоненти антибіотиків-макролідів подібні до цукрів, які входять до структури серцевих глікозидів.

Зараз відомо близько 100 антибіотиків-макролідів загальної формули:



У медичній практиці використовують еритроміцину фосфат (*Erithromycini phosphas*), олеандоміцин, мідекаміцин, джозаміцин.

Застосування. За спектром дії близькі до пеніцилінів. Використовують для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, ревматичних пороків серця, захворювань сечостатевої системи.

Антибіотики-глікозиди

Це велика група антибіотиків, які широко застосовуються в медичній практиці. До неї належать, зокрема, стрептоміцини.

Стрептоміцини

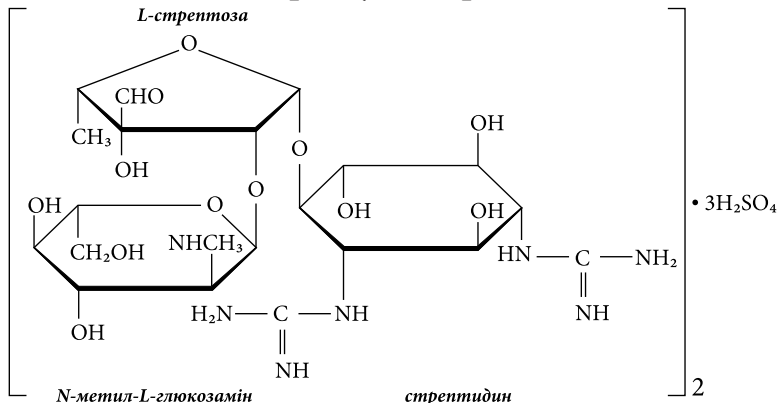
Стрептоміцин відкритий у 1944 році американським вченим

3. Ваксманом.

Одержання. Мікробіологічним синтезом із актиноміцета *Streptomyces griseus*.

У медичній практиці застосовується лікарський засіб стрептоміцину сульфат.

Стрептоміцину сульфат (Streptomycini sulfas) (ДФУ) Streptomycin sulphate*



Сульфат біс-[N,N'-біс(аміноімінометил)-4-O-[5-деокси-2-O-[2-деокси-2-(метиламіно)-α-L-глюкопіранозил]-3-C-форміл-α-L-ліксофуранозил]-D-стрептаміну]трисульфат

Глікозид стрептоміцин складається з аглікону – стрептидину (1,3-дигуанідино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан) і цукрової частини – дисахариду стрептобіозаміну (N-метил-L-глюкозамін і L-стрептоза).

Властивості. Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, практично нерозчинний в етанолі і ефірі.

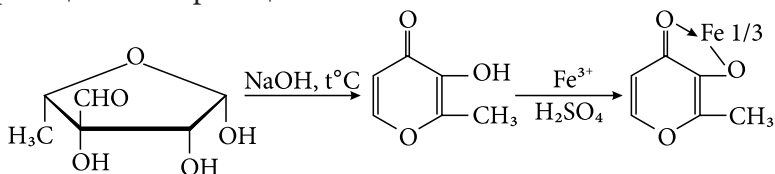
Стрептоміцин проявляє основні властивості завдяки наявності в молекулі нітрогеновмісних груп (дві гуанідинові й одна N-метильна) і тому легко утворює солі.

У слабкокислому середовищі розчини стрептоміцину стійкі, а в сильнокислому й особливо в лужному легко гідролізуються на стрептидин і стрептобіозамін, який далі розпадається на N-метил-L-глюкозамін і L-стрептозу.

Ідентифікація.

1. Методом тонкошарової хроматографії.

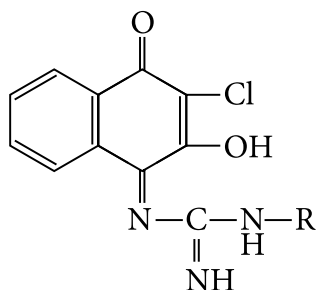
2. Мальтольна проба зумовлена здатністю стрептози у лужному середовищі перетворюватись на мальтол у результаті дегідратації й ізомеризації:



Мальтол (α-метил-β-гідрокси-γ-пірон)

При взаємодії з іонами феруму (III) в кислому середовищі мальтол утворює сполуки, які мають фіолетове забарвлення.

3. Залишок гуанідину в молекулі стрептоміцину відкривають за утворенням фіолетово-червоного забарвлення, яке виникає в лужному середовищі під дією α-нафтолу і натрію гіпохлориту концентрованого. Реакцію повторюють після кислотного гідролізу – виникає лише слабо-жовте забарвлення.



4. Субстанція дає реакцію на сульфати.

5. До експресних методів ідентифікації стрептоміцину належать реакції:

– виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду (гуанідин);

– утворення бурого забарвлення з калію тетраїодомеркура-том лужним (реактив Несслера) і червоного осаду при нагріванні з мідно-тартратним реактивом (альдегідна група).

Кількісне визначення.

1. Мікробіологічний метод (ДФУ).

2. Фотоколориметрія, яка ґрунтується на використанні мальтольної проби.

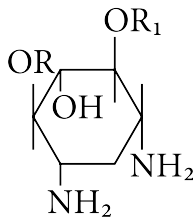
Зберігання. У сухому місці, враховуючи гігроскопічність.

Застосування. При лікуванні туберкульозу, пневмонії, перитоніту, гонореї, бруцельозу.

3. Антибіотики аміноглікозної структури, хлорамфеніколи, інші групи антибіотиків.

У медичній практиці використовують гентаміцину сульфат (ДФУ), канаміцину моносульфат (ДФУ), неоміцину сульфат, мономіцин, амікацину сульфат. Механізм дії: впливаючи на рибосоми мікроорганізмів, сприяють утворенню аномальних білків, що незворотно інгібує життєдіяльність клітин.

Загальна формула лікарських засобів аміноглікозидів:



де R, R₁ - аміноцукри

Властивості. За фізичними властивостями антибіотики-аміноглікозиди – порошки білого, жовтуватого або кремового кольору, без запаху, гігроскопічні. Легкорозчинні у більшості органічних розчинників, оптично активні.

Ідентифікація.

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

2. Реакція на *аліфатичну аміногрупу* канаміцину моносульфату – при нагріванні з *нінгідрином* утворюється фіолетове забарвлення.

3. Субстанції дають реакції на *сульфати*.

4. Для ідентифікації канаміцину моносульфату та неомі-

цину сульфату використовують кольорову реакцію зі спиртовим розчином орцину і кислотою хлористоводневою концентрованою в присутності феруму (III) хлориду. Розчин набуває зеленого забарвлення.

Кількісне визначення.

1. Мікробіологічні методи (ДФУ).
2. Поляриметрія (гентаміцину сульфат).
3. Фотоколориметрія.
4. Абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій областях.

Зберігання. В герметичній упаковці, у захищеному від світла місці.

Застосування. Антибіотики-аміноглікозиди мають ширший спектр антибактеріальної дії, ніж антибіотики гетероциклічної структури. Призначають для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, туберкульозу, інфекційних захворювань шкіри, сепсису, інфекцій сечових шляхів.

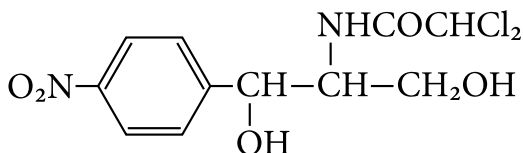
Антибіотики ароматичного ряду

У медичній практиці з антибіотиків, які мають ароматичну структуру, застосовують левоміцетин, або хлорамфенікол, який було виділено в 1947 році з культуральної рідини актиноміцета *Streptomyces venezuelae*, а в 1949 році встановлено його хімічну структуру.

Левоміцетин був першим антибіотиком, який почали добувати хімічним синтезом, у той час як більшість антибіотиків добувають біосинтезом.

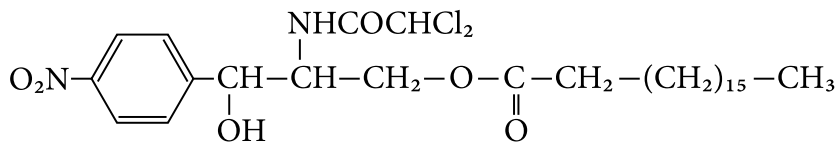
Як лікарські засоби використовують левоміцетин, левоміцетину стеарат, левоміцетину сукцинат розчинний.

**Левоміцетин (Levomycesinum)
Хлорамфенікол (Chloramphenicol)***



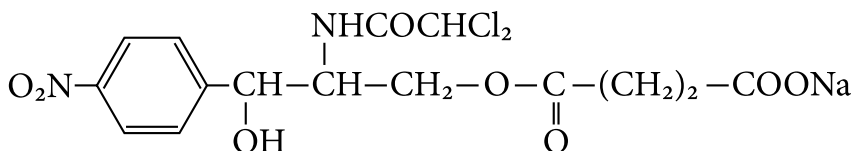
D-(-)-трео-1-п-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіол-1,3

Левоміцетину стеарат (Laevomycetini stearas)



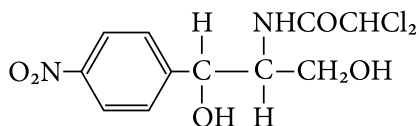
*D-(-)-трео-1-п-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-
-1,3-3-стеарат*

Левоміцетину сукцинат розчинний (Laevomycetini succinas solubile)

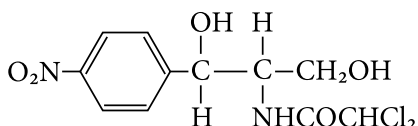


*D-(-)-трео-1-п-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-
-1,3-3-сукцинат натрію*

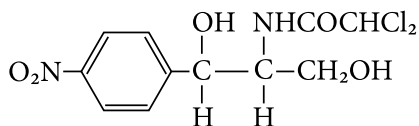
Молекула левоміцетину має 2 асиметричних атоми карбону, і тому можливо існування чотирьох ізомерів: *D- і L-трео-*, *D- і L-еритро-*, які відрізняються просторовим розташуванням функціональних груп:



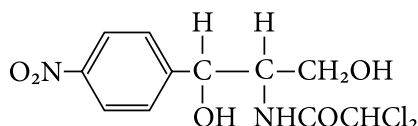
D-(-)-трео-ізомер



L-(+)-трео-ізомер



L-(-)-еритро-ізомер



D-(+)-еритро-ізомер

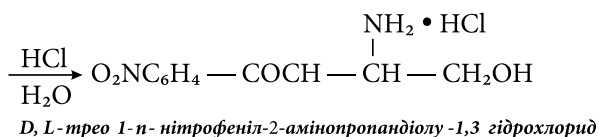
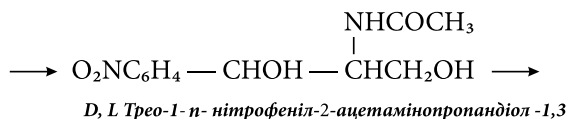
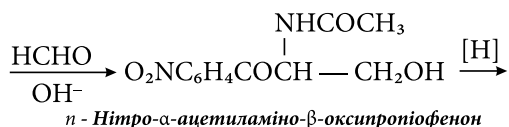
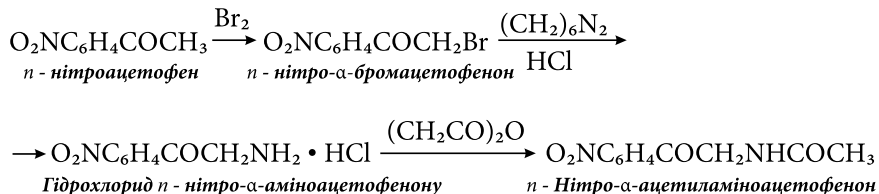
Цей вид ізомерії спостерігається також в ефедрині. Левоміцетин є лівообертальним *трео*-ізомером *D* ряду.

Суміш *D-(-)* і *L(+)* *трео*-ізомерів левоміцетину – це рацемат, оптично неактивна речовина, відома під назвою синтоміцин

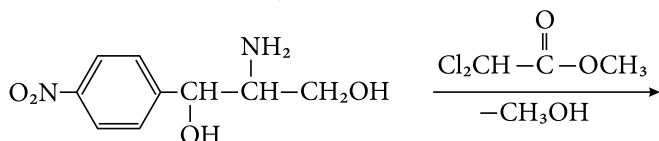
(має 50 % фізіологічної активності левоміцетину).

Еритро-форми в медицині не використовуються, оскільки є токсичними речовинами.

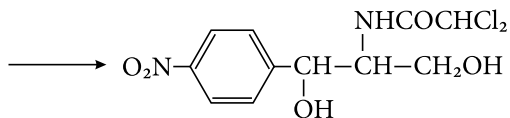
Одержання. Левоміцетин синтезують з *p*-нітроацетофенону, виділяючи на певних етапах синтезу необхідні ізомери



Одержаний препарат взаємодією з NaOH перетворюють в рацемічну основу левоміцетину і розділяють на оптичні ізомери, користуючись різною розчинністю в метанолі солей, утворених з правообертаючою тартратною кислотою. При цьому в метанолі розчиняється тільки сіль D-ізомеру. Основу з розчину осаджують амоніаком та ацилюють метиловим естером дихлорацетатної кислоти і отримують левоміцетин:



D(-)-трео-1- p-нітрофеніл-2-амінопропандіол -1,3



левоміцетин

Властивості. Левоміцетин і його стеарат – це білі з жовтуватим або жовтувато-зеленим відтінком кристалічні речовини без запаху.

Левоміцетину сукцинат розчинний – біла або з ледь жовтуватим відтінком пориста маса зі слабким специфічним запахом.

Левоміцетин гіркий на смак. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті.

Левоміцетину сукцинат розчинний – гіркий на смак. Дуже легко розчиняється у воді, малорозчинний у спирті, гігроскопічний.

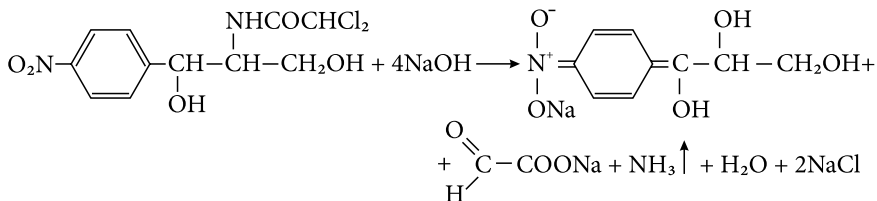
Левоміцетину стеарат не має смаку. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, у всіх розчинниках утворює каламутні розчини.

5 %-ні розчини в спирті мають питоме обертання: від +18° до +21° (левоміцетин) і від +15° до +20° (левоміцетину стеарат), від -11° до -12,6° (левоміцетину сукцинат у суміші метанолу, води і кислоти хлористоводневої).

Ідентифікація.

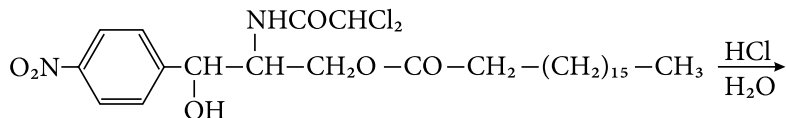
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Використовують реакції гідролітичного розщеплення в кислому або лужному середовищі з подальшою ідентифікацією утворених продуктів. Так, при нагріванні левоміцетину з розчином натрію гідроксиду спочатку виникає жовте забарвлення, що переходить у червоно-оранжеве (внаслідок утворення ацинітроформи), а при подальшому нагріванні утворюється цегляно-червоний осад і з'являється запах амоніаку:

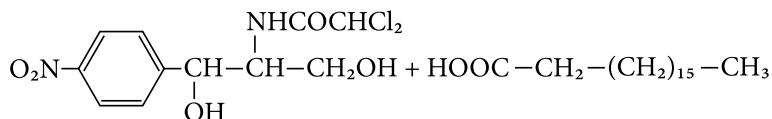


Реакційну суміш фільтрують, у фільтраті підтверджують наявність *хлоридів*.

3. Левоміцетину стеарат при нагріванні з кислотою хлористоводневою концентрованою гідролізується – утворюється стеаринова кислота, яка спливає на поверхню у вигляді маслянистих крапель, які тверднуть при охолодженні:



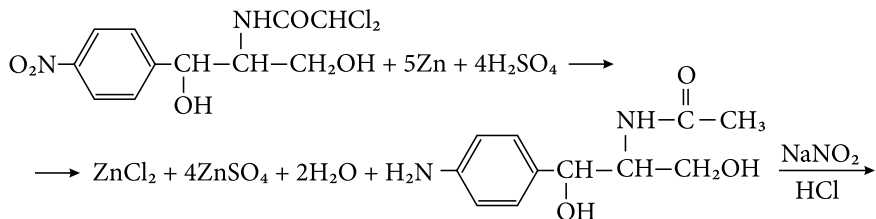
левоміцетину стеарат



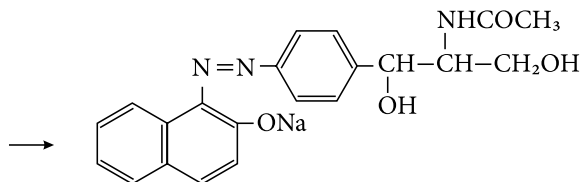
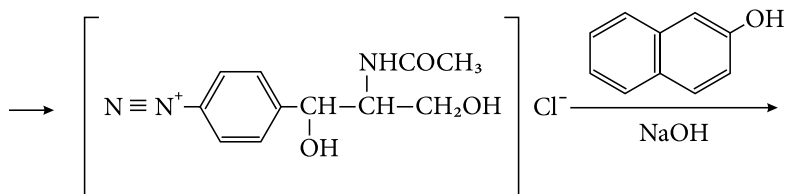
левоміцетин

стеаринова кислота

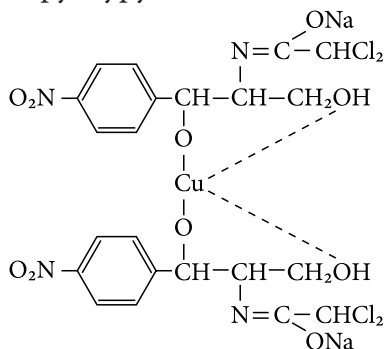
4. За реакцією утворення азобарвника червоного кольору, після відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням:



1-п - амінофеніл-2-ацетиламінопропандіол-1,3

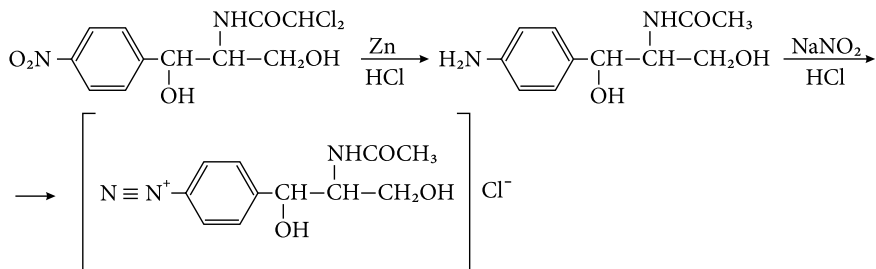


5. В експрес-аналізі використовують реакцію левоміцетину з купруму (II) сульфатом у лужному середовищі в присутності *n*-бутанолу – спиртовий шар забарвлюється в синьо-фіолетовий колір внаслідок утворення комплексної солі, яка, за припущенням, має таку структуру:



Кількісне визначення.

1. Нітритометрія, після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи цинковим пилом у кислому середовищі, $s = 1$

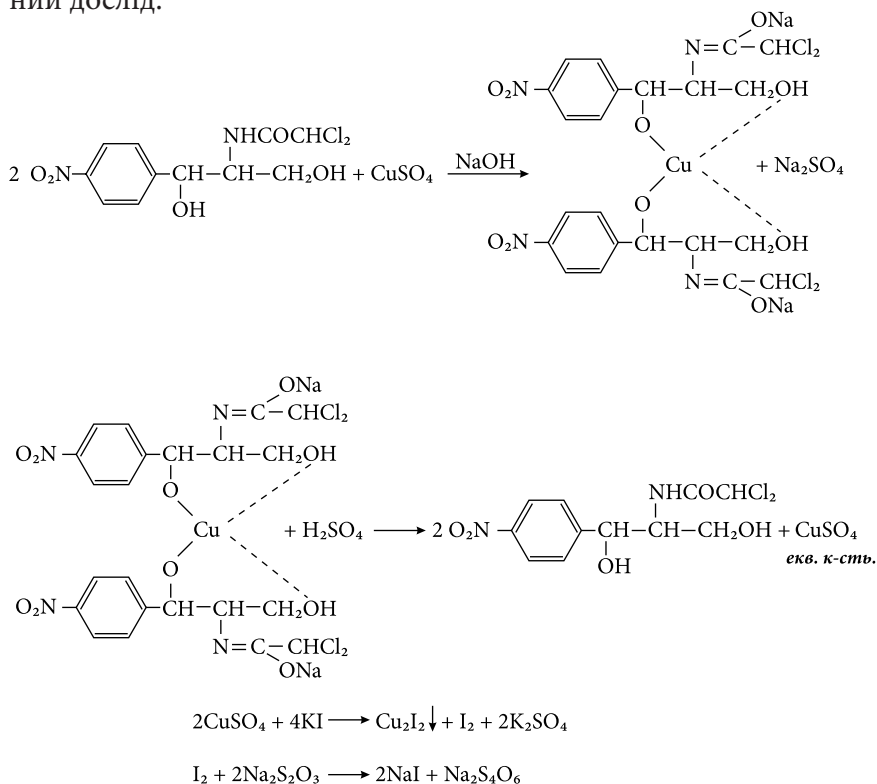


2. Метод рідинної хроматографії.

3. Спектрофотометрія при $\lambda = 278$ нм (левоміцетин), 272 нм (левоміцетину стеарат) і 275 нм (левоміцетину сукцинат розчинний).

4. Куприметрія, пряме титрування. Метод ґрунтується на утворенні розчинної комплексної сполуки левоміцетину з купруму (II) сульфатом у лужному середовищі. Титрант – 0,01 М розчин купруму (II) сульфату (свіжоприготований), індикатор – мурексид. Титрування ведуть від фіолетового до коричнево-червоного забарвлення, однакового із забарвленням контрольного дослід, $s = 2$.

5. Купрійодометрія, пряме титрування за замісником. До розчину левоміцетину у лужному середовищі додають розчин купруму (II) сульфату. Осад купруму (II) гідроксиду відфільтровують, у фільтраті розчинний куприлевоміцетиновий комплекс руйнують дією кислоти сульфатної з утворенням еквівалентної кількості купруму (II) сульфату, яку визначають йодометрично, індикатор – крохмаль, $s = 2$. Паралельно проводять контрольний дослід:



6. Аргентометрія ($s = 1/2$) або меркуриметрія ($s = 1$). Методи ґрунтуються на гідролізі левоміцетину у лужному середовищі в присутності гідрогену пероксиду, в результаті якого утворюються 2 молекули натрію хлориду, котрі визначають аргентометрично за Фольгардом або меркуриметрично з індикатором дифенілкарбазидом.

7. Йодометрія. Метод ґрунтується на окисненні продуктів лужного гідролізу левоміцетину. Експериментально встановле-

но, що $s = 1/3$.

8. Броматометрія, зворотне титрування, $s = 1,5$.

9. Ацидиметрія у неводному середовищі після кислотного гідролізу, $s = 1$.

10. Фотоколориметрія за утворенням азобарвника після відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням.

Зберігання. У закупореній тарі, у склянках із темного скла.

Застосування. Левоміцетин належить до антибіотиків широкого спектра дії, застосовується для лікування дизентерії, пневмонії, коклюшу, черевного тифу та інших інфекційних захворювань. Курс лікування 8–10 днів. У дитячій практиці використовують левоміцетину стеарат, який не має гіркої смаку.

Побічні ефекти. Порушує функцію кровотворних органів, тому при лікуванні левоміцетином необхідний аналіз крові. Може викликати дисбактеріоз.

Антибіотики-анзаміцини

В основі їх будови лежить ароматичне ядро, з'єднане з макроциклічним аліфатичним ланцюгом, названим анза-ланцюгом. Аліфатичний ланцюг не містить характерних для антибіотиків-макролідів лактонних зв'язків і приєднується до ядра амідним атомом нітрогену.

До анзаміцинів належать антибіотики рифаміцини, стрептоваріцини, толіпоміцини, галоміцини, нафтоміцини та ін.

Як лікарські засоби використовують рифаміцини та їх напівсинтетичні аналоги – рифампіцин [3-(4-метил-1-піперазинілімінометил)-рифаміцин], рифабутин, рифампентин та комбіновані препарати.

Застосування. Широкий спектр дії антибіотиків-анзаміцинів поєднується з високою ефективністю. Призначають у тих випадках, коли інші антибіотики неефективні. Застосовують для лікування всіх форм туберкульозу, при ураженні шлунково-кишкового тракту і гнійних інфекціях у дозах 0,3–0,45 г.

Дуже швидко виробляється стійкість мікроорганізмів до рифампіцину.

Полієнові антибіотики

Антибіотики з протигрибковою дією, що застосовуються в медичній практиці, в основному мають полієнову структуру. Це суміші речовин, дуже близьких за будовою. Молекула кожного з компонентів складається з аглікону, який має макроциклічну структуру, й аміноцукру, з'єднаних між собою глікозидним зв'язком. Полієнова структура аглікону має 6–7 подвійних зв'язків і 35–40 атомів карбону.

У медичній практиці використовують такі лікарські засоби: ністатин, амфотерицин В, леворин, трихоміцин, кандидин, мікогептини, гризеофульвін, амфоглюкамін та ін.

Застосування. Для лікування кандидомікозів, дерматомікозів, трихомоніазу, грибкових захворювань.

Антибіотики-поліпептиди

Антибіотики-поліпептиди за своїм амінокислотним складом, хімічною структурою відрізняються від інших пептидів (білків, гормонів). Як лікарські засоби застосовуються граміцидин С, поліміксин М, ристоміцин та ін.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. При важких септичних і шлунково-кишкових захворюваннях, коли неефективні інші антибіотики, для промивання гнійних ран, виразок, пролежнів.

Протипухлинні антибіотики

У 1940 році американський вчений З. Ваксман виділив антибіотик актиноміцин, а в 1952-му році було встановлено, що він має протипухлинну активність. Зараз вчені всього світу широко проводять дослідження з пошуку нових протиракових засобів і в першу чергу антибіотиків.

Протипухлинні антибіотики, які застосовують у медичній практиці, можна поділити на:

- похідні ауреолової кислоти (олівоміцин);
- похідні антрацикліну (рубоміцин);
- похідні хінолін-5,8-діону (брунеоміцин).

Аналіз цих лікарських засобів ґрунтується на використанні фізичних, фізико-хімічних і хімічних методів.

Зберігання. У закупореній тарі, у сухому, захищеному від світла місці, при кімнатній температурі.

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. Фармакология – Cito! (Фармакология. Логика.): учебник для вузов / Под ред. С.М. Дроговоз. – Харьков: СИМ, 2007. – 236 с.

10. 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>.

11. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — Київ: МОРІОН, 2005. — 848 с.

Лекція 2

Протимікробні лікарські засоби. Сульфаніламіді. Похідні нафтиридину і хінолонкарбонових кислот. Похідні 8-оксихіноліну, хіноксаліну і нітрофурану. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Сульфаніламіді.
2. Похідні нафтиридину і хінолонкарбонових кислот.
3. Похідні хіноксаліну, 8-оксихіноліну.
4. Похідні нітрофурану.

Для профілактики та лікування інфекційних захворювань широко використовуються протимікробні, противірусні і протипаразитарні засоби, тобто препарати, що згубно впливають на патогенні мікроорганізми. Вони здатні проявляти бактеріостатичну чи бактерицидну дію. Бактеріостатична - це така дія препарату на мікрофлору, коли зупиняється її ріст і розмноження, а бактерицидна - коли настає загибель мікроорганізмів. Нерідко прояв бактеріостатичної чи бактерицидної дії визначається концентрацією (дозою) протимікробного препарату: в невеликій концентрації проявляється бактеріостатичний ефект, а з підвищенням її - бактерицидний.

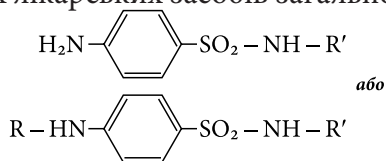
Серед протимікробних засобів розрізняють дезінфекційні, антисептичні і хіміотерапевтичні засоби. Дезінфекційними (des - заперечення, inficere - заражати) називають речовини, що застосовуються для згубного впливу на ті мікроорганізми, які знаходяться в навколишньому середовищі: в приміщенні, на одязі, предметах догляду за хворими, у виділеннях інфікованих хворих (гній, харкотиння, сеча, фекалії). До антисептиків (anti - проти, sepsis - гниття, зараження) належать засоби, які застосовуються для знезаражування шкіри, слизових оболонок, опікових, ранових поверхонь і непошкоджених тканин, які з ними стикаються, чи порожнин тіла. Отже, різниця між дезінфекційними і антисептичними препаратами полягає лише

в меті їх застосування.

Серед протимікробних, противірусних і протипаразитарних засобів особливе місце займають так звані хіміотерапевтичні препарати, дія яких спрямована на збудників захворювань, що знаходяться в різних органах і тканинах людей і тварин. Вони використовуються для профілактики і лікування інфекційних, вірусних і паразитарних захворювань. Для них характерна вибірковість дії, менша токсичність.

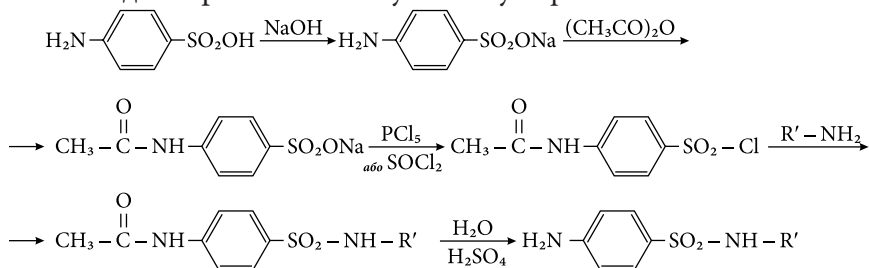
1. Сульфаніламіді.

Сульфаніламіді – це лікарські речовини, похідні амідів сульфанілової кислоти. Сульфанілова кислота є джерелом для отримання великої кількості лікарських засобів, об'єднаних за своєю хімічною будовою і за фармакологічною дією в одну групу сульфаніламідних лікарських засобів загальної формули:



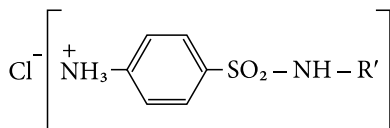
Одержання.

1. Вихідною речовиною служить сульфанілова кислота:



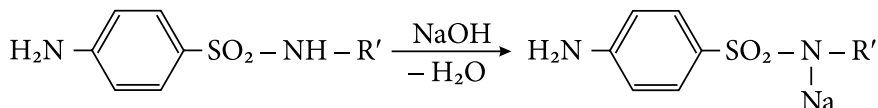
Хімічні властивості та ідентифікація.

1. Більшість сульфаніламідних речовин – амфотерні сполуки. Основні властивості зумовлені наявністю ароматичної аміногрупи. Як основи вони розчиняються в кислотах, утворюючи солі:

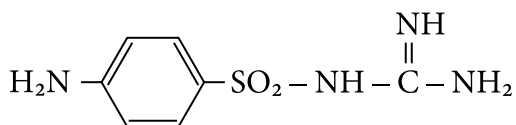


Однак солі у воді сильно гідролізовані і практично не існують.

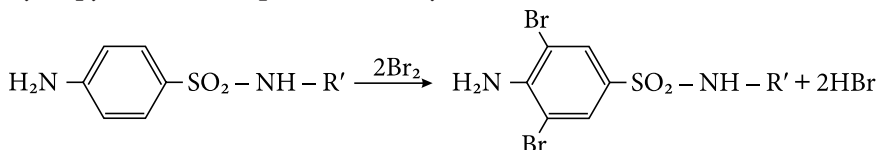
Кислотні властивості зумовлені наявністю рухливого гідрогену в сульфамідній групі, який може заміщуватися на метали з утворенням солей. Лікарські засоби легко розчиняються в лугах і карбонатах лужних металів:



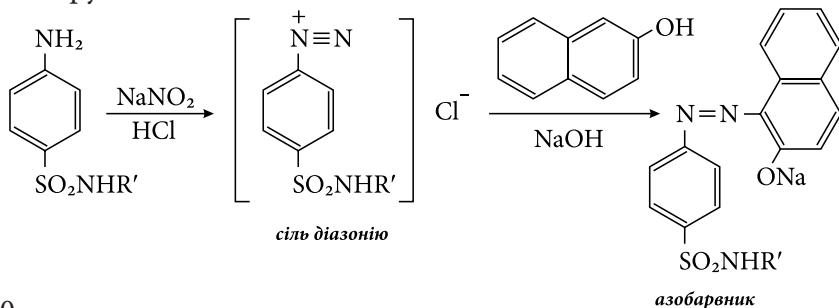
На здатність розчинятися в лугах впливає характер замісника в сульфамідній групі (R'). Якщо радикал проявляє значний позитивний індуктивний ефект, такий лікарський засіб у лугах не розчиняється. Наприклад, сульгін:



1. Усі сульфаніламідні можуть галоїдуватися, нітруватися, сульфуватися по ароматичному кільцю:

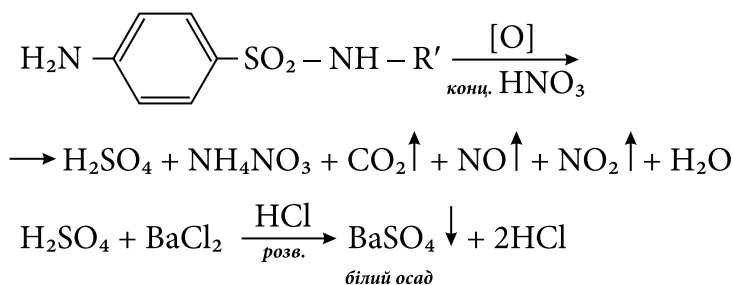


2. За рахунок наявності первинної ароматичної аміногрупи сульфаніламідні вступають у реакції діазотування з наступним азосполученням. У результаті реакції з'являється вишнево-червоне забарвлення або випадає осад оранжево-червоного кольору:

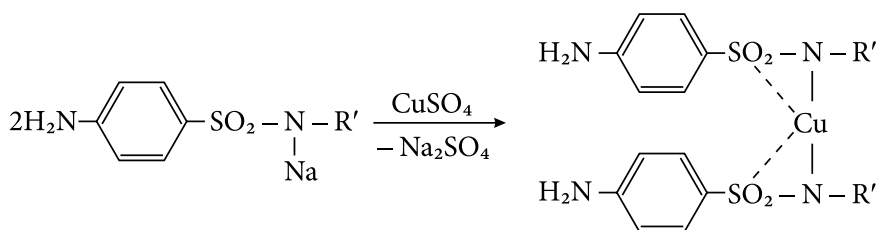


Виняток складають сульфаніламідні, які мають заміщену ароматичну аміногрупу (стрептоцид розчинний, фталазол і т. і.). Цю реакцію вони дають після гідролізу.

3. Для виявлення атома Сульфуру в сульфамідній групі лікарський засіб окиснюють кислотою нітратною концентрованою або сплавляють з 10-кратною кількістю калію нітрату. Отримані при цьому сульфати визначають за реакцією з розчином барію хлориду:



4. Кислотні властивості сульфамідної групи зумовлюють можливість взаємодії з солями важких металів (купрум (II) сульфатом, кобальту (II) хлоридом, феруму (III) хлоридом). При цьому утворюються забарвлені в різний колір комплекси, розчинні або нерозчинні у воді. Лікарський засіб розчиняють у 0,1 М розчині натрію гідроксиду, а потім додають розчини солей важких металів. Не повинно бути надлишку луку, оскільки можуть випасти в осад гідроксиди важких металів. Групова реакція ідентифікації із солями важких металів дає змогу розрізнити лікарські засоби цієї групи:

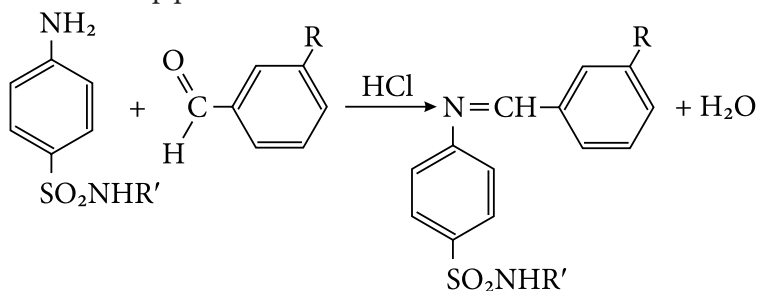


5. При додаванні до розчину сульфаніламідів 1 %-ного розчину натрію нітропрусиду в присутності натрію гідроксиду і подальшому підкисленні утворюються червоні або червоно-ко-

ричневі розчини чи осад.

6. При нагріванні лікарських речовин у сухій пробірці (піроліз) утворюються плави різного кольору і виділяються різноманітні газоподібні продукти. Ця реакція дозволяє відрізнити деякі сульфаніламідів один від одного.

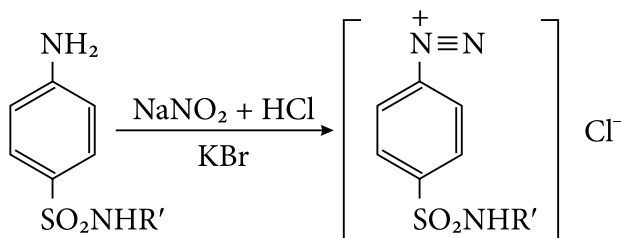
7. Лігнінова проба. Використовується для експрес-аналізу. Проводять на деревині або невибіленому газетному папері, при нанесенні на які сульфаніламідів або іншої речовини з первинною ароматичною аміногрупою й 1 краплі хлористоводневої кислоти з'являється оранжево-червоне забарвлення. У результаті гідролізу лігніну утворюються ароматичні альдегіди, які реагують з первинною ароматичною аміногрупою з утворенням основ Шиффа:



8. Для ідентифікації сульфаніламідів використовують УФ- та ІЧ-спектроскопію.

Кількісне визначення.

1. Більшість лікарських засобів цієї групи визначають методом нітритометрії. Речовину титрують натрію нітритом у кислому середовищі присутності каталізатора калію бромідів при температурі не вище за 20 °С. Індикатори – внутрішні або зовнішні; $s = 1$:



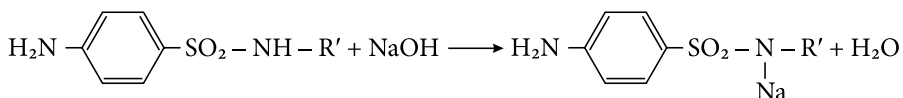
В КТТ - зміна забарвлення Ind.

Формули для обчислень кількісного вмісту:

$$T = \frac{C_M \cdot M_M \cdot s}{1000} \quad w = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_{\text{наб}}}$$

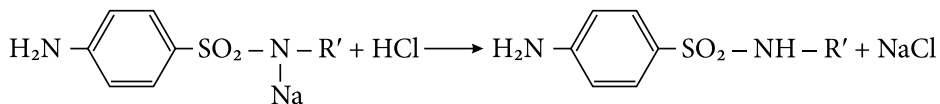
2. Алкаліметрія. Ґрунтується на кислотних властивостях сульфамідної групи. Кислотні форми титрують розчином натрію гідроксиду в присутності індикатора - тимолфталейну;

s = 1:

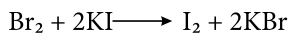
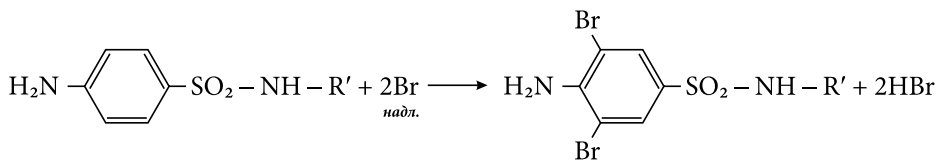


Оскільки натрієва сіль легко гідролізується з утворенням луку, результати виходять занижені. Тому важливим є оптимальний вибір розчинника, який слід здійснювати з урахуванням констант дисоціації (Ka). Лікарські речовини з Ka=10⁻⁷-10⁻⁸ (норсульфазол) розчиняють у водно-ацетоновому розчині або спирті. Лікарські речовини з Ka=10⁻⁹ (фталазол, фтазин і салазопіридазин) титрують тільки в неводних розчинниках (диметилформаміді), титрант – розчин натрію гідроксиду в суміші бензолу і метанолу. Лікарські речовини зі ще меншою константою дисоціації, кислотні властивості яких виражені слабо, натрію гідроксидом не титруються.

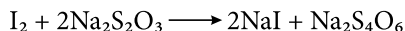
3. Ацидиметрія. Натрієві солі сульфаніламідів можна титрувати кислотою в спиртово-ацетоновому середовищі, індикатор – метиловий оранжевий; s = 1:



4. Броматометрія, зворотне титрування. Метод ґрунтується на реакції галогенування сульфаніламідних лікарських речовин. Титрованим розчином є калію бромат. Надлишок броду визначається йодометрично, індикатор – крохмаль; s = 1,5:

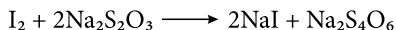
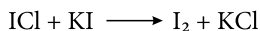
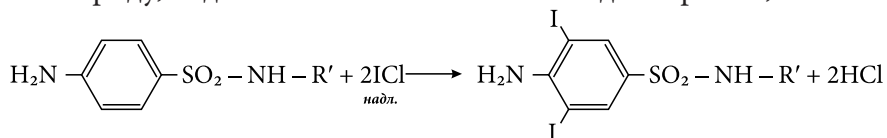


$\text{I}_2 + \text{крохмаль} \longrightarrow \text{синє забарвлення}$

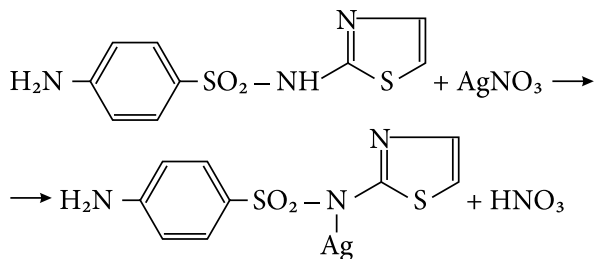


В КТТ - знебарвлення

5. Йодохлорометрія, зворотне титрування. Полягає в галогенуванні лікарських речовин титрованим розчином йодмоноклориду, надлишок якого визначають йодометрично; $s = 1/2$:



6. Аргентометрія. Деякі сульфаніламіді можуть утворювати солі при взаємодії з аргентуму нітратом (наприклад, норсульфазол).



Для зниження концентрації іонів гідрогену, які роблять реакцію оборотною і розчиняють осад, титрування проводять у присутності натрію тетраборату, індикатор – калію хромат (метод Мора); $s = 1$.

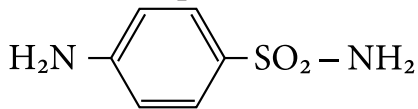
7.Фотоколориметрія. Ґрунтується на здатності сульфаніламідних лікарських засобів утворювати азобарвники.

8. Спектрофотометричні методи кількісного визначення.

Застосування. Хіміотерапевтичні лікарські засоби для лікування захворювань, викликаних стрептококами, гонококами, менінгококами, стафілококами, кишковою паличкою.

Механізм дії. Сульфаніламіди мають бактеріостатичну дію. Фармакологічна активність сульфаніламідів пояснюється теорією конкурентного антагонізму. Їх дія пов'язується головним чином з порушенням утворення мікроорганізмами необхідних для розвитку ростових факторів фолієвої і дигідрофолієвої кислот та інших речовин, у молекулу яких входить *n*-амінобензойна кислота. Сульфаніламідні лікарські засоби за хімічною будовою близькі до ПАБК. Вони використовуються мікробною клітиною замість ПАБК і тим самим порушують в ній хід обмінних процесів.

Стрептоцид (Streptocidum)Sulfanilamide*

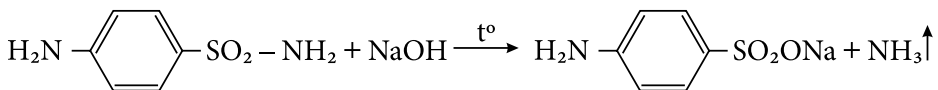


n-Амінобензолсульфамід

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у киплячій воді, в розведній хлористоводневій кислоті, розчинах натрію гідроксиду, ацетоні, важкорозчинний у 96% -етанолі, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі.

Ідентифікація.

1. При нагріванні з гідроксидом натрію відчувається запах амоніаку:



2. Лікарська речовина дає реакції на первинну ароматичну аміногрупу.

3. Плав синьо-фіолетового кольору, відчувається запах аніліну і амоніаку.

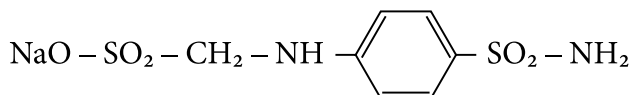
4. При дії окисників (гідрогену пероксиду і феруму (III) хлориду) з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

Кількісне визначення. Нітриметрія або інші методи визначення сульфаніламідів, крім алкаліметрії.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Для лікування ангіни, бешихи та інших кокових інфекцій.

Стрептоцид розчинний (*Streptocidum solubile*)



Натрію n-сульфамідобензоламінометансульфат

Властивості. Білий кристалічний порошок. Розчинний у воді, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі.

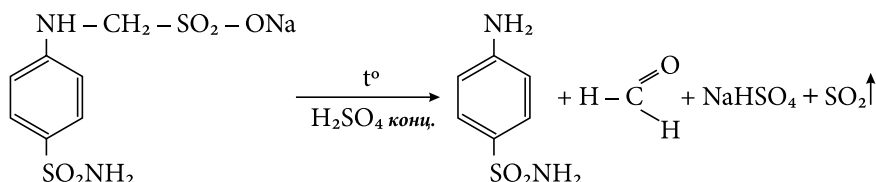
Ідентифікація.

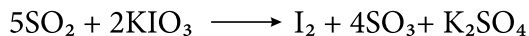
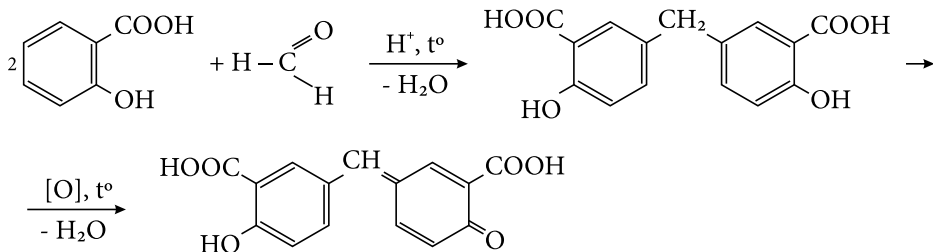
1. Не утворює азобарвник у звичайних умовах (після кислотного гідролізу утворює азобарвник вишнево-червоного кольору).

2. Субстанція дає реакції на іони натрію.

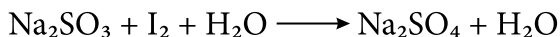
3. При нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою в присутності кислоти саліцилової з'являється малинове забарвлення (реакція на формальдегід).

Одночасно виділяється сульфур (IV) оксид (сірчистий газ), який можна виявити за виділенням йоду після додавання калію йодату:

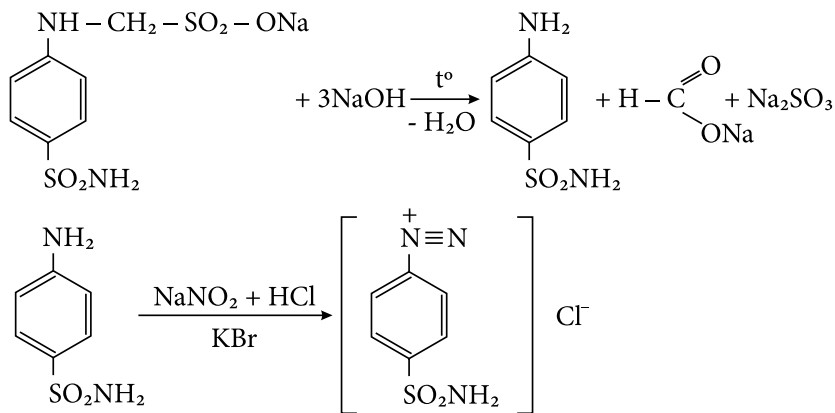




Випробування на чистоту. Натрію сульфїт визначають йодометрично, індикатор – крохмаль:



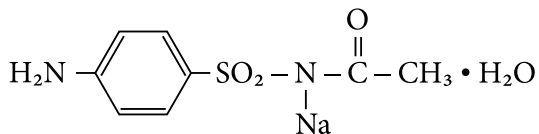
Кількісне визначення. Нітритометрія після лужного гідролізу, $s=1$.



Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Для лікування ангіни, бешихи, інших кокових інфекцій.

**Сульфацил-натрій (Sulfacylum-natrium) Альбуцид
(Albucid-natrium)
Sulfacetamidum natricum***

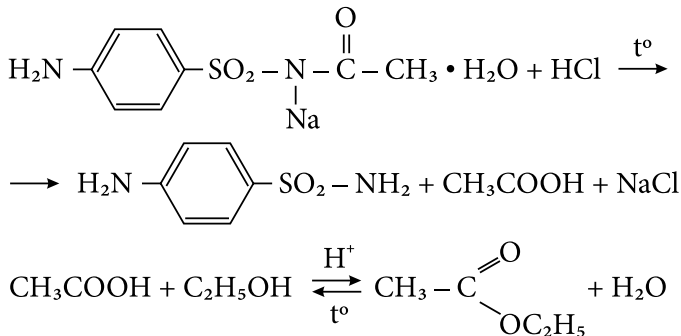


Натрію п-амінобензолсульфонілацетамід

Властивості. Білий, кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у 96%-етанолі, ефірі, хлороформі, ацетоні.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає характерні реакції на первинну ароматичну аміногрупу.
2. Субстанція дає реакції на іони натрію.
3. З розчином купруму (II) сульфату утворює осад блакитно-зеленого кольору, що не змінюється при стоянні.
4. У результаті кислотного гідролізу відчувається запах оцтової кислоти, яку визначають за утворенням етилацетату:

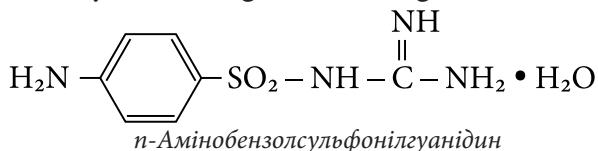


Кількісне визначення. Нітриметрія, ацидиметрія, а також інші методи визначення сульфаніламідів.

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

Застосування. Широко використовується в офтальмології у вигляді очних крапель при гнійних виразках рогової оболонки ока.

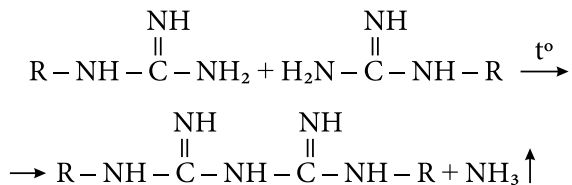
Сульгін (Sulginum) Sulfaguanidine*



Властивості. Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у 96% -етанолі й ацетоні. З кислотами хлористоводневою і нітратною розведеними утворює солі, розчинні у воді.

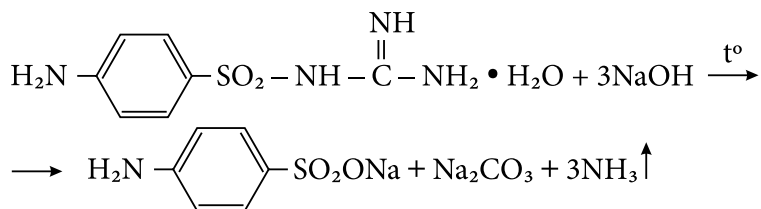
Ідентифікація.

1. Плав фіолетово-червоного кольору, відчувається запах амоніаку (відмінність від інших сульфаніламідів, за винятком уросульфану):



2. Сульгін, на відміну від уросульфану, не взаємодіє з лугами. Лікарський засіб збовтують з 0,1 М розчином натрію гідроксиду і додають 2–3 краплі фенолфталеїну – з'являється малинове забарвлення.

3. При нагріванні лікарського засобу з натрію гідроксидом виділяється амоніак:

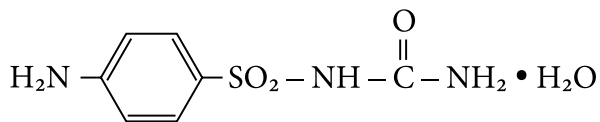


Кількісне визначення. Нітритометрія або інші методи визначення сульфаніламідів, окрім алкаліметрії.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Активний препарат для лікування кишкових інфекцій, наприклад, дизентерії.

Уросульфан (Urosulfanum) Sulfacarbamide*



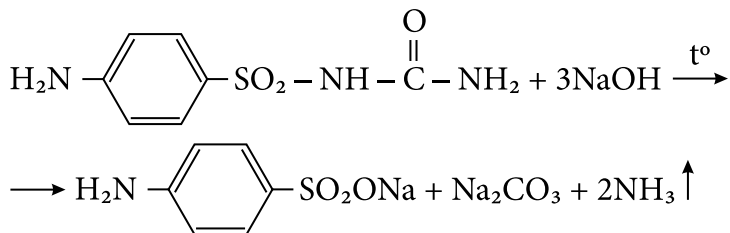
n-Амінобензолсульфонілсечовина

Властивості. Білий кристалічний порошок, без запаху, кислий на смак. Малорозчинний у воді, важкорозчинний у 96%-етанолі, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі, легкокорозчинний в ацетоні, розведених кислотах і розчинах лугів.

Ідентифікація.

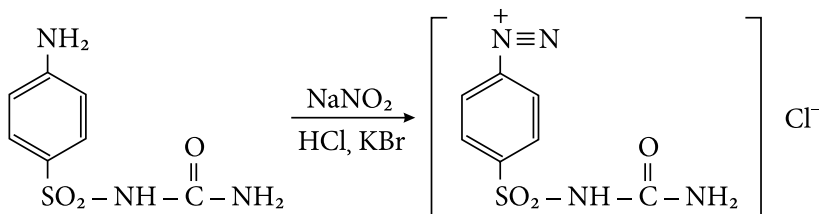
1. Плав фіолетово-червоного кольору, відчувається запах амоніаку (розкладання сечовини).

2. При нагріванні з натрію гідроксидом виділяється амоніак:



3. При нагріванні з 5 % розчином натрію нітриту з'являється рубіново-червоне забарвлення (відмінність від сульгіну та решти сульфаніламідних препаратів).

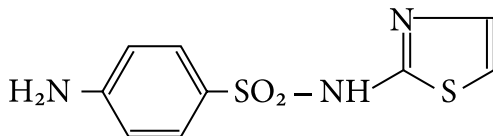
Кількісне визначення. Метод нітритометрії, а також інші методи визначення сульфаніламідів, окрім алкаліметрії.



Зберігання. У закупореній тарі.

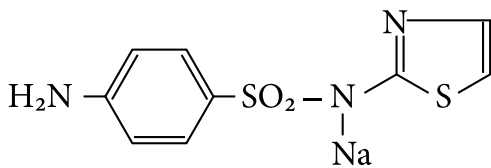
Застосування. Ефективний по відношенню до збудників інфекцій сечовивідних шляхів.

**Норсульфазол (Norsulfazol)
Sulfathiazole***



2-(п-Амінобензолсульфамідо)-тіазол

**Норсульфазол-натрій (Norsulfazolum-natrium)
Sulfathiazolum natricum***



Натрію 2-(п-амінобензолсульфамідо)-тіазол

Властивості. Норсульфазол – білий або білий з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у 96% - етанолі, важкорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, розчинний в розведених мінеральних кислотах, розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

Норсульфазол-натрій – пластинчасті, блискучі, безбарвні або з ледь жовтуватим відтінком кристали без запаху. Легкорозчинний у воді.

Ідентифікація.

1. З розчином купруму (II) сульфату утворюється осад брудно-фіолетового кольору.

2. З розчином кобальту хлориду – осад бузковий, що переходить у брудно-фіолетовий.

3. Плав темно-бурого кольору, відчувається запах гідрогенсульфіду (гетероциклічний Сульфур), який визначають за по-

чорнінням паперу, змоченого розчином плюмбуму (II) ацетату.

4. Субстанції дають реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

5. Норсульфазол-натрій дає реакції на катіон натрію.

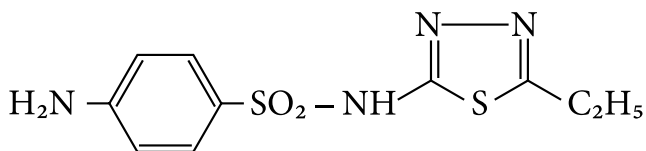
Кількісне визначення. Нітритометрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

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

Застосування. При пневмонії, менінгіті, стафілококовому і стрептококовому сепсисі та інфекційних захворюваннях.

Етазол (Aethazolum)

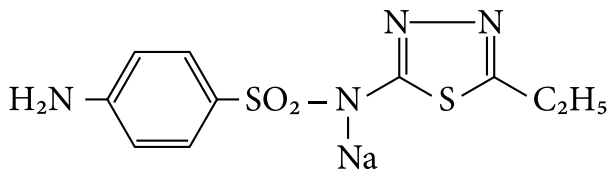
Sulfaethidole*



2-(*p*-Амінобензолсульфамідо)-5-етил-1,3,4-тіадіазол

Етазол-натрій (Aethazolum-natrium)

Sulfaethidolum naticum*



Натрію 2-(*p*-амінобензолсульфамідо)-5-етил-1,3,4-тіадіазол

Властивості. Етазол – білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком порошок, без запаху. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у 96% -етанолі, дуже мало розчинний в ефірі, легкорозчинний у розчинах лугів, малорозчинний у розведених кислотах.

Етазол-натрій – білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у 96% -етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

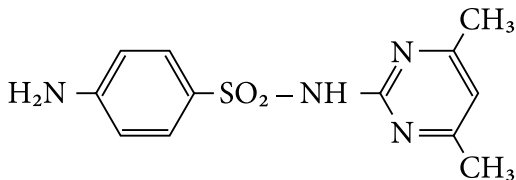
1. З розчином купруму (II) сульфату – осад трав'янисто-зеленого кольору, що переходить у чорний.
2. З розчином кобальту (II) хлориду – білий осад.
3. Плав темно-бурого кольору, відчувається запах гідрогенсульфіду (гетероциклічний Сульфур).
4. Субстанції дають реакції на первинну ароматичну аміногрупу.
5. Натрієва сіль дає реакції на катіон натрію.

Кількісне визначення. Нітриметрія або інші методи визначення сульфаніламідів.

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

Застосування. При пневмонії, дизентерії, циститі, бешисі, ангіні, перитоніті, ранових інфекціях.

Сульфадимезин (Sulfadimezinum) Sulfadimidine*



2-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-4,6-диметилпіримідин

Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, ефірі і хлороформі, малорозчинний у 96% -етанолі, легкорозчинний у розведених мінеральних кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація.

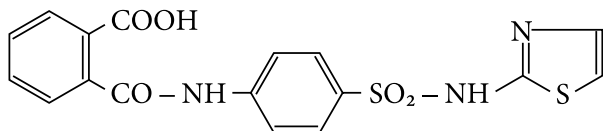
1. З розчином купруму (II) сульфату утворює осад жовтувато-зеленого кольору, який швидко переходить у коричневий.
2. З розчином окисненого натрію нітропрусиду утворює фіолетове забарвлення.

Кількісне визначення. Нітриметрія або інші методи визначення сульфаніламідів.

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

Застосування. При пневмококових, стрептококових, менінгококових інфекціях, сепсисі, гонорейі, а також при інфекціях, викликаних кишковою паличкою.

Фталазол (Phthalazolum)
Phthalylsulfathiazole*

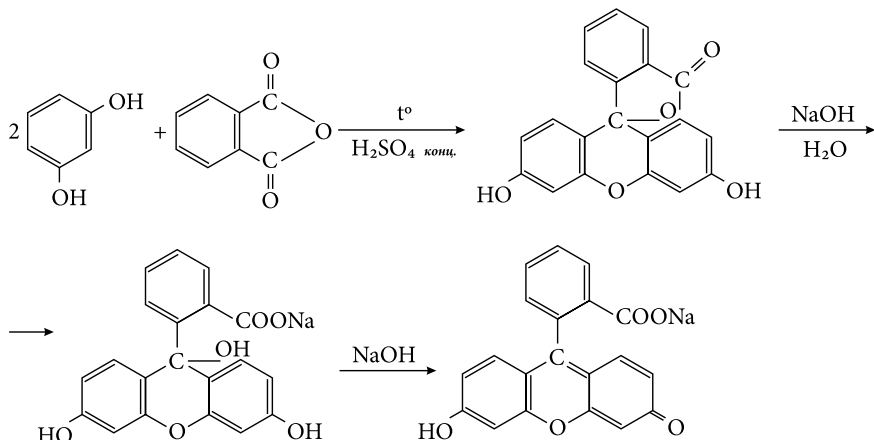


2[*n*-(*o*-Карбоксибензамідо)-бензолсульфамідо]-тіазол

Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок. Практично нерозчинний у воді, ефірі та хлороформі, дуже мало розчинний у 96% -етанолі, розчинний у водних розчинах гідроксидів та карбонатів лужних металів.

Ідентифікація.

1. Не утворює азобарвник у звичайних умовах (після кислотного гідролізу утворює азобарвник).
2. Не розчиняється в кислотах.
3. У результаті кислотного гідролізу лікарського засобу виділяється фталева кислота, яку можна виявити за реакцією утворення флуоресцеїну. Після нагрівання з резорцином у присутності кислоти сульфатної концентрованої і додавання розчину натрію гідроксиду з'являється яскраво-зелена флуоресценція:

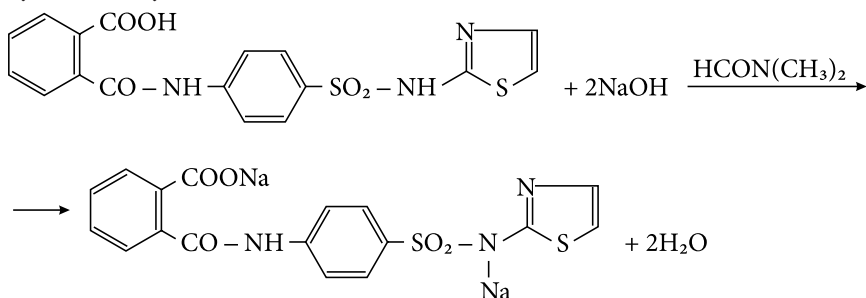


Випробування на чистоту.

Фталева кислота – визначають кількісно методом алкаліметрії.

Норсульфазол – визначають кількісно методом нітритометрії.

Кількісне визначення. Алкаліметрія у неводному середовищі, індикатор – тимоловий синій, $s = 1/2$. Лікарський засіб розчиняють в диметилформаміді, нейтралізованому за тимоловим синім, титрують розчином натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу:



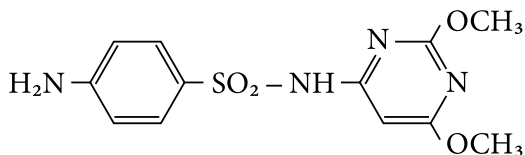
З відсоткового вмісту фталазолу віднімають вміст норсульфазолу, помножений на коефіцієнт 1,58 (відношення молярної маси фталазолу до молярної маси норсульфазолу).

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Антибактеріальний засіб. Фталазол накопичується в кишечнику, де відбувається його гідроліз із утворенням норсульфазолу. Використовується для лікування гострих кишкових захворювань, при дизентерії, колітах, гастроентеритах та інших кишкових інфекціях.

Сульфадиметоксин (Sulfadimethoxinum)

Sulfadimethoxine*



6-(*p*-Амінобензолсульфамідо)-2,4-диметоксипіримідин

Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у

96% -етанолі, легкорозчинний у кислоті хлористоводневій розведеній та розчинах лугів.

Ідентифікація.

1. З купруму (II) сульфатом лікарський засіб утворює аморфний осад брудно-жовтого кольору з зеленим відтінком.

2. Субстанція дає реакції на первинну ароматичну аміногрупу.

Кількісне визначення. Нітритометрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

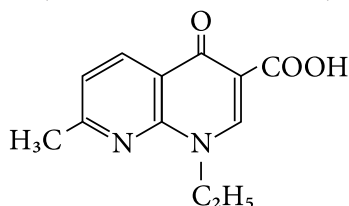
Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Антибактеріальний засіб тривалої дії для лікування пневмоній, бронхітів, тонзилітів, гнійних отитів, гнійних інфекцій сечостатевого шляху та ін.

2. Похідні нафтиридину і хінолонкарбонових кислот.

Деякі похідні нафтиридину виявилися спорідненими з похідними 8-оксихіноліну. Значну хіміотерапевтичну активність має кислота налідиксова (неграм, невіграмон), яка належить до резервних препаратів у випадках нечутливості збудників до більшості антибіотиків і сульфаніламідних препаратів. До спектра її протимікробної дії входять грамнегативні мікроорганізми; до грамположитивних коків і патогенних аеробів неактивна. Діє на сальмонели і шигели у травному каналі. Залежно від концентрації може виявляти бактеріостатичну або бактерицидну дію. Зв'язує іони двовалентного заліза, що обмежує його участь у ферментативних процесах мікроорганізмів. Кислота налідиксова не лише порушує синтез ДНК, а й пригнічує її відновлення.

КИСЛОТА НАЛІДИКСОВА (Acidum nalidixicum)



Властивості. АФІ синтетичного походження. Практично білий або блідо-жовтий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі (1:910), хлороформі (1:35), у метиленхлориді та в розбавлених розчинах лугів і карбонатів.

Ідентифікація.

За ІЧ-спектром поглинання субстанції; за УФ-спектром у 0,1 М розчині натрію гідроксиду; методом ТШХ у системі розчинників амоніаку розчин розбавлений-метиленхлорид-етанол з проявленням в УФ-світлі при $\lambda_{\text{max}} = 254$ нм, кольоровою реакцією розчину субстанції в кислоті хлоридній з β -нафтолом (оранжево-червоне забарвлення).

Кількісне визначення. Методом алкаліметрії в етанолі.

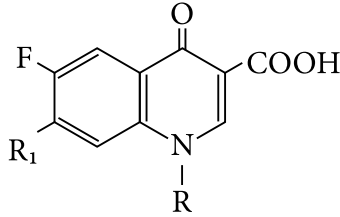
Фармакологічні ефекти. Має бактерицидну або бактеріостатичну дію залежно від чутливості збудника і концентрації. До налідиксової кислоти чутливі штами мікроорганізмів, що стійкі до антибіотиків і сульфаніламідів. Ефективна при інфекціях, викликаних грамнегативними мікроорганізмами: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* До налідиксової кислоти стійкі *Pseudomonas aureginosa*, грампозитивні (стафілококи, пневмококи, стрептококи) і анаеробні бактерії.

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

Застосування. Інфекційно-запальні захворювання, переважно ШКТ і сечостатевої системи (у т.ч. пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит; інфекції ШКТ, холецистит), викликані чутливими мікроорганізмами. Профілактика інфекційних ускладнень при операційних втручаннях на нирках, сечоводах, сечовому міхурі.

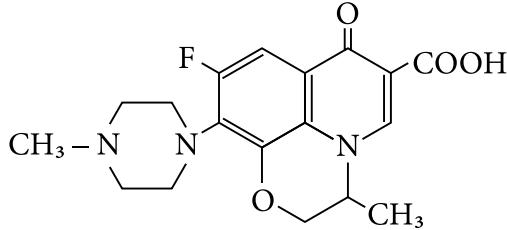
Фторхінолони.

До цієї групи лікарських засобів належать похідні 3-хінолін-карбонової кислоти, які містять один або кілька атомів флюору загальної формули:



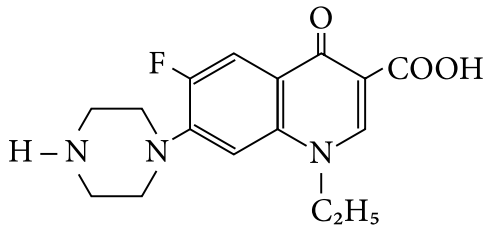
Офлоксацин (Ofloxacin*)

Таривід (Tarivid), Зіноцин (Zinocin)



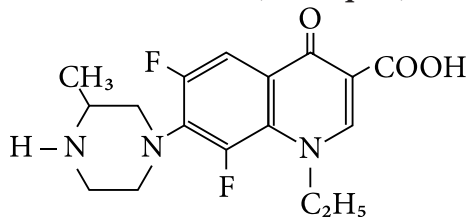
9-флюор-2,3-дигідро-3-метил-10-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-7H-піридо[1,2,3-d]1,4-бензоксазинкарбонова кислота

Норфлоксацин (Norfloxacin*)



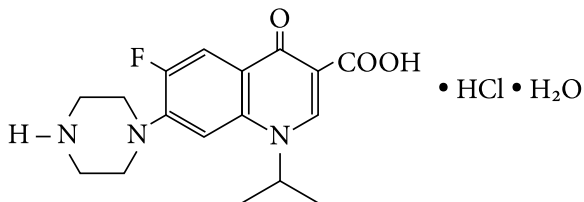
1-Етил-6-флюор-1,4-дигідро-7-(1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

Ломефлоксацин (Lomefloxacin*)
Максаквін (Moxaquin)



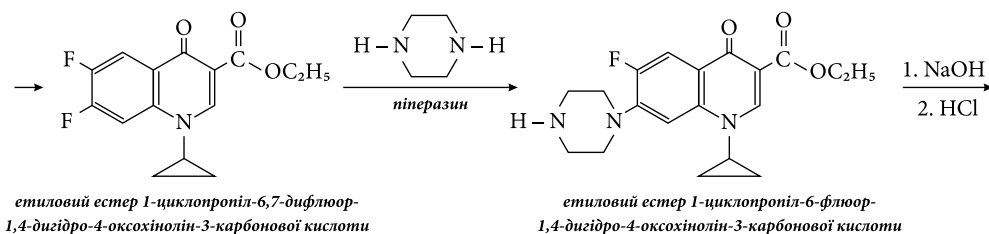
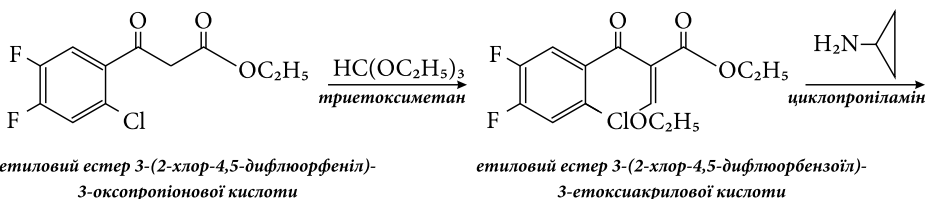
1-Етил-6,8-дифлюор-1,4-дигідро-7-(3-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

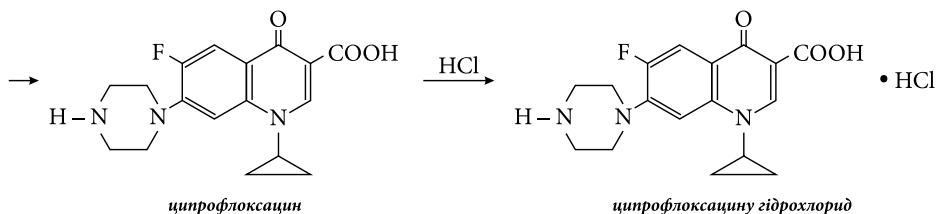
Ципрофлоксацину гідрохлорид
(Ciprofloxacin hydrochloridum) (ДФУ)
Ципробай (Ciprobay), Цифран (Cifran)



1-Циклопропіл-6-флюор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідро-хінолін-3-карбонової кислоти гідрохлорид

Одержання. Ципрофлоксацин синтезують за схемою:





Властивості. Блідо-жовті кристалічні порошки, з них норфлуксацин та ципрофлоксацин – гігроскопічні. Дуже мало або практично нерозчинні у воді, малорозчинні в 96% -етанолі та ацетоні. Норфлуксацин фоточутливий. Хлористоводневі солі офлуксацину та ципрофлоксацину розчинні у воді і практично нерозчинні у 96% -етанолі, ацетоні та метиленхлориді.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Хлористоводневі солі дають реакції на хлориди.
3. Гетероциклічний атом нітрогену визначають реакціями із загальноалкалоїдними реактивами (розчин калію йодбісму-тату, пікринова кислота та ін.).
4. Флюор визначають після мінералізації (див. фторурацил).

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, потенціометрично, $s = 1$.
2. Хлористоводневі солі визначають методом рідинної хроматографії.

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

Застосування. Усі фторхінолони активні до більшості грам-негативних мікроорганізмів, багатьох штамів стафілококів, легіонел, мікоплазм, хламідій. Активність збільшується в ряду офлуксацин – норфлуксацин – ципрофлоксацин – ломефлоксацин.

Норфлуксацин активний відносно деяких грампозитивних мікроорганізмів і мікроорганізмів, які продукують β -лактамази.

Заміна етильного радикалу в норфлуксацині на циклопро-

пільний призводить до збільшення активності речовини в 3–8 разів. Порівняно з іншими речовинами цього ряду ломефлоксацин має вищий ступінь всмоктування, краще проникає в тканини і органи. Стійка концентрація в плазмі зберігається при одноразовому щоденному прийомі.

Застосовують препарати при інфекціях дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, шлунково-кишкового тракту, післяопераційних інфекціях, інших гнійно-запальних процесах, як високоефективні антимікробні засоби.

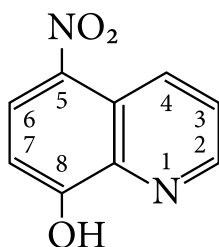
3. Похідні 8-оксихіноліну, хіноксаліну.

Препарати похідних 8-оксихіноліну – синтетичні хіміотерапевтичні засоби з антибактеріальною, протигрибковою і антипротозойною активністю.

До похідних 8-оксихіноліну належать дві групи прерпаратів – ті, що не всмоктуються (хлорхінальдол, хініфон, хінозол, ентросептол, інтестопан та ін.) і ті, що всмоктуються (нітроксолін).

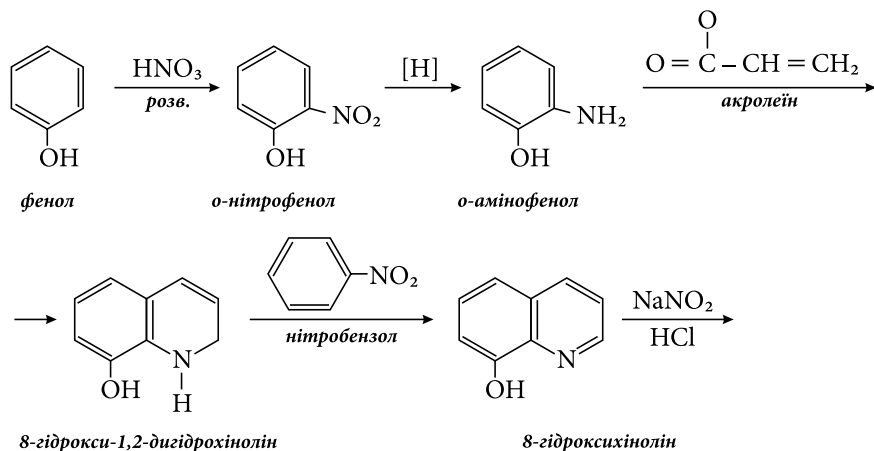
Механізм дії похідних 8-оксихіноліну: вибірково інгібують синтез нуклеїнових кислот і реплікацію ДНК; утворюють комплекси з нуклеїновими кислотами і з металовмісними ферментами мікробної клітини; порушують окислювально-відновні процеси в клітині, синтез мембранних білків і дихальних ферментів.

Нітроксолін (Nitroxolinum) Nitroxoline*

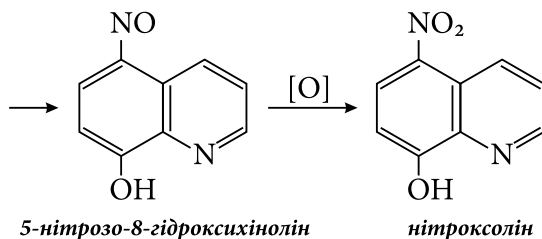


5-Нітро-8-гідроксихінолін

Одержання. Як вихідний продукт використовують фенол, з якого послідовно отримують о-нітрофенол, потім о-амінофенол. Останній за методом Скраупа конденсують з акролеїном.



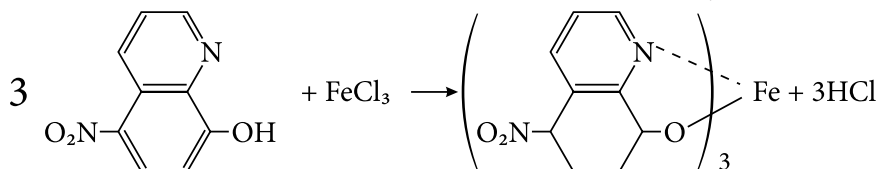
Утворений 8-гідрокси-1,2-дигідрохінолін дегідрують до 8-гідроксихіноліну, який нітروزують, а потім окиснюють нітрозують:



Властивості. Дрібнокристалічний порошок жовтого або сирувато-жовтого кольору, допускається ледь зеленкуватий відтінок. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний в 96%-етанолі, добре розчинний у лугах.

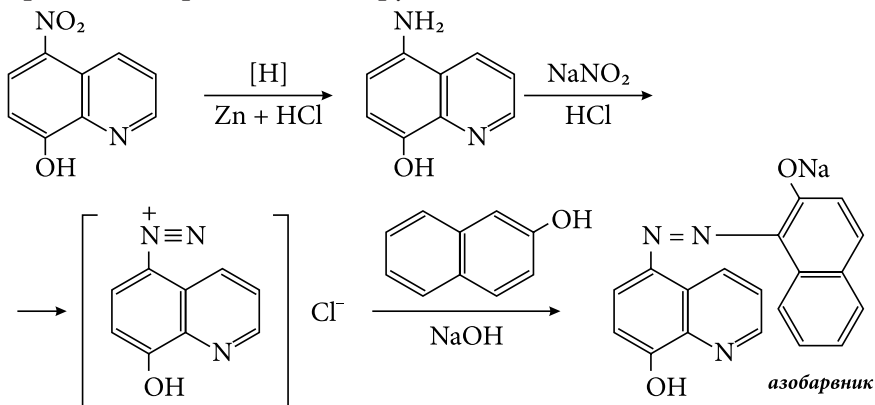
Ідентифікація.

1. УФ-спектроскопія.
2. З розчином феруму (III) хлориду утворюється чорно-зелене забарвлення (наявність фенольного гідроксилу).

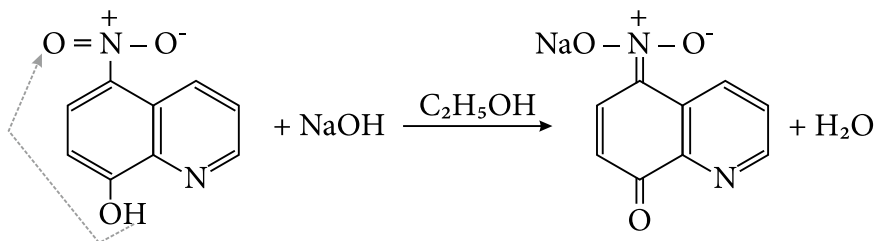


3. Відновлюють нітрогрупу до аміногрупи і проводять реакції діазотування та азосполучення – утворюється азобарвник

оранжево-червоного кольору:



4. Зі спиртовим розчином натрію гідроксиду нітросолін утворює червоно-оранжеве забарвлення:

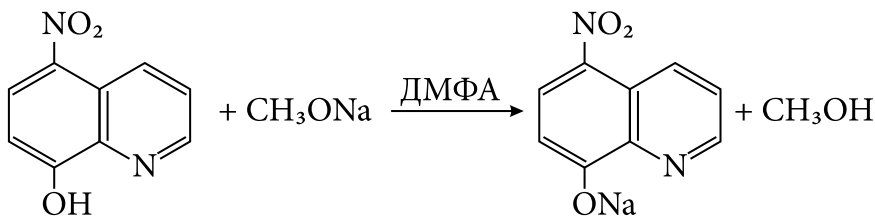


5. Гетероциклічний атом Нітрогену виявляють із насиченим розчином пікринової кислоти.

Випробування на чистоту. 5,7-Динітро-8-оксихінолін і 5-нітрозо-8-оксихінолін визначають хроматографічно.

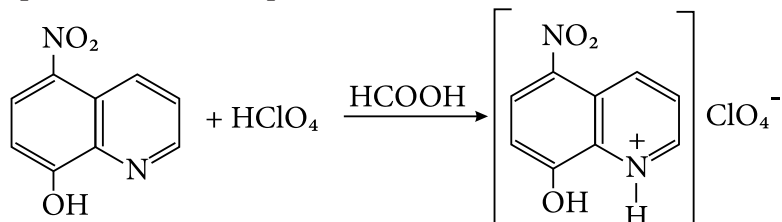
Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія у неводному середовищі, пряме титрування. Наважку речовини розчиняють у ДМФА і титрують розчином натрію метилату від жовтого до синьо-зеленого забарвлення, індикатор – розчин тимолового синього в ДМФА, $s = 1$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування. Наважку речовини розчиняють у мурашиній кислоті і титрують розчином кислоти перхлоратної (хлорної) до жовтого забарвлення, індикатор – малахітовий зелений, $s = 1$:



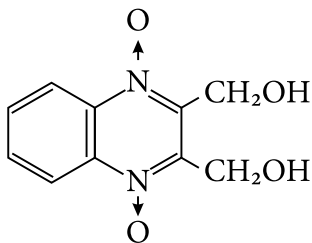
3. Нітритометрія після відновлення нітрогрупи до аміногрупи, $s = 1$.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Антибактерійний засіб при інфекціях уrogenітального тракту (пієлонефрит, цистит та ін.) у вигляді драже по 0,05 г.

Антимікробна активність. Похідні хіноксаліну мають широкий спектр протимікробної дії (включаючи вульгарний протей, синьогнійну паличку, патогенні анаероби) і високу бактерицидну активність. Активні відносно бактерій, стійких до інших хіміотерапевтичних засобів. Застосовують при важких гнійно-запальних процесах. Призначають тільки дорослим при стаціонарному лікуванні під контролем лікаря.

Діюксидин. Dioxydine



2,3 – Ди (гідроксиметил) хіноксалін – 1,4 – діюксид

Механізм дії. Біологічна активність пов'язана з наявністю в

молекулі двох NO-груп, що характеризуються високою реакційною здатністю і властивістю активувати в організмі в умовах анаеробіозу вільнорадикальні процеси.

Бактерицидна дія ЛЗ обумовлена пошкодженням біосинтезу ДНК мікробної клітини, порушенням процесу її поділу і розвитком необоротних структурних змін в нуклеоді й цитоплазмі. Антимікробна активність діоксидину істотно підвищується в анаеробних умовах.

Застосування. Гнійно-запальні процеси різної локалізації: гнійні плеврити, емпієма плеври, абсцес легенів, перитоніт, цистит, рани з глибокими порожнинами, абсцеси м'яких тканин, флегмони, після операційні рани сечо- та жовчовидільних шляхів, а також застосовується для профілактики інфекційних ускладнень після катетеризації сечового міхура.

4. Похідні нітрофурану.

Похідним нітрофурану властива висока протимікробна активність і відносно низька токсичність для людей. Тому їх використовують не тільки як антисептики, але й як хіміотерапевтичні засоби. Препарати цієї групи проявляють згубну дію на грампозитивні і грамнегативні патогенні мікроорганізми, а також на деякі великі віруси, трихомонади, лямблії.

До цієї групи сполук відносяться багато препаратів. Одні використовуються переважно як антисептики для зовнішнього застосування (наприклад, нітрофурал), інші – в основному для лікування інфекцій кишечника і сечовивідних шляхів [ніфуроксазид, фуразолідон, нітрофурантоїн (фурадонін), фуразидин (фурагін, фурамаг), ніфурател].

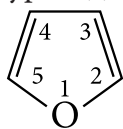
Нітрофурани характеризуються переважно антимікробною активністю. Деякі представники цього класу мають антипротозойну і протигрибкову дію. За клінічною ефективністю нітрофурани поступаються більшості вживаних у даний час антимікробних ЛЗ, що значною мірою пов'язане з особливостями їх фармакокінетики (ЛЗ не забезпечують тривалих терапевтичних концентрацій в органах і тканинах).

Позитивною рисою нітрофуранів є повільний розвиток стій-

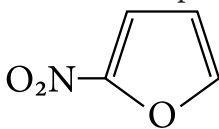
кості до них клінічних штамів мікроорганізмів. У першу чергу, нітрофурани мають значення в медичній практиці як ЛЗ для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і кишкових інфекцій.

Механізм дії. Нітрофурани як акцептори кисню порушують процес клітинного дихання бактерій, інгібують біосинтез ДНК (у меншій мірі – РНК) в мікробній клітині. В процесі внутрішньоклітинної трансформації (відновлення нітрогрупи під впливом бактерійних флавопротеїнів) утворюються метаболіти нітрофуранів, які чинять цитотоксичну дію. За особливостями механізму антимікробної дії нітрофурани близькі до антисептиків, але, на відміну від останніх, нітрофурани менш токсичні і можуть застосовуватися перорально для системної дії.

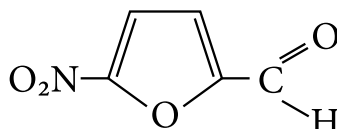
Фуран (I) – 5-членний гетероцикл з одним атомом кисню.



(I)

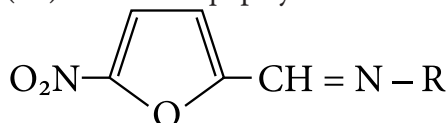


(II)



(III)

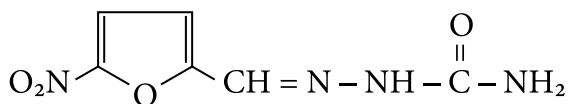
У медичній практиці застосовуються похідні нітрофурану (II), серед яких виділяється група синтетичних похідних 5-нітрофурфуролу (III) загальної формули:



У медицині широко застосовуються нітрофурал, фурадонін, фуразолідон. Схожі за будовою, ці лікарські речовини мають подібні фізичні та хімічні властивості.

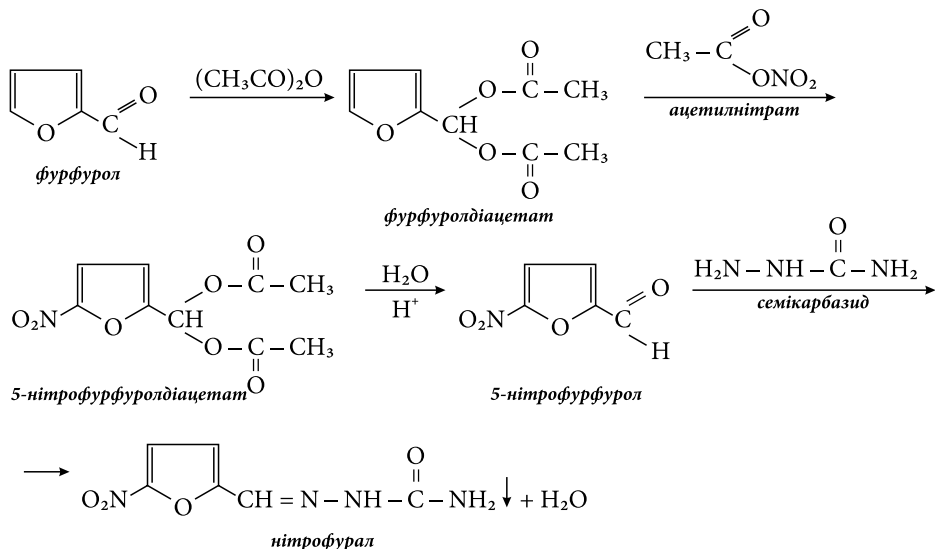
Нітрофурал (Nitrofuralum) (ДФУ)

Фурацилін (Furacilinum)



5-Нітро-2-фуральдегіду семікарбазон

Одержання. Вихідною речовиною для синтезу фурациліну та інших лікарських засобів групи 5-нітрофурфуролу є фурфурол, який отримують у результаті гідролісної переробки відходів деревини, соломи, лушпиння соняшнику та іншої пентозановмісної сировини. Синтез проводять у декілька стадій:



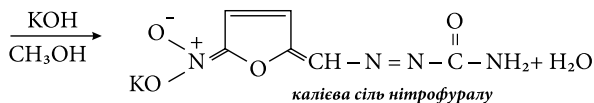
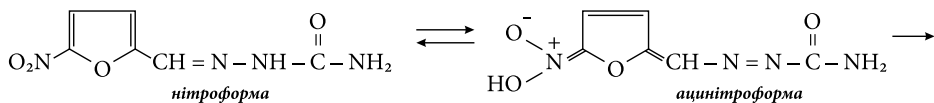
Похідні фурану – ацидофобні речовини, тому для нітрування фурфуролу застосовують не кислоту нітратну, а ацетилнітрат або суміш кислоти нітратної і піридину.

Властивості. Кристалічний порошок жовтого або коричнево-жовтого кольору. Дуже мало розчинний у воді (1:4200), у присутності натрію хлориду розчинність збільшується, малорозчинний у 96 %-ному етанолі, практично нерозчинний в ефірі, розчинний у розчинах лугів.

Ідентифікація.

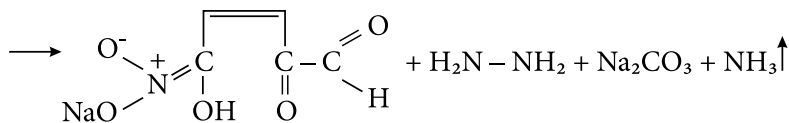
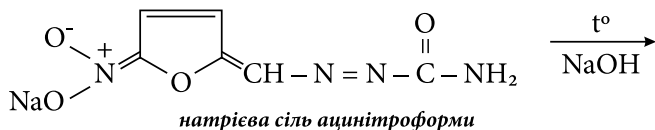
1. Фізико-хімічними методами: УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. При розчиненні субстанції в диметилформаміді і подальшому додаванні розчину калію гідроксиду спиртового з'являється фіолетово-червоне забарвлення:



3. При розчиненні наважки субстанції в суміші однакових об'ємів води і розчину гідроксиду натрію з'являється оранжево-червоне забарвлення, що можна пояснити утворенням натрієвої солі ацинітроформи (див. реакцію вище).

Нагрівання одержаного лужного розчину нітрофуралу призводить до виділення амоніаку, який виявляють за запахом або за посинінням вологого червоного лакмусового папірця:

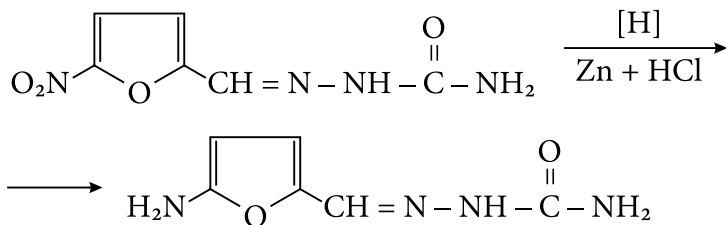


Фурадонін та фуразолідон також утворюють у лужному середовищі забарвлені продукти, тому ця реакція є для них груповою.

4. У літературі описані також інші реакції ідентифікації похідних 5-нітрофурани, які супроводжуються утворенням забарвлених продуктів. Нітрофурал у цих реакціях утворює такі забарвлення:

Реактив	Спостереження
95%-й етанол, 10%-й розчин CuSO_4 , 10%-й розчин NaOH	Темно-червоне забарвлення та осад
Пергідроль, 30%-й розчин NaOH	Блідо-жовте забарвлення
95%-й етанол, 5%-й розчин нітропрусиду натрію	Червоне забарвлення та осад
Лужний розчин калію тетраїодмеркурату (реактив Несслера)	Червонувато-коричневе забарвлення

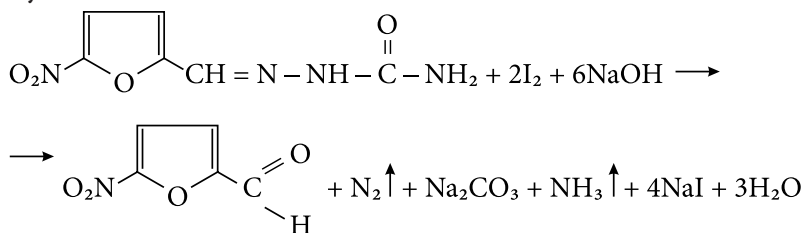
5. При нагріванні у кислому середовищі із цинковим пилом нітрофурал повільно розчиняється і розчин знебарвлюється внаслідок відновлення нітрогрупи до аміногрупи і утворення семікарбазону 5-амінофурфуролу:



Кількісне визначення.

1. Спектрофотометрія (метод стандарту при $\lambda = 375$ нм) (ДФУ).

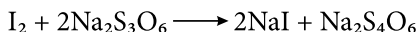
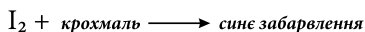
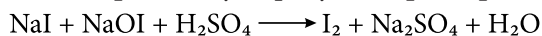
2. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$. Наважку лікарської речовини розчиняють у присутності натрію хлориду у воді в мірній колбі при нагріванні на водяному нагрівнику. До певної кількості розчину додають надлишок титрованого розчину йоду та розчин луку. Відбувається окисно-відновна реакція, яку в загальному вигляді можна подати схемою:



У лужному середовищі йод знаходиться у вигляді йодиду та гіпойодиду:



Після підкислення йод, що виділився, відтитровують розчином натрію тіосульфату з мікробюретки:



В КТТ - знебарвлення

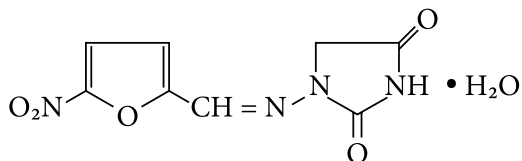
Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Фотокolorиметрія, яка полягає у визначенні оптичної густини забарвленого лужного розчину нітрофуралу.

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

Застосування. Антибактерійний засіб, який діє на різноманітні грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми. Зовнішньо для лікування та попередження гнійно-запальних процесів та внутрішньо для лікування бактерійної дизентерії.

Нітрофурантоїн (Nitrofurantoinum) Фурадонін (Furadoninum)



1-(5'-Нітрофурфуриліденаміно)імідазолідин-2,4-діон

Властивості. Жовтий кристалічний порошок або жовті кристали без запаху або із слабким запахом, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді і 96 %-ному етанолі, малорозчинний в ацетоні, розчинний у диметилформаміді.

Ідентифікація.

1. Розчин фурадоніну в диметилформаміді, забарвлений у жовтий колір, при додаванні декількох крапель спиртового розчину калію гідроксиду - забарвлюється в коричнево-жовтий колір.

2. При взаємодії водного розчину речовини з розчином натрію гідроксиду з'являється темно-червоне забарвлення.

Кількісне визначення.

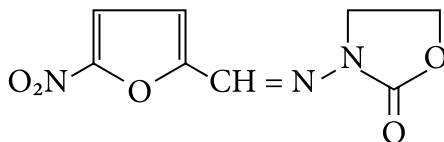
1. УФ-спектрофотометрія.
2. Фотокolorиметрія за реакцією з водним розчином луку.
3. Алкаліметрія в неводному середовищі, титрант – розчин натрію метилату в суміші диметилформаміду і діоксану, індикатор – тимоловий синій, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла та

ВОЛОГИ.

Застосування. Антибактерійний засіб.

Фуразолідон (Furazolidonum) Furazolidone *



N-(5'-Нітро-2'-фурфуриліден)-3-амінооксазолідон-2

Властивості. Жовтий або зеленкувато-жовтий порошок без запаху, гіркуватий на смак. Практично нерозчинний у воді та ефірі, дуже мало розчинний у 96 %-ному етанолі.

Ідентифікація.

1. При нагріванні водного розчину речовини з розчином натрію гідроксиду з'являється буре забарвлення.

2. Розчин фуразолідону в диметилформаміді, забарвлений у жовтий колір, при додаванні кількох крапель спиртового розчину калію гідроксиду забарвлюється у фіолетовий колір, на стінках пробірки – синій.

3. ІЧ-спектроскопія.

Кількісне визначення.

1. Фотоколориметрія за реакцією зі спиртовим розчином калію гідроксиду.

2. УФ-спектрофотометрія ($\lambda=367$ нм)

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

Застосування. Антибактерійний та антипротозойний засіб.

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. Фармакология – Cito! (Фармакология. Логика.): учебник для вузов / Под ред. С.М. Дроговоз. – Харьков: СИМ, 2007. – 236 с.

10. 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>.

Лекція 3

Протитуберкульозні засоби. Засоби для лікування онкологічних захворювань. Противірусні та протималярійні засоби. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Протитуберкульозні засоби.
2. Засоби для лікування онкологічних захворювань.
3. Противірусні засоби.
4. Протималярійні засоби.

1. Протитуберкульозні засоби.

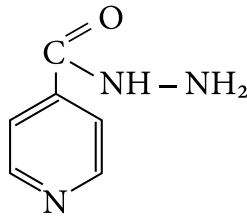
У медикаментозному лікуванні туберкульозу протитуберкульозні препарати займають провідне місце. До них належить ряд синтетичних засобів (ізоніазид, етамбутол, етіонамід, протіонамід, піразинамід, натрію пара-аміносаліцилат, бепаск та ін.) і антибіотиків (стрептоміцину сульфат, рифампіцин, циклосерин, канаміцину сульфат тощо).

За антимікробним спектром ці групи препаратів суттєво відрізняються. Синтетичні засоби гальмують ріст і розмноження лише мікобактерій туберкульозу (деякі - і збудників лепри). Антибіотики мають широкий спектр протимікробної дії, тому вони використовуються не тільки для лікування туберкульозу. Протитуберкульозні засоби проявляють в основному туберкулостатичну дію, рідше бактерицидну (при застосуванні ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину).

Механізм дії протитуберкульозних препаратів відрізняється залежно від їх хімічної структури. Похідні гідразиду ізонікотинової кислоти утворюють хелатні комплекси з іонами важких металів, які входять до складу дихальних ферментів і таким чином пригнічують дихання мікобактерій; порушують будову фосфоліпідів та синтез міколієвої кислоти у клітинній мембрані мікобактерій. Туберкулоцидний ефект похідних гідразиду ізонікотинової кислоти можливий за наявності в молекулі

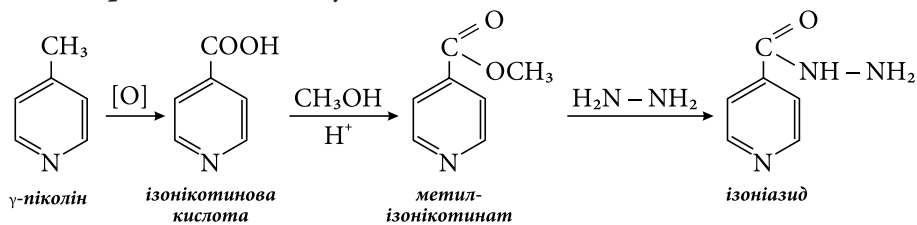
гідразидної групи (ізоніазид, фтивазид, опініазид, салюзид розчинний). Похідні ПАСК вибірково конкурують з ПАБК, необхідною для росту та розмноження мікобактерій (натрій-ПАСК, кальцію бензамідосаліцилат). Антибіотики I ряду пригнічують синтез білка на рівні рибосом або інгібують синтез РНК мікобактерій (стрептоміцину сульфат, стрептосалюзид, пасоміцин, рифампіцин). Похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти зв'язують іони двовалентних металів, які являють собою коферменти, що приводить до пригнічення росту та розвитку туберкульозної палички (етіонамід, протіонамід). Антибіотики II ряду гальмують синтез компонентів клітинної стінки мікобактерій (циклосерин), білка (віоміцин, капреоміцину сульфат), пригнічують фермент ДНК-гідразу (фторхінолони); препарати різних хімічних груп пригнічують синтез РНК збудників туберкульозу (етамбутол, піразинамід, тіоацетазон). За антимікробним спектром ці групи препаратів суттєво відрізняються. Туберкулостатичну дію проявляють похідні гідразиду ізонікотинової кислоти, похідні ПАСК, похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти, препарати різних хімічних груп; туберкулоцидну дію — стрептоміцину сульфат, рифампіцин (рифадин), фторхінолони (лемефлоксацин). Препарати I ряду активні, малотоксичні. Препарати II ряду менш активні, більш токсичні й частіше викликають побічні ефекти. Розподіл протитуберкульозних препаратів на перший і другий ряди досить умовний, але дозволяє більш зважено підходити до вибору комбінацій препаратів.

Ізоніазид (Isoniazidum)



Гідразид ізонікотинової кислоти (ізонікотиноілгідразин)

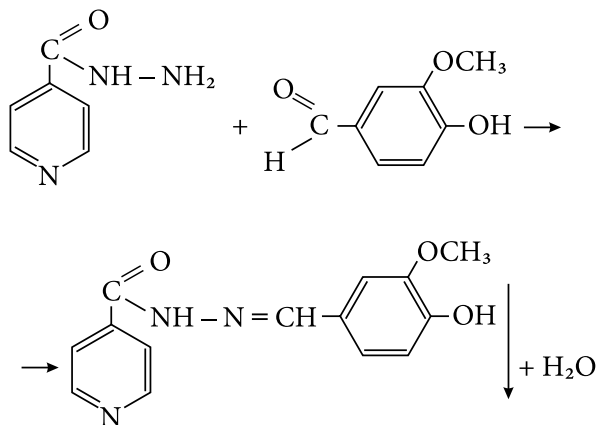
Одержання. Синтезують за такою схемою:



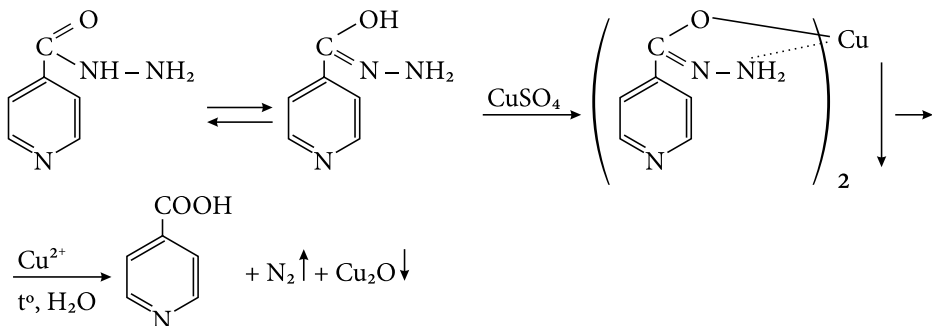
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у 96% етанолі, дуже мало розчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

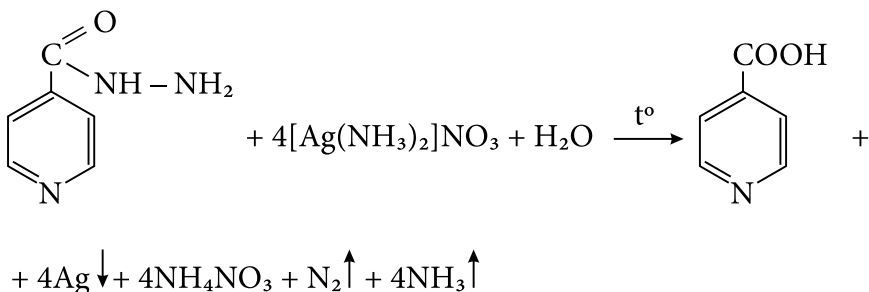
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення (Тпл.=170 -174°C), ІЧ-спектроскопія.
2. Визначають температуру плавлення гідразону (жовтий осад), отриманого взаємодією з ваніліном:



3. З розчином купруму (II) сульфату утворюється блакитне забарвлення й осад; при нагріванні розчин і осад набувають світло-зеленого, а потім жовто-зеленого кольору, спостерігається виділення бульбашок газу:



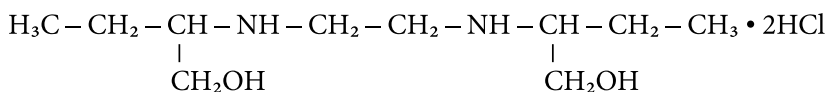
4. З амоніачним розчином аргентуму нітрату ізоніазид утворює спочатку жовтуватий осад, потім – наліт металічного срібла на стінках пробірки:



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

Застосування. Протитуберкульозний засіб.

Етамбутолу гідрохлорид (Ethambutoli hydrochloridum)



2,2'-(етилендііміно)ди[(S)-бутанол]дигідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, розчинний у 96% -етанолі, дуже малорозчинний в ефірі. Тпл. = 202°C.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання; методом ТШХ; за реакцією з розчином міді (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду (сине забарвлення); за реакцією на хлориди.

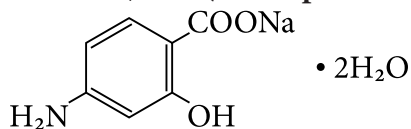
Кількісне визначення. Методом спектрофотометрії.

Фармакологічні ефекти. Синтетична похідна етилендіаміну — чинить специфічну антибактеріальну дію відносно *Mycobacterium tuberculosis* і *Mycobacterium bovis*, а також деяких атипових (опортуністичних, нетуберкульозних) видів мікобактерій. По відношенню до інших бактерій, а також вірусів і грибів активності не виявляє. Діє бактериостатично. Активний щодо мікобактерій, резистентних до інших протитуберкульозних препаратів. Первинна стійкість *M. tuberculosis* та *M. bovis* до препарату виявляється дуже рідко, вторинна стійкість розвивається повільно. Можна використовувати в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами. При порушенні функції виділення нирок може кумулюватися в організмі.

Зберігають. У щільно закупореній тарі.

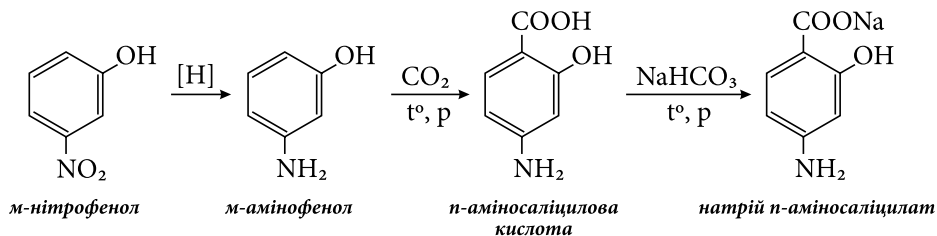
Застосування. Легенева та нелегенева форми туберкульозу (застосовують лише в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами). Інфекції, спричинені чутливими атиповими мікобактеріями.

Натрію *p*-аміносаліцилат (Natrii para-aminosalicylas)



Натрієва сіль p-аміносаліцилової кислоти

Одержання. *m*-Нітрофенол відновлюють, карбоксилують за методом Кольбе, а потім нейтралізують отриману *p*-аміносаліцилову кислоту:

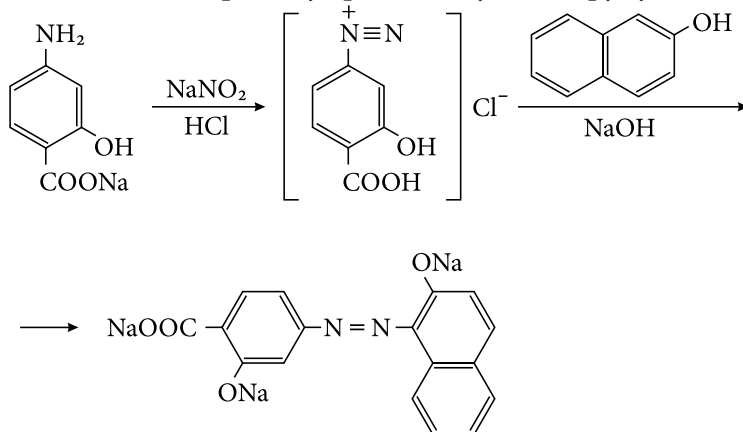


Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим або рожевим відтінком дрібнокристалічний порошок. Водні розчини при

стоянні темніють. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у 96% етанолі. ПАСК - натрій розкладається при температурі 80°C, тому розчин не можна стерилізувати методом нагрівання.

Ідентифікація.

1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу:

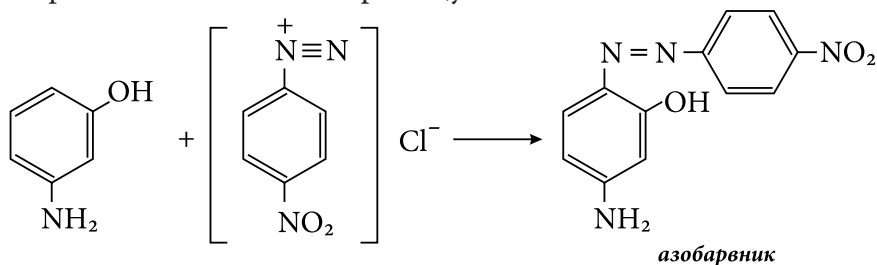


2. З розчином феруму (III) хлориду – фіолетово-червоне забарвлення (реакція на фенольний гідроксил).

3. Субстанція дає реакції на іон натрію.

4. УФ-спектрофотометрія; встановлюють співвідношення оптичних густин при певних довжинах хвиль.

Випробування на чистоту. Як домішка в лікарському засобі може бути *m*-амінофенол (проміжний продукт синтезу), який екстрагують діетиловим ефіром і проводять реакцію утворення азобарвника з діазотованим *n*-нітроаніліном. Інтенсивність забарвлення не повинна перевищувати еталон:



Кількісне визначення.

1. Нітритометрія із зовнішнім індикатором (йодкрохмаль-

ний папір), пряме титрування, $s = 1$.

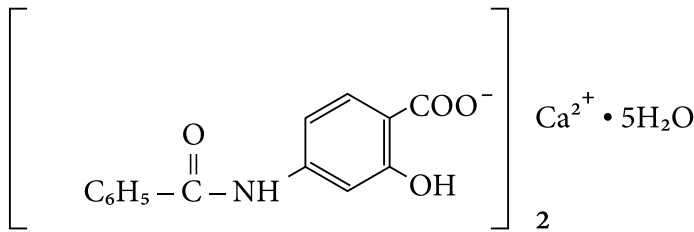
2. Ацидиметрія, пряме титрування, $s = 1$.

3. Йодохлорометрія, зворотне титрування $s = 1/2$.

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

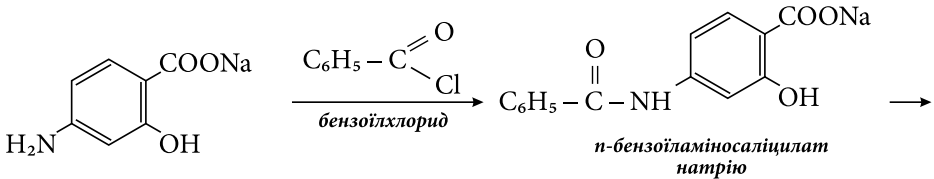
Застосування. Протитуберкульозний засіб. Має антитиреоїдну дію: при тривалому застосуванні може спостерігатися побічний ефект.

Бепаск (Bepascum)
Calcii
Benzamidosalicylas*

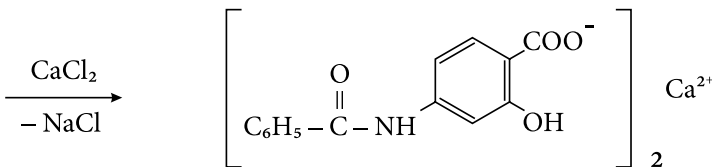


*Кальцію *n*-бензоїламіносалицилат*

Одержання. Здійснюють за такою схемою:



*натрій *n*-міносалицилат*



бепаск

Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок. Практично нерозчинний у воді, важко і повільно розчиняється в 96 %-ному етанолі, розчинний в метиловому спирті з утворенням ледь каламутних розчинів.

Ідентифікація.

1. Реакція на іони кальцію після попереднього нагрівання лікарської речовини з кислотою хлористоводневою розведеною.

2. Реакція на фенольний гідроксил з розчином феруму (III) хлориду у середовищі метанолу – з'являється фіолетове забарвлення.

Кількісне визначення. Комплексонометрія. Субстанцію попередньо спалюють і прожарюють у муфелі, залишок розчиняють у кислоті хлористоводневій і титрують розчином натрію едетату. У кінці титрування додають розчин натрію гідроксиду та індикатор – мурексид, $s = 1$.

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

Застосування. Протитуберкульозний засіб, краще переноситься хворими, ніж натрій *n*-аміносаліцилат.

2. Засоби для лікування онкологічних захворювань.

Протипухлинні (протибластомні) засоби - це такі лікарські препарати, які затримують розвиток атипових клітин злоякісних пухлин - ракових, лейкозних тощо. Більшість із них гальмують поділ (розмноження) таких клітин внаслідок пригнічення мітозу.

I. Цитотоксичні препарати:

- алкілюючі засоби (хлоретиламіни, етиленіміни, похідні нітрососечовини і метансульфонової кислоти);

- антиметаболіти;
- цитотоксичні антибіотики;
- засоби рослинного походження.

II. Гормональні препарати та їх антагоністи.

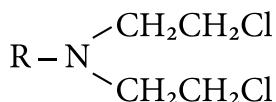
III. Ферментні засоби.

IV. Цитокіни.

V. Радіоактивні ізотопи.

Прикладом алкілюючих засобів є лікарські речовини – похідні біс-(β -хлоретил)-аміну: новембіхін, сарколізин, хлорбутин, циклофосфамід.

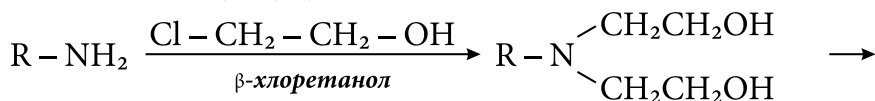
Загальна формула лікарських засобів цієї групи:



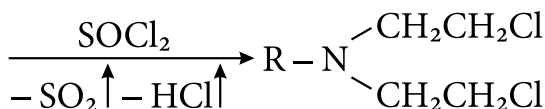
де R – може бути аліфатичним, ароматичним, гетероциклічним радикалом.

Механізм дії. Вони здатні реагувати з нуклеофільними центрами білкових молекул, порушуючи синтез ДНК, меншою мірою РНК, внаслідок чого порушується життєдіяльність клітин, які швидко діляться, і блокується їх мітотичне ділення. Високу чутливість до дії цих речовин виявляють ядра пухлинних і лімфоїдних клітин, що стало основою для створення протипухлинних засобів. Разом із тим біс-(β-хлоретил)-аміни легко взаємодіють з нуклеопротеїдами клітинних ядер кровотворних тканин, внаслідок чого пригнічують процес кровотворення.

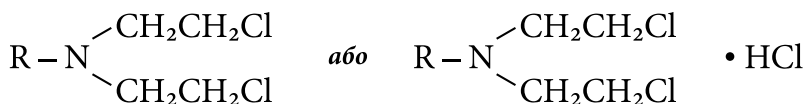
Способи отримання похідних цієї групи мають багато спільного. Як вихідний продукт для синтезу використовують амінопохідну (аліфатичного, ароматичного або гетероциклічного ряду) і за допомогою β-хлоретанолу або етиленоксиду вводять гідроксиетильну групу:



Заміщення гідроксигруп хлором здійснюють з допомогою тіонілхлориду [сульфуру (IV) дихлороксиду]:



Наявність атома нітрогену зумовлює основний характер похідних біс-(β-хлоретил)-аміну. Лікарські речовини цієї групи застосовують у вигляді основ або гідрохлоридів.

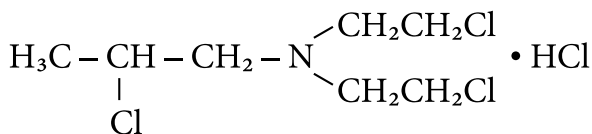


Для ідентифікації лікарських засобів використовують хімічні реакції, за допомогою яких виявляють аліфатичну або ароматичну частину молекули, пов'язану з залишком біс-(β-хлоретил)-аміну. Вибір реакцій залежить від хімічної будови лікарського засобу. Для визначення залишку біс-(β-хлоретил)-аміну використовують реакції з ніотиною кислотою і бензидином; з діетиламідом ніотиною кислоти та іншими реактивами. Якщо лікарський засіб є гідрохлоридом (новембіхін, сарколізин), хлорид-іон визначають реакцією з розчином аргентуму нітрату. Для аналізу похідних біс-(β-хлоретил)-аміну застосовують оптичні методи. Сарколізин і хлорбутин ідентифікують і кількісно визначають УФ-спектрофотометрично. Фотометрування всіх лікарських засобів цієї групи можливе за забарвленими продуктами реакції з діетиламідом ніотиною кислоти. Для екстракційної фотометрії сарколізину як реактив використовують натрію еозинат, а циклофосфан визначають у вигляді комплексу з феруму (III) тїоціанатом. Ідентифікація і кількісне ІЧ-спектрофотометричне визначення ґрунтується на використанні смуги валентних коливань C–Cl-зв'язку β-хлоретиламінної групи при 760–770 см⁻¹ (розчинник – ацетон).

В онкології найбільш широко застосовують новембіхін, сарколізин, хлорбутин, циклофосфан.

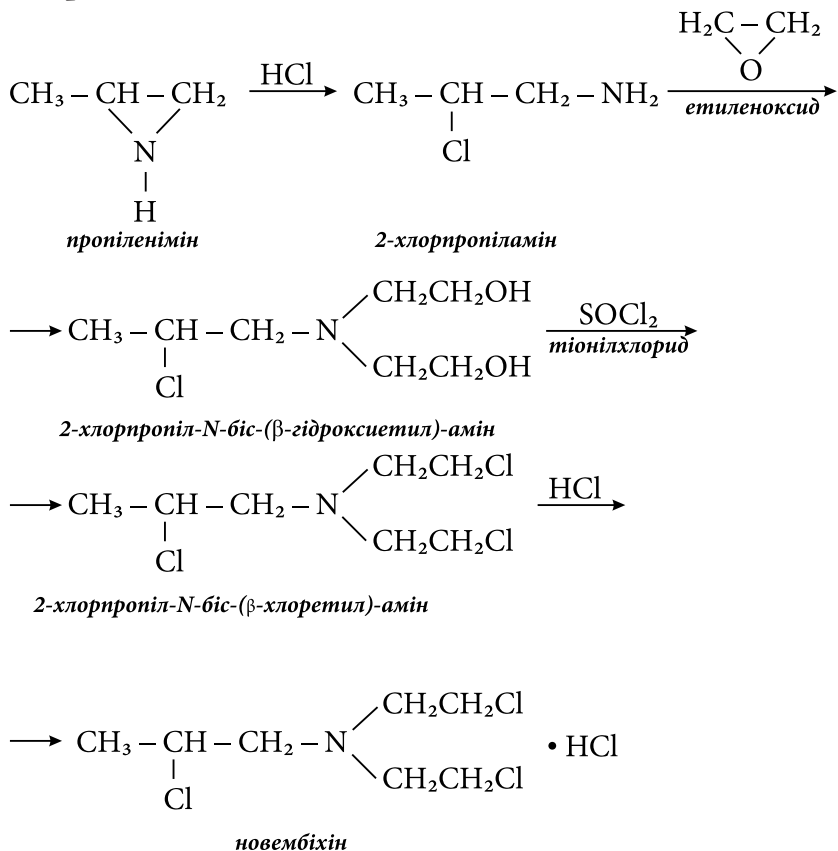
Не можна допускати попадання субстанцій цієї групи на шкіру і слизові оболонки, оскільки вони мають сильну подразнюючу дію.

Новембіхін (Novembichinum)



2-Хлорпропіл-біс-(β-хлоретил)-аміну гідрохлорид

Одержання. Здійснюють за такою схемою:



або 2-хлорпропіл-N-біс-(\beta-хлоретил)-аміну гідрохлорид

Властивості. Білий порошок, розчинний у воді та 96% -етанолі, нерозчинний в ефірі.

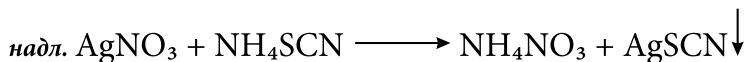
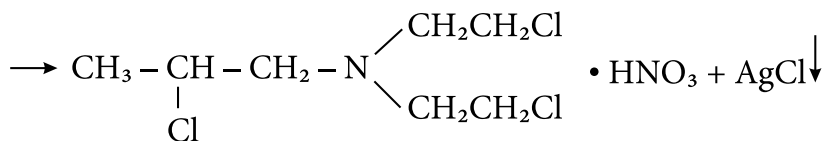
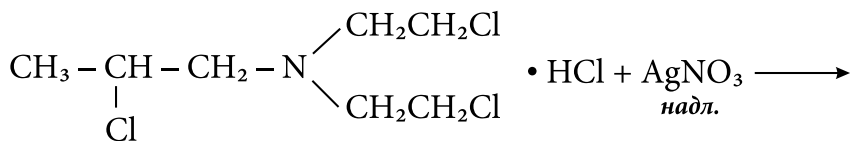
Ідентифікація.

1. З розчином калію йодбісмутату (реактивом Драгендорфа) у сульфатнокислому середовищі утворюється оранжевий осад.

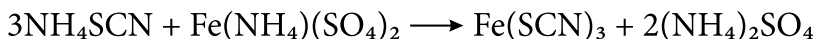
2. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення.

1. Аргентометрія, зворотне титрування за зв'язаною хлористоводевою кислотою (метод Фольгарда), індикатор – феруму (III) амонію сульфат, $s = 1$:

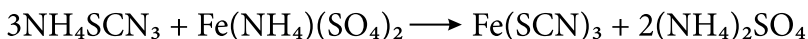
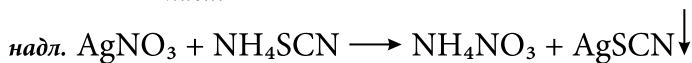
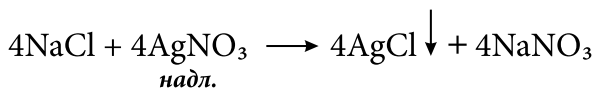
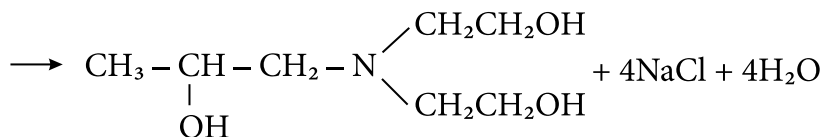
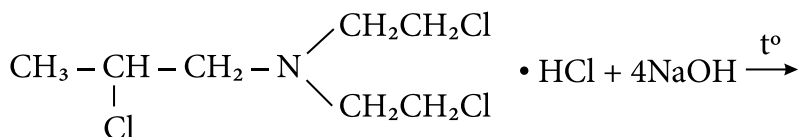


останні краплі титранту взаємодіють з Ind:



В КТТ - зміна забарвлення Ind.

2. Аргентометрія за методом Фольгарда після попереднього нагрівання новембіхіну з натрію гідроксидом (нейтралізується гідрохлорид і відщеплюється органічно зв'язаний хлор), $s = 1/4$:



Зберігання. У добре закупорених склянках або ампулах, у прохолодному місці.

Застосування. Цитостатичний (протипухлинний) засіб. Застосовується при лімфогрануломатозі, хронічному лімфлейкозі.

Міелосан (Myelosanum)
Busulfan*



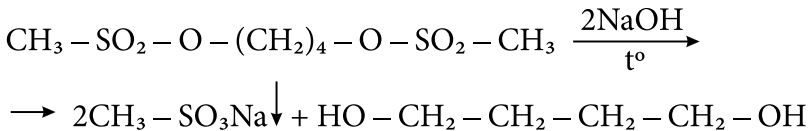
Біс-метилсульфоновий естер бутандіолу-1,4

Властивості. Білий кристалічний порошок. Дуже мало розчинний у воді і 96 %-ному етанолі. Важкорозчинний в ацетоні.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ- спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

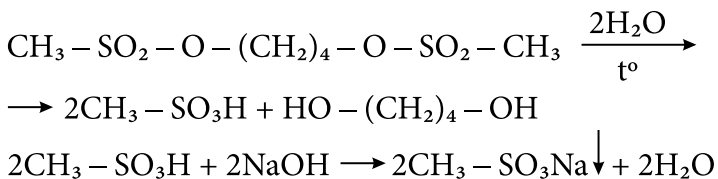
2. При нагріванні лікарського засобу зі спиртовим розчином натрію гідроксиду утворюється білий драглистий осад:



3. При кип'ятінні лікарського засобу з водним розчином натрію гідроксиду з'являється характерний запах. Отриманий розчин ділять на дві частини: до однієї додають 1 краплю розчину калію перманганату – з'являється фіолетове забарвлення, що поступово переходить у зелене. Другу частину підкислюють кислотою сульфатною розведеною і теж додають 1 краплю розчину калію перманганату – розчин залишається безбарвним.

4. Субстанція після мінералізації дає реакції на сульфати.

Кількісне визначення. Алкаліметрія після гідролізу, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$:



Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла. При роботі з міелосаном потрібно вживати заходів, що оберігають від попадання лікарського засобу на шкіру і слизові оболонки.

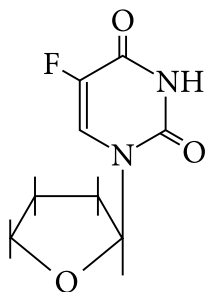
Застосування. Антилейкемічний засіб.

Антиметаболіти є антагоністами пурину і фолієвої кислоти, тобто порушують метаболізм ДНК і РНК. Препарати діють на різних етапах синтезу нуклеїнових кислот.

До антиметаболічних протипухлинних засобів належать фторурацил, фторафур, меркаптопурин.

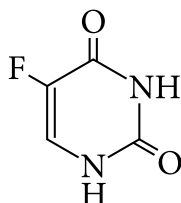
Фторафур (Phthorafurum)

Tegafur*



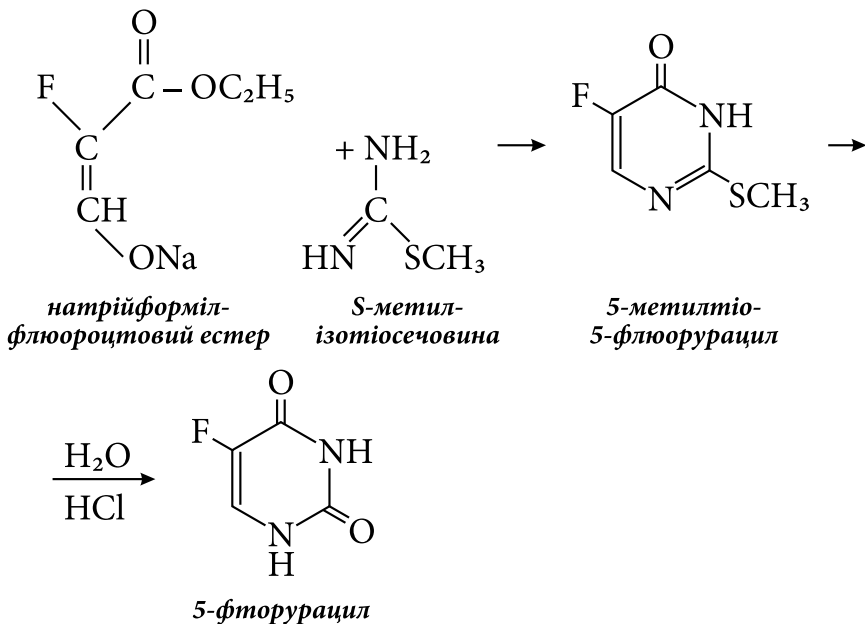
N'-(2-Фуранідил)-5-флюорурацил

Фторурацил (Fluorouracilum) (ДФУ)



5-Флюор-1*H*,3*H*-піримідин-2,4-діон

Одержання. Синтез похідних урацилу базується на циклізації аліфатичних сполук. Вихідні продукти отримання фторурацилу – натрійформілфлюороцтовий ефір та *S*-метилізотіосеочовина. 2-Метилтіо-5-флюорурацил, який утворюється при їх конденсації, перетворюється у 5-флюорурацил внаслідок гідролізу під впливом кислоти хлористоводневої:



Властивості. Білі кристалічні речовини без запаху. Фторафур – важкорозчинний у воді й етанолі, фторурацил – помірно розчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

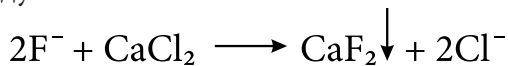
1. Фізико-хімічні методи: УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

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

3. Похідні урацилу також дають реакції: виділення амоніаку при нагріванні з 30 %-ним розчином натрію гідроксиду в присутності цинкового пилу (фторафур).

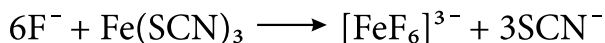
4. Флюор виявляють:

а) після попередньої мінералізації з сумішшю для спікання. Залишок розчиняють і при рН = 4,0–5,0 додають розчин кальцію хлориду:

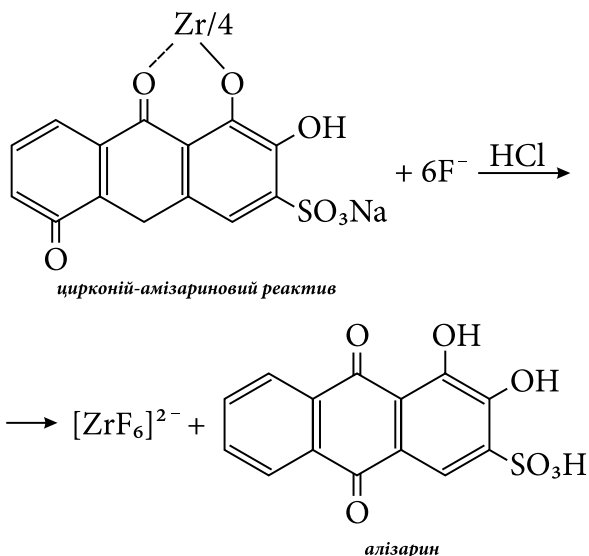


білий осад

б) після спалювання з киснем у присутності гідрогену пероксиду. Фториди, що утворилися, знебарвлюють криваво-червоне забарвлення розчину феруму (III) тіоціанату:



в) після мінералізації субстанції під дією розплавленого металічного натрію, фториди виявляють за реакцією з розчином алізарину у присутності цирконію(IV) нітрату в середовищі кислоти хлористоводневої. Утворюється розчинна комплексна сполука цирконію з фторидом і червоно- фіолетове забарвлення переходить у жовте:

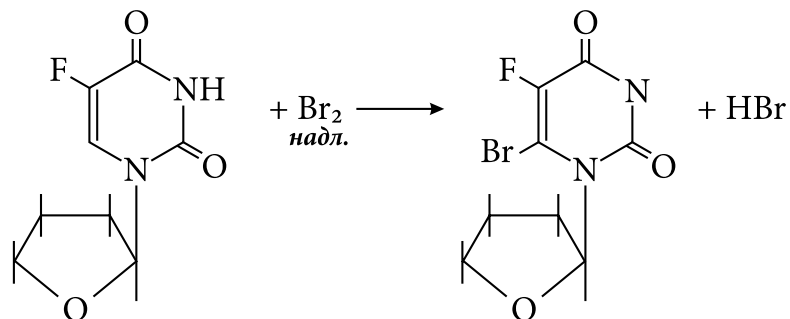
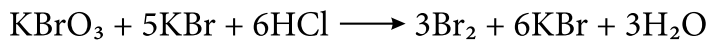


г) ДФУ у фторурацилі рекомендує визначати флюор за реакцією: субстанцію нагрівають з розчином хрому (VI) оксиду у кислоті сульфатній концентрованій до появи білих парів, при перемішуванні розчин повинен стікати по стінках пробірки плівкою.

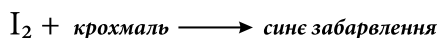
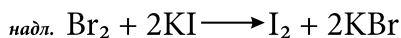
Кількісне визначення.

Фторафур:

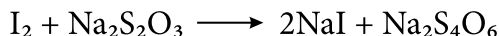
1. Броматометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 3$:



Надлишок бром у визначають йодометрично (додають калію йодиду та крохмалю):



йод, що утворився відтитрують натрію тіосульфатом

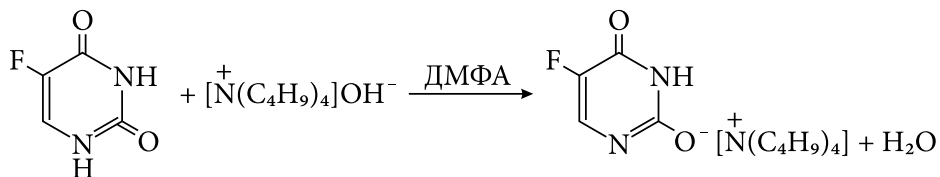


В КТТ - знебарвлення Ind

2. УФ-спектрофотометрія.

Фторурацил:

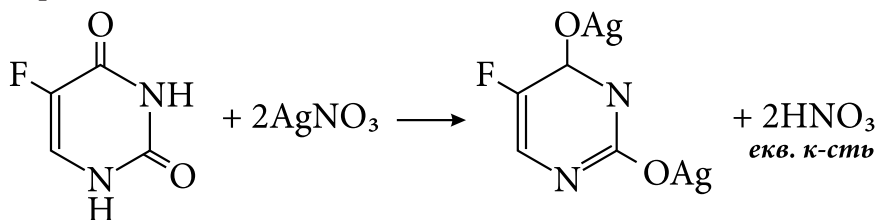
1. Алкаліметрія у неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – тимоловий синій, $s = 1$. Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду у середовищі диметилформаміду, паралельно проводять контрольний дослід:



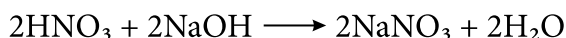
Як титрований розчин можна використати розчин натрію метилату.

2. Алкаліметрія за замісником, індикатор – феноловий

червоний, $s = 1/2$:



Еквівалентну кількість кислоти нітратної, що утворилася, відтитрують натрію гідроксидом:



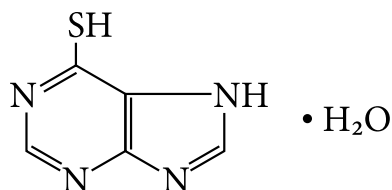
В КТТ - зміна забарвлення Ind

3. УФ-спектрофотометрія.

Зберігання. Фторурацил, фторафур зберігають у сухому, захищеному від світла місці.

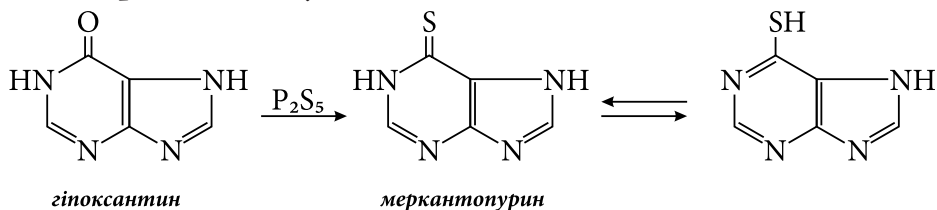
Застосування. Фторафур і фторурацил застосовують при злоякісних пухлинах шлунка та інших відділів шлунково-кишкового тракту.

Меркаптопурин (Mercaptopurinum) (ДФУ)



7H-пурин-6-тіол

Одержання. Відбувається за такою схемою:



гіпоксантин

меркаптопурин

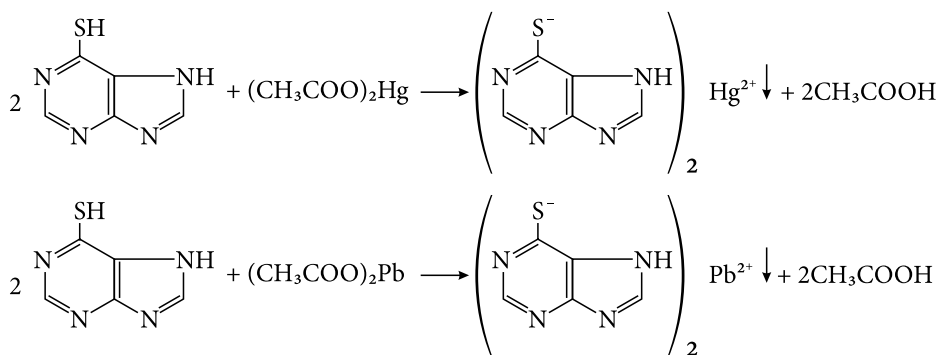
Властивості. Кристалічний порошок жовтого кольору. Практично нерозчинний у воді та ефірі, мало розчинний у 96%-

ному етанолі. Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів.

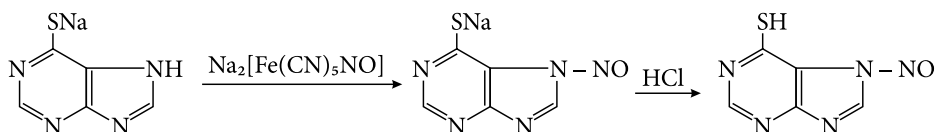
Ідентифікація.

1. УФ-спектроскопія.

2. При додаванні до нагрітого спиртового розчину субстанції насиченого спиртового розчину меркурію (II) ацетату утворюється осад білого кольору; п्लумбуму (II) ацетату – жовтого кольору:



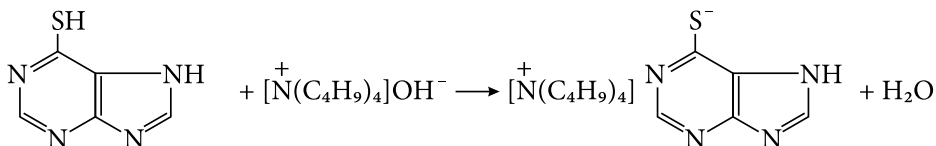
3. Лужний розчин субстанції із розчином натрію нітроприсуду утворює жовто-зелене забарвлення, яке при підкисленні переходить у темно-зелене:



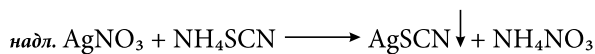
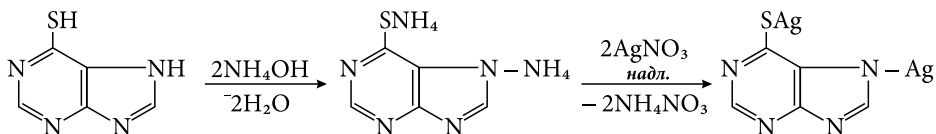
4. При дії на амоніачний розчин субстанції розчинами купруму (II) хлориду і гідроксиламіну гідрохлориду утворюється оранжево-жовтий осад.

Кількісне визначення.

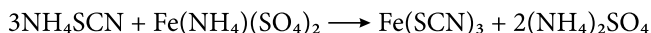
1. Алкаліметрія у неводному середовищі (ДФУ). Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі ДМФА потенціометрично, $s = 1$:



2. Аргентометрія за Фольгардом, $s=1/2$:



останні краплі титранту взаємодіють з Ind:



В КТТ - зміна забарвлення Ind

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.

Застосування. Застосовують для лікування онкологічних захворювань, таких як гострий лейкоз, а також для профілактики і лікування нейрорлейкемії.

3. Протівірусні засоби.

Протівірусні засоби - це лікарські препарати, які використовують для профілактики і лікування захворювань, збудниками яких є патогенні віруси. Розрізняють специфічні, тобто вакцинно-сироваткові імунобіологічні засоби (наприклад, вакцини) та неспецифічні препарати. До останніх належать засоби, які отримують переважно хімічним шляхом, тобто без використання будь-яких структурних фрагментів вірусів. Вони мають властивість активно впливати на ті чи інші фази репродукції збудників вірусних захворювань у клітинах макроорганізму,

практично не впливаючи на функціональний стан цих клітин. Більшість неспецифічних противірусних засобів - це хіміопрепарати, інтерферони, їх індуктори, а також препарати, які підвищують неспецифічну реактивність організму. Це, перш за все, аномальні нуклеозиди, синтетичні амінокислоти, похідні адамантану і тіосемікарбазону, природні і генноінженерні інтерферони, нуклеїнові кислоти тощо.

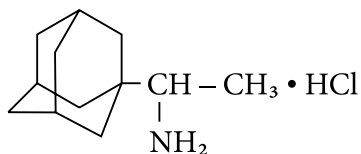
Класифікація сучасних противірусних препаратів

Клас	Головна група	Основні препарати
Хіміопрепарати	Аномальні нуклеозиди Синтетичні амінокислоти Аналоги пірофосфату Похідні адамантану Похідні тіосемікарбазонів Віруліцидні засоби Антибіотики	Азидотимідин, ацикловір, рибавірин, ставудин Кислота амінокапронова Фоскарнет Мідантан, ремантадин Метисазон Оксолін, флореналь Ципрофлоксацин
Інтерферони	Лейкоцитарні людські Рекомбінантні	Інтерферон а Реаферон
Імуномодулятори	Ендогенні Екзогенні Синтетичні	Інтерлейкіни 1 Левамізол, продигіозан Дибазол 1

Мішенями для дії противірусних засобів можуть бути численні біохімічні процеси в інфікованих клітинах організму, які забезпечують репродукцію вірусів, але суттєво не пов'язані з життєдіяльністю клітин хворої людини. Це, зокрема, селективне фосфорилування вірусоспецифічних білків, інактивація вірусних ферментів, інгібування синтезу вірусних глікопротеїнів і нуклеїнової кислоти, а також процесів трансляції.

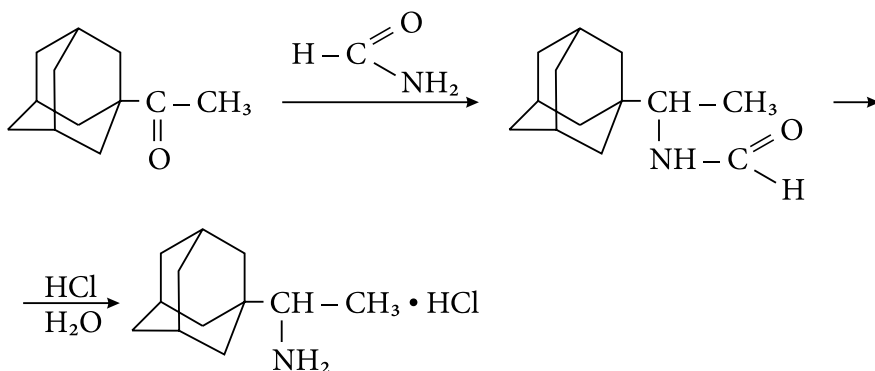
Практичне значення в наш час мають препарати: а) протиретровірусні, б) протигерпетичні, в) протигрипозні, г) інші противірусні засоби.

Ремантадин (Remantadinum)
Rimantadine hydrochloride*



α-метил-1-адамантилметиламіну гідрохлорид

Одержання. Шляхом відновлювального амінування адамантилметилкетону формамідом:



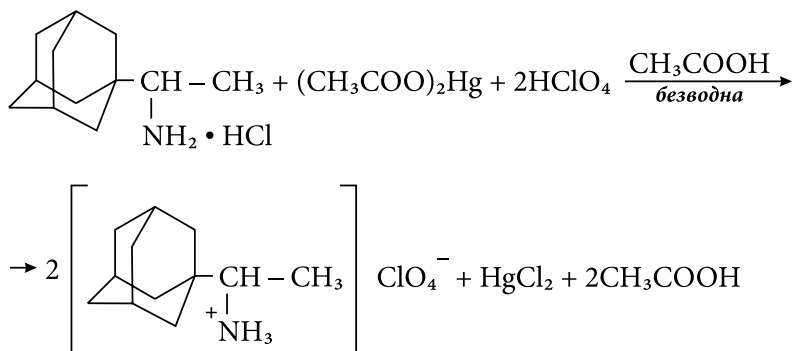
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Важкорозчинний у воді, розчинний в 96% -етанолі, легкорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

1. Розчин лікарського засобу під дією натрію нітропрусиду в присутності ацетону і натрію карбонату набуває фіолетового забарвлення.

2. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$:



В КТТ - зміна забарвлення Ind

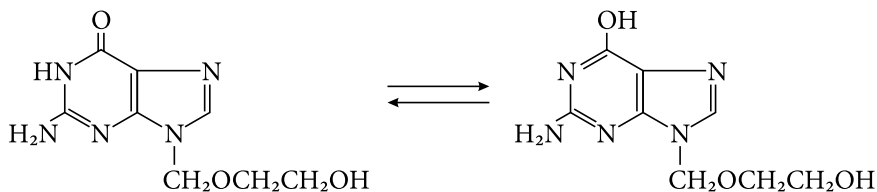
Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У сухому місці.

Застосування. Ремантадин має виражену активність проти вірусів грипу А, проявляє антитоксичну дію при грипі, викликаному вірусом В. Вживається з метою раннього лікування і профілактики грипу в період епідемій.

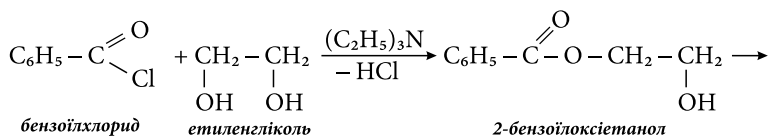
Неефективний при інших гострих респіраторних вірусних інфекціях.

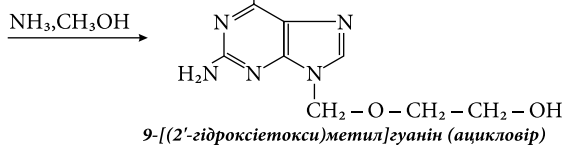
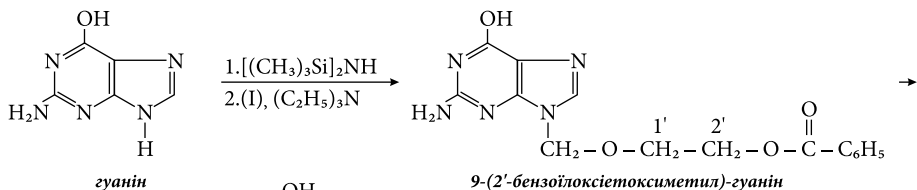
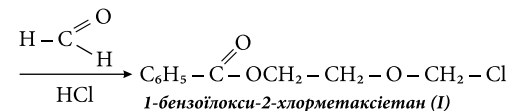
Ацикловір (Aciclovirum) (ДФУ)



2-аміно-9-[(2'-гідроксіетокси)метил]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он

Одержання. Здійснюють за такою схемою:



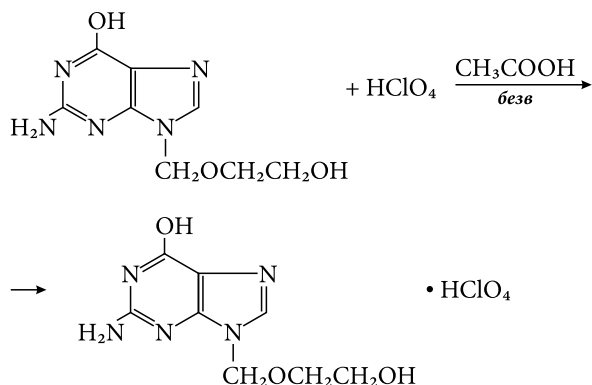


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Мало розчинний у воді, легкокорозинний у диметилсульфоксиді, дуже мало розчинний в 96% -етанолі. Розчиняється у розведених розчинах мінеральних кислот і гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація.

Інфрачервоний спектр субстанції повинен відповідати ІЧ-спектру ФСЗ ацикловіру.

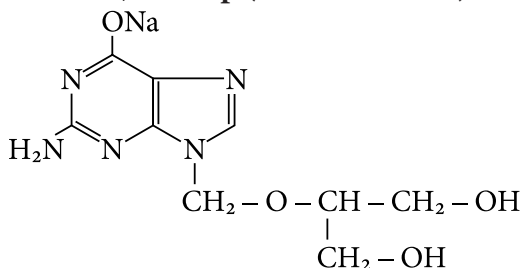
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують розчином кислоти хлорної потенціометрично, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Противірусний засіб. Застосовується при інфекціях шкіри та слизових оболонок, викликаних вірусами Herpes simplex, Varicella zoster, а також для профілактики інфекцій, викликаних вірусами Herpes simplex у хворих зі зниженим імунітетом.

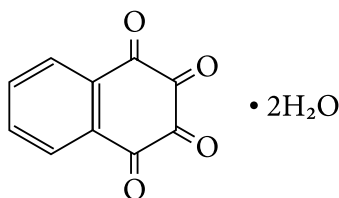
Ганцикловір (Ganciclovirum)



Натрієва сіль 9-(1',3' - дигідрокси-2'-пропоксиметил)-гуаніну

Застосування. Противірусний засіб. Ганцикловір ефективніший від ацикловіру і діє не тільки на віруси герпесу, але й на цитомегаловірус (ЦМВ), гальмуючи синтез вірусної ДНК та його реплікацію. Інфекції, які викликає ЦМВ, є причиною важких ускладнень у хворих з імунодефіцитними станами, а також при СНІДі.

Оксолін (Oxolinum)



1,2,3,4-Тетраоксо-1,2,3,4-тетрагідронафталіну дигідрат

Властивості. Білий або білий з кремовим відтінком кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді. Водні розчини нестійкі, в лужному середовищі швидко темніють.

Ідентифікація. При нагріванні оксоліну з 30 %-ним розчи-

ном натрію гідроксиду з'являється синє забарвлення.

Зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 8°C.

Застосування. При вірусних захворюваннях очей, шкіри, при вірусних ринітах та для профілактики грипу.

4. Протималярійні засоби.

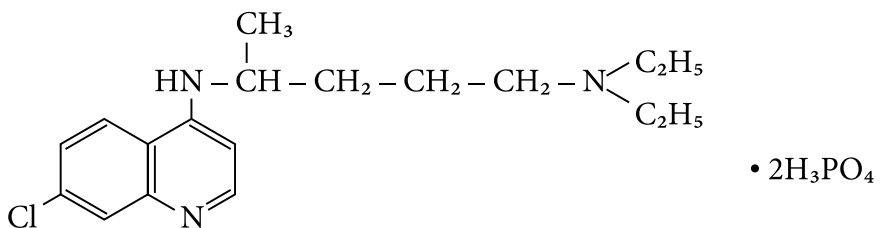
Малярія - це інфекційне захворювання, яке поширене в країнах тропічного поясу та викликається кількома видами малярійних плазмодіїв.

Залежно від впливу на ту чи іншу стадію розвитку малярійних плазмодіїв, протималярійні засоби поділяють на такі групи:

- 1) препарати, які впливають на еритроцитарну стадію розвитку плазмодіїв (хлорохін, хлоридин, бігумаль, хінін, акрихін, примахін, сульфаніаміди);
- 2) засоби, що діють на тканинну стадію розвитку плазмодія (хлоридин, примахін, бігумаль, хіноцид);
- 3) препарати, які діють на гамонти (примахін, хіноцид);
- 4) комбіновані препарати (фанзидар, фанзимеф).

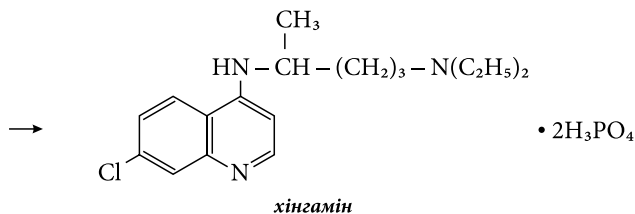
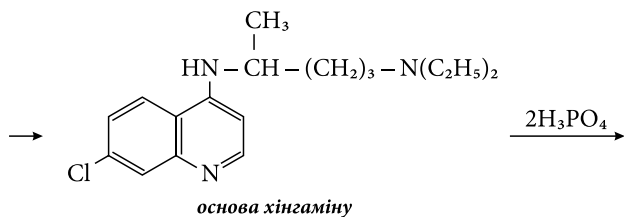
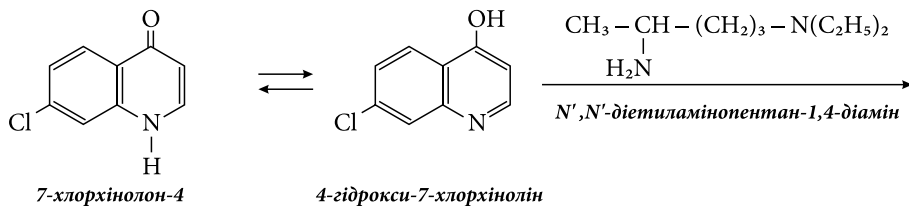
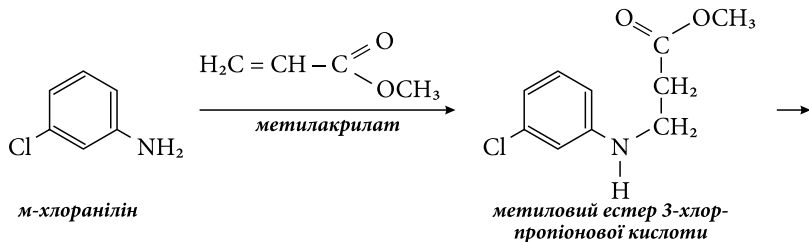
Хінгамін (Chingaminum)

Chloroquine diphosphate*



4-(1'-метил-4'-діетиламінобутиламіно)-7-хлорхіноліну дифосфат

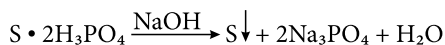
Одержання. Синтезують із *m*-хлораніліну за схемою:



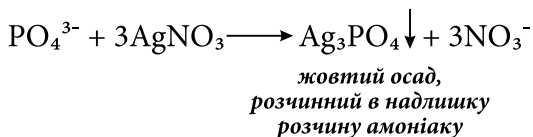
Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком-кристалічний порошок без запаху або майже без запаху, гіркий на смак. На світлі поступово змінюється. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 %-ному етанолі, ефірі, хлороформі та бензолі.

Ідентифікація.

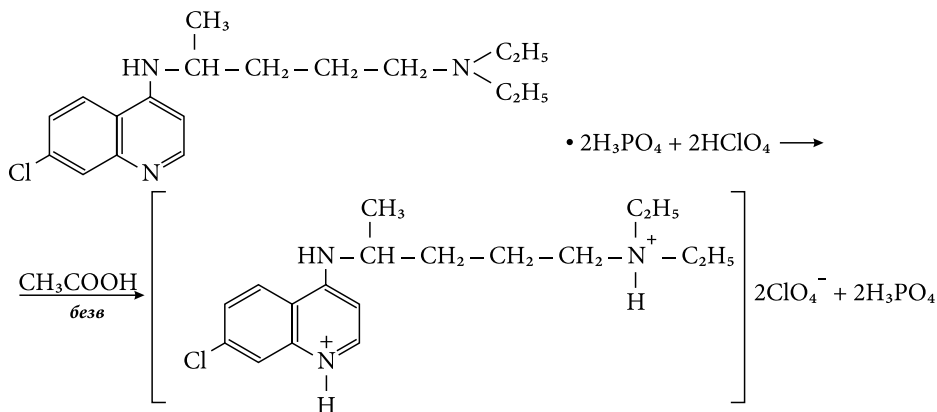
1. УФ-спектроскопія.
2. Утворення пікрату, який має жовте забарвлення і температуру плавлення 204,5–207 °С.
3. Субстанція дає характерні реакції на фосфати після вилучення основи.



Основу відфільтровують у фільтраті виявляють фосфати із аргентуму нітратом:



Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, потенціометрично, $s = 1/2$:



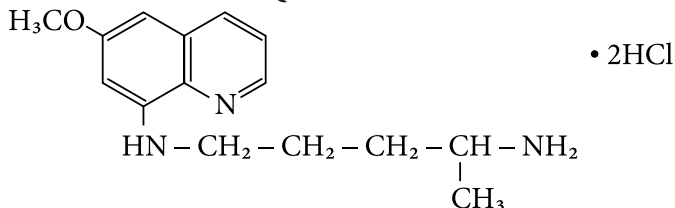
В КТТ - стрибок потенціалу

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

Застосування. Як протималарійний засіб шизонтотропної дії; особливо ефективний при гострих приступах малярії.

Хіноцид (Chinocidum)

Quinocide*



6-Метокси-8-(4'-амінопентил)-амінохіноліну дигідрохлорид

Властивості. Оранжево-жовтий кристалічний порошок, гіркий на смак. Дуже легко розчинний у воді, важкорозчинний у 96 %-ному етанолі, практично нерозчинний в ефірі, бензолі та ацетоні.

Ідентифікація.

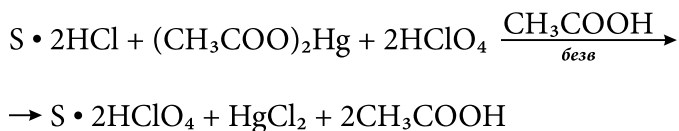
1. При дії на водний розчин хіноциду калію дихроматом випадає осад світло-коричневого кольору, який швидко темніє на світлі (реакція на хінолінове ядро).

2. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення.

1. Аргентометрія, пряме титрування, $s = 1/2$. Наважку речовини титрують розчином аргентуму нітрату в оцтовокислому середовищі у присутності барію сульфату до зміни кольору від жовтуватого в зеленуватий, індикатор – варіаміновий синій. Кінець титрування встановлюють також потенціометрично. Як індикаторний електрод застосовують срібний дріт.

2. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату потенціометрично, $s = 1/2$:



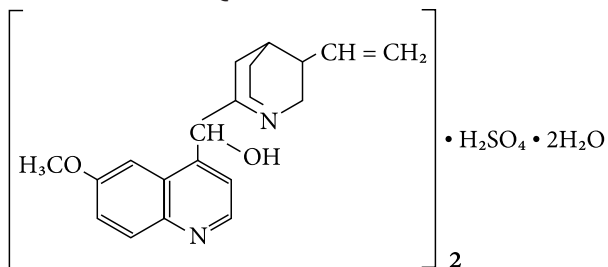
Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Застосування. Протималярійний засіб (при три- і чотириденній малярії) гаметотропної дії. Не можна призначати одночасно з іншими лікарськими засобами, оскільки при цьому збільшується його токсичність.

До антималярійних засобів належать солі хініну:

Хініну сульфат (Chinini sulfas)

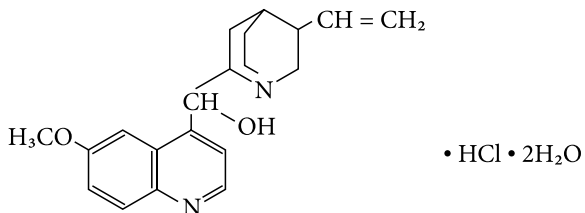
Quinini sulfas*



bis[(R)-(6-метоксихінолін-4-іл)-[(2S,4S,5R)-5-вініл-1-азабіцикло[2.2.2]октил-2]метанолу] сульфат

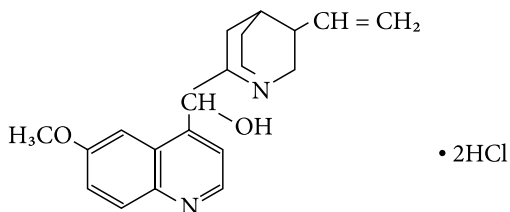
Хініну гідрохлорид (Chinini hydrochloridum)

Quinini hydrochloridum*



(R)-(6-метоксихінолін-4-іл)[(2S,4S,5R)-5-вініл-1-азабіцикло[2.2.2]октил-2] метанолу гідрохлорид

Хініну дигідрохлорид (Chinini dihydrochloridum)



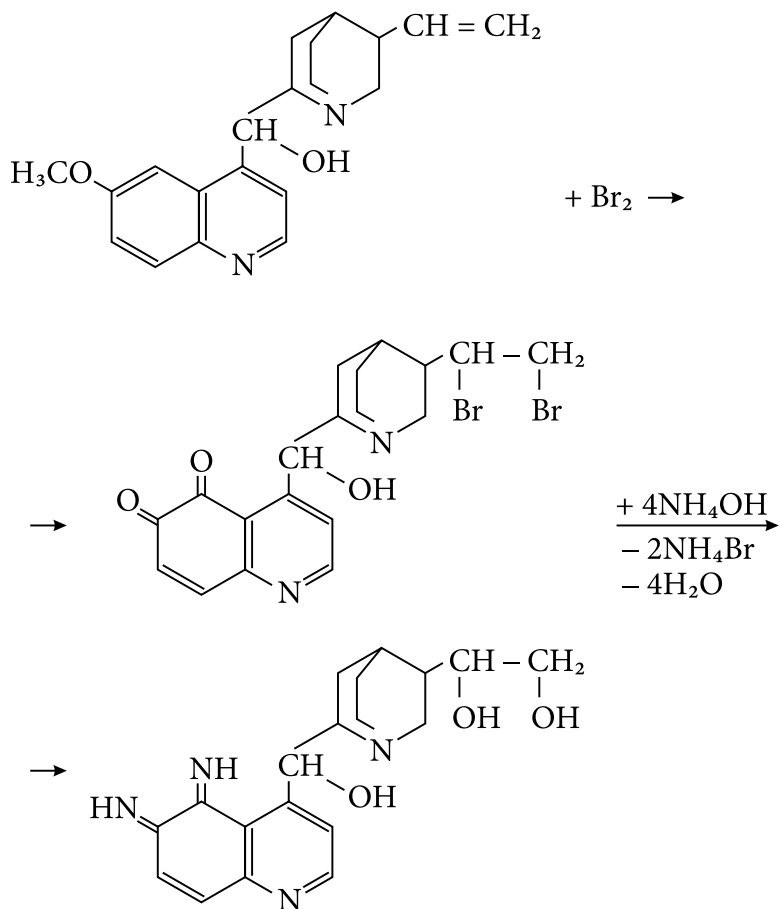
(R)-(6-метоксихінолін-4-іл)[(2S,4S,5R)-5-вініл-1-азабіцикло[2.2.2]октил-2] метанолу дигідрохлорид

Властивості. Солі хініну – безбарвні кристалічні речовини, без запаху, дуже гіркі на смак. Під дією світла поступово жовтіють. Усі вони є лівообертаючими оптичними ізомерами.

Лікарські речовини відрізняються за розчинністю: хініну дигідрохлорид – дуже легко розчинний; хініну гідрохлорид – розчинний, а хініну сульфат – малорозчинний у воді.

Ідентифікація.

1. Групова реакція – талейохінна проба: до розчину солі хініну додають декілька крапель бромної води й розчин амоніаку – з'являється смарагдово-зелене забарвлення:



2. Розчини всіх солей хініну при підкисленні кислотою

сульфатною розведеною дають блакитну флуоресценцію в ультрафіолетовому світлі.

3. Розрізнявальні реакції – на аніони відповідних солей: хлориди або сульфати.

4. Питоме обертання 3 % розчинів солей у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої у перерахунку на суху речовину становить:

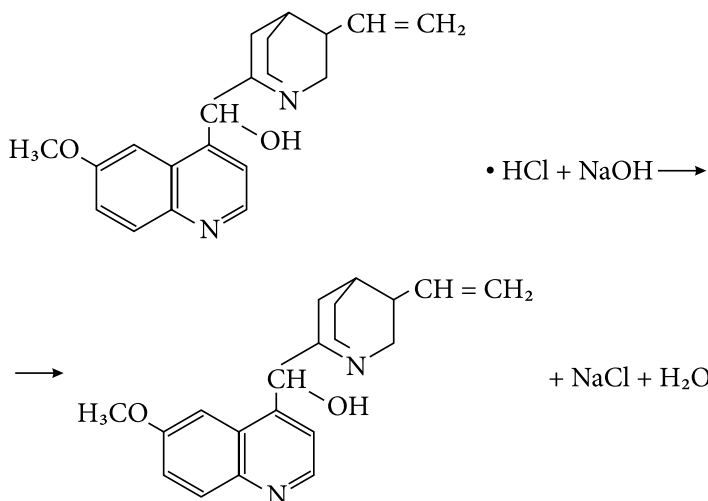
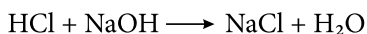
хініну дигідрохлориду – 225°; хініну гідрохлориду – 245°; хініну сульфату – 240°.

5. При взаємодії спиртового розчину солі, підкисленої кислотою сульфатною, зі спиртовим розчином йоду утворюються характерні (у вигляді листочків) блискучі зелені кристали герепатиту:

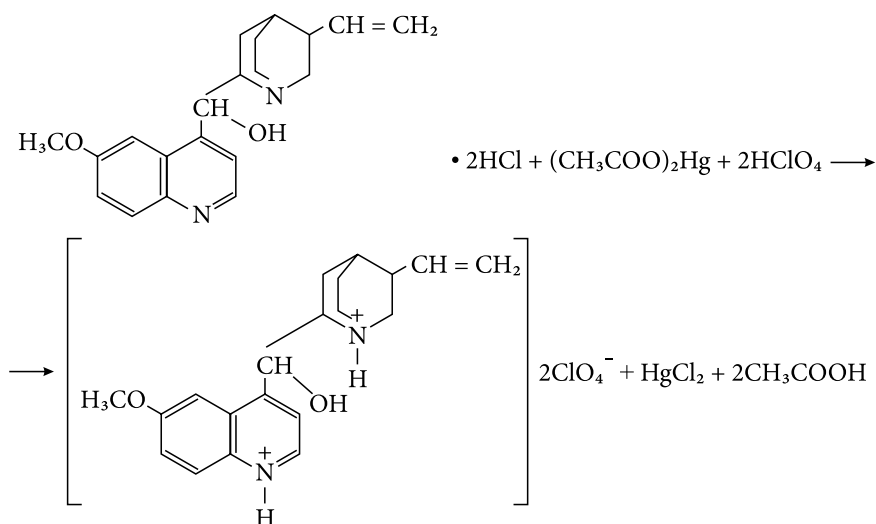


Випробування на чистоту. Специфічною домішкою в хініну гідрохлориді є барій – розчин, підкислений кислотою хлористоводневою, не повинен каламутніти впродовж 2 годин після додавання розчину кислоти сульфатної розведеної.

Кількісне визначення солей хініну. 1. Хініну гідрохлорид згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом алкаліметрії у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої потенціометрично. У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування, $s = 1$:

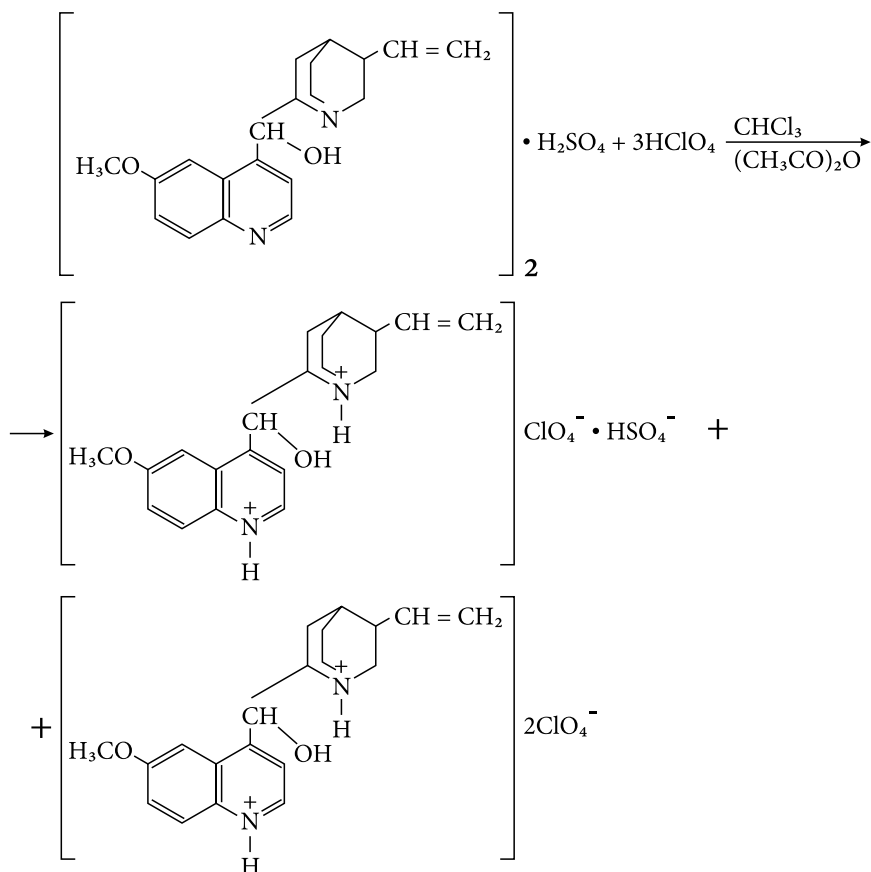


Хініну дигідрохлорид визначають методом ацидиметрії у неводному середовищі (суміш кислоти оцтової льодяної та оцтового ангідриду) в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = \frac{1}{2}$:



Хініну сульфат згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом ацидиметрії у неводному середовищі (су-

міш хлороформу та оцтового ангідриду) потенціометрично, $s = 1/3$:



2. Гравіметричний метод, який ґрунтується на осадженні основи хініну натрію гідроксидом, екстрагуванні її хлороформом і зважуванні залишка, отриманого після відгонки хлороформу.

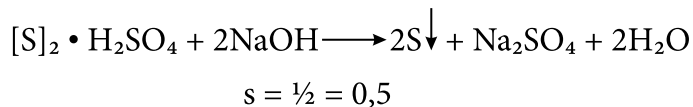
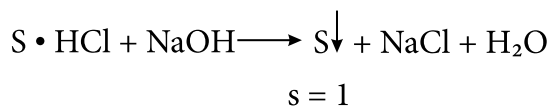
Відсотковий вміст солі хініну у перерахунку на суху речовину розраховують за формулою:

$$X\% = \frac{m_{\text{в.ф.}} \cdot F \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \%_{\text{вол.}})}$$

де F – гравіметричний фактор (відношення молекулярної

маси відповідної солі до молекулярної маси основи хініну).

3. Солі хініну в лікарських формах визначають алкаліметрично у нейтралізованій за фенолфталеїном суміші хлороформу і спирту:



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

Застосування. Протималярійні засіби. Стимулюють мускулатуру матки (хініну сульфат і хініну гідрохлорид).

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. – 55.

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. Фармакология – Cito! (Фармакология. Логика.): учебник для вузов / Под ред. С.М. Дроговоз. – Харьков: СИМ, 2007. – 236 с.

10. 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>.

Лекція 4

Противгрибкові лікарські засоби. Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій. Антигельмінтні засоби. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Противгрибкові лікарські засоби.
2. Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій.
3. Антигельмінтні засоби.

1. Противгрибкові лікарські засоби.

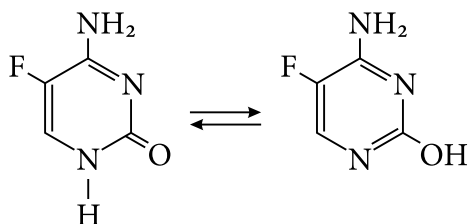
Протимікозні засоби - це лікарські препарати, які застосовують для лікування грибкових інфекцій шкіри (дерматомікозів), волосся (трихофітії : мікроспорії), нігтів (оніхомікозів). Серйозним ускладненням при тривалому лікуванні антибіотиками, особливо широкого спектра дії, є ураження організму дріжджовими грибами роду *Candida*, зокрема грибом *Candida albicans*. При цьому можуть уражатись шкірні покриви, слизові оболонки травного тракту, вагіни, інші органи, виникати сепсис.

Ера антибіотикотерапії грибкових інфекцій почалась з відкриття протидерматофітного препарату гризеофульвіну і поліенового антибіотика ністатину в 1951 році. Відтоді з'явилися десятки противгрибкових засобів. За фармакологічною класифікацією, яка ґрунтується на хімічній структурі, виділяють такі їх групи:

- 1) антибіотики (ністатин, леворин, натаміцин, гризеофульвін, амфотерицин В);
- 2) похідні піримідину (флуцитозин);
- 3) азоли, зокрема:
 - а) імідазоли (кетоконазол, міконазол, оксиконазол);
 - б) тріазоли (флуконазол, ітраконазол);
- 4) аліламіни (тербінафін);
- 5) інші засоби: похідні - ундецилової кислоти (цинкундан,

ундецин, мікосептин), кислоти карбонової (октицил) тощо.

Флюцитозин (Flucytosinum)



4-аміно-2-гідрокси-5-флюорпіримідин

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, нерозчинний у воді, слабозрозчинний в етанолі, практично нерозчинний у хлороформі й ефірі.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; ідентифікують хроматографічно (ТШХ). Після мінералізації субстанції під дією металічного натрію фториди, що утворилися виявляють за реакцією з розчином цирконію(IV) нітрату та алізарином — утворюється жовте забарвлення розчину; з розчином бромної води — знебарвлення розчину.

Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі, титруванням з потенціометричною індикацією точки еквівалентності.

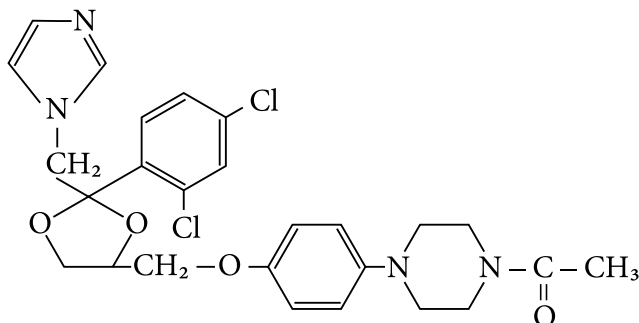
Фармакологічні ефекти. Внаслідок вбудовування замість урацилу в РНК збудника флуцитозин порушує синтез білка мікроорганізмів, що зумовлює фунгіцидну активність препарату. Разом з цим пригнічується активність тимідилатсинтетази, що призводить до порушення синтезу грибкової ДНК. Флуцитозин володіє фунгістатичною й фунгіцидною дією відносно дріжджових грибів роду *Candida*, збудників криптококозу, хромобластомікозу. При аспергільозі проявляє фунгістатичну активність.

Зберігання. У щільно закупореній тарії, у захищеному від світла місці.

Застосування. Системні інфекції, що викликані дріжджовими та іншими грибами, чутливими до препарату: генералізова-

ний кандидоз, криптококоз, хромобластомікоз, аспергільоз (у поєднанні з амфотерицином В); інфекції, що викликані мікроорганізмами *Torulopsis glabrata*, *Hansenula*.

Кетоконазол (Ketoconazolium) Нізорал (Nizoralum)



1-Ацетил-4-[4[[[(2RS,4SR)-2-(2,4-дихлорфеніл)-2(1H-імідазол-1-іл-метил)-1,3-діоксолан-4-іл] метокси] феніл] піперазин

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчинний у метиленхлориді, метанолі, помірно розчинний в етанолі. Тпл. — 148–152 °С.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; проводять реакцію на хлорид-іони; проводять реакцію з розчином *n*-диметиламінобензальденгіду в 1 М розчині НСl (фіолетове забарвлення).

Кількісне визначення. Метод неводного титрування в середовищі кислоти оцтової безводної та метилетилкетону (1:7). Титрант – 0,1 М розчин кислоти перхлоратної з потенціометричною фіксацією точки еквівалентності.

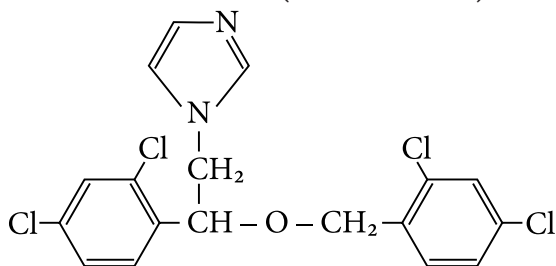
Фармакологічні ефекти. Протигрибкова дія, що пов'язана з порушенням біосинтезу ергостерину, тригліцеридів та фосфоліпідів, необхідних для утворення клітинної мембрани грибів.

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

Застосування. При поверхневих та системних мікозах: дер-

мато- та оніхомікозах, викликаних бластоміцетами; мікозі волосяної частини голови, піхвовому мікозі; бластоміцетозі порожнини рота та ШКТ, сечостатевих органів. Профілактично може застосовуватися для попередження грибкових інфекцій при зниженій імунологічній резистентності організму.

Міконазол (Miconazolium)



[(2RS)-2-[(2',4'-дихлорбензил)окси]-2-(2'',4''-дихлорфеніл)етил]-1H-імідазол.

Властивості. Білий порошок, дуже легкорозчинний у воді та ефірі, розчинний в етанолі, хлороформі, метанолі, має поліморфізм. Тпл = 83–87 °С.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; Тпл; методом ТШХ в системі амоній ацетат — діоксан — метанол (20:40:40) з проявленням парами йоду.

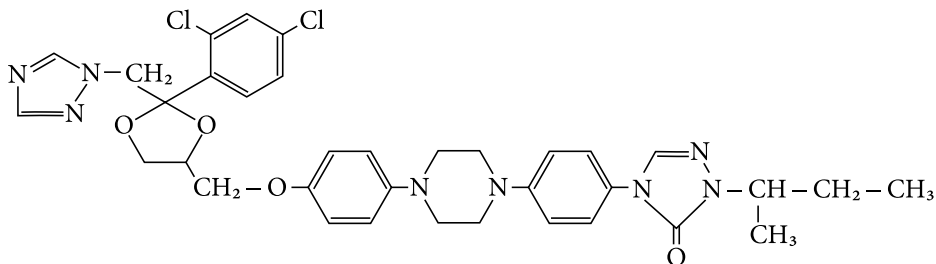
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, (кислота оцтова безводна та метилетилкетон) титрування кислотою перхлоратною, індикатор – нафтолбензеїн.

Фармакологічні ефекти. Чинить антимікотичну та антибактеріальну дію. Виявляє протигрибкову активність щодо дерматофітів, дріжджеподібних грибів роду кандида.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. При грибкових та грибковобактеріальних ураженнях шкіри та нігтів, кандидозах вагіни та ШКТ, ротоглоточному кандидозі та його профілактиці при лікуванні інгаляційними глюкокортикоїдами.

Ітраконазол (Itraconazolium)



4-[4-[4-[4- [[цис-2-(2,4-дихлорофеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси] феніл] піперазин-1-іл]феніл]-2-[(1RS)-1-метилпропіл]-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-он

Властивості. Білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у хлороформі, повільно розчинний в тетрагідрофурані, дуже малорозчинний в етанолі. Тпл = 166–170 °С.

Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають Тпл; методом ТШХ в системі розчинників: розчин амонію ацетату-діоксану-метанол (20:40:40); проводять реакцію на хлориди, після мінералізації субстанції.

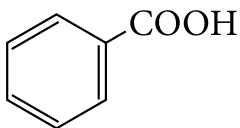
Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування розчином 0,1 М кислоти хлорної в середовищі безводної оцтової кислоти і метилетилкетону.

Фармакологічні ефекти. Має протигрибкову дію, активний до широкого спектру збудників.

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

Застосування. Мікози, що викликані чутливими до ітраконазолу збудниками, у т.ч. піхвовагініт, кандидомікоз, мікози шкіри, ротової порожнини, очей, оніхомікоз, що викликані дерматофітами та/або дріжджовими грибами; системні мікози (у т.ч. аспергільоз, кандидоз, криптококоз, гістоплазмоз, споротрихоз та ін.).

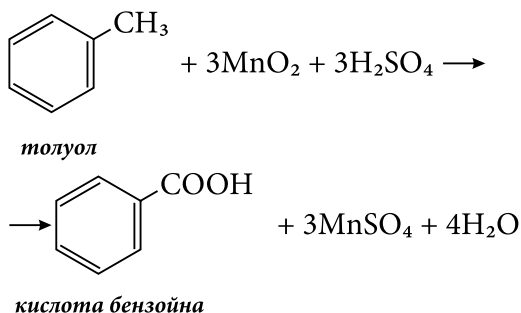
Кислота бензойна (Acidum benzoicum) (ДФУ)



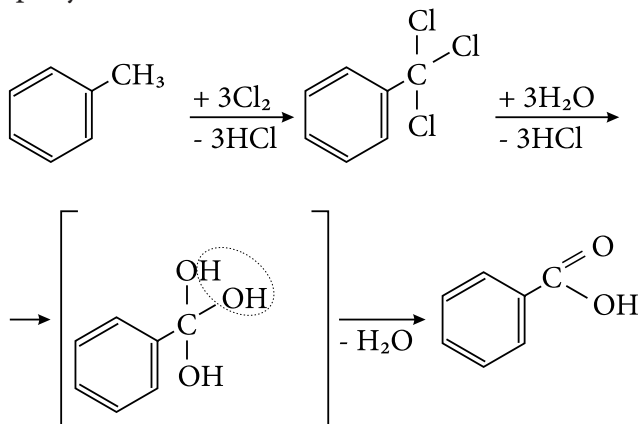
Бензолкарбонова кислота

Одержання. Кислота бензойна вперше відкрита у бензойній (росноладанній) смолі Resina Benzoe в 1608 році. Однак практично її отримують синтетично кількома способами:

1. Окисненням толуолу:



2. Хлоруванням толуолу з подальшим гідролізом бензотрихлориду:



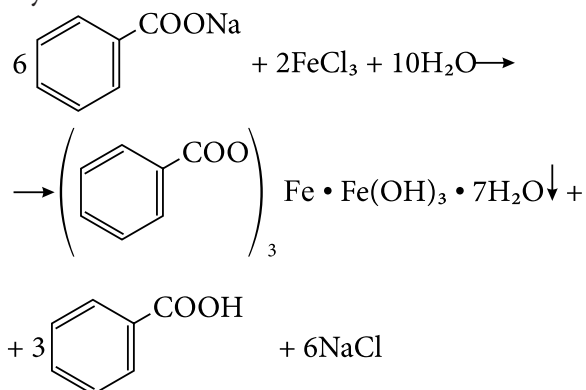
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали без запаху чи з дуже слабким специфічним запахом. При нагріванні сублімується. Малорозчинний у воді,

розчинний у киплячій воді, легкорозчинний у 96 %-ному етанолі, ефірі та жирних оліях.

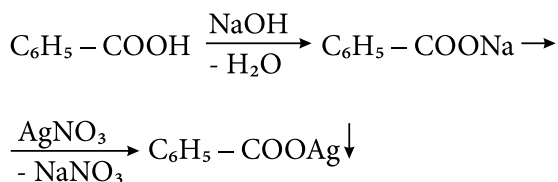
Ідентифікація.

1. За температурою плавлення.

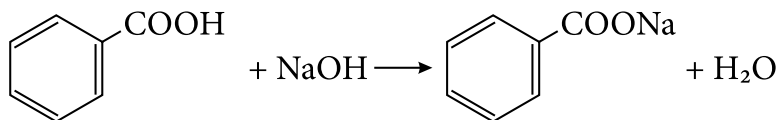
2. Характерна реакція з феруму (III) хлоридом. Кислоту бензойну розчиняють у розчині натрію гідроксиду (реакція розчину має бути нейтральною). При додаванні розчину феруму (III) хлориду випадає блідо-жовтий осад основного феруму (III) бензоату:



3. Нефармакопейна реакція – з розчином аргентуму нітрату утворюється білий осад:



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



Зберігання. У закупореній тарі.

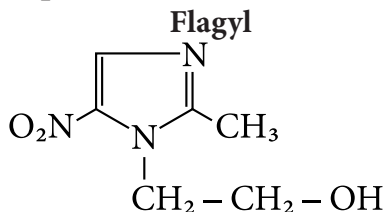
Застосування. Зовнішньо як протимікробний і фунгіцидний засіб.

2. Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій.

Для лікування захворювань, збудниками яких є патогенні найпростіші (protozoa), запропоновано багато так званих протипротозойних засобів. Вони вибірково впливають на збудників певних захворювань, тому належить до відповідних груп хіміотерапевтичних засобів:

- 1) засоби для профілактики і лікування малярії (хініну дигідрохлорид, хінгамін, хлоридин, примахін, деякі сульфаніаміди і сульфони);
- 2) засоби для лікування амебіазу (метронідазол, хінгамін, еметину гідрохлорид, тетрацикліни, ентеросептол, хініофон);
- 3) засоби для лікування лямбліозу (метронідазол, тинідазол, фуразолідон);
- 4) засоби для лікування трихомонозу (метронідазол, тинідазол, трихомонацид, фуразолідон);
- 5) засоби для лікування токсоплазмозу (хлоридин, амінохінол, сульфадимезин);
- 6) засоби для лікування балантидіазу (тетрацикліни, мономіцин, хініофон);
- 7) засоби для лікування лейшманіозу (солісурмін, мономіцин, метронідазол).

Метронідазол (Metronidazolium)



1-(2'-гідроксиетил)-2-метил-5-нітроімідазол

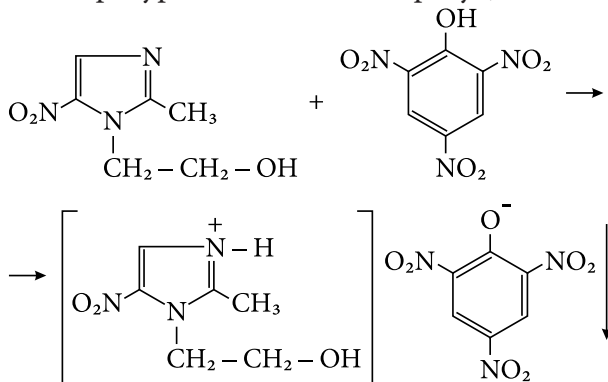
Властивості. Білий або ледь зеленкувато-жовтуватого кольору кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі.

Ідентифікація.

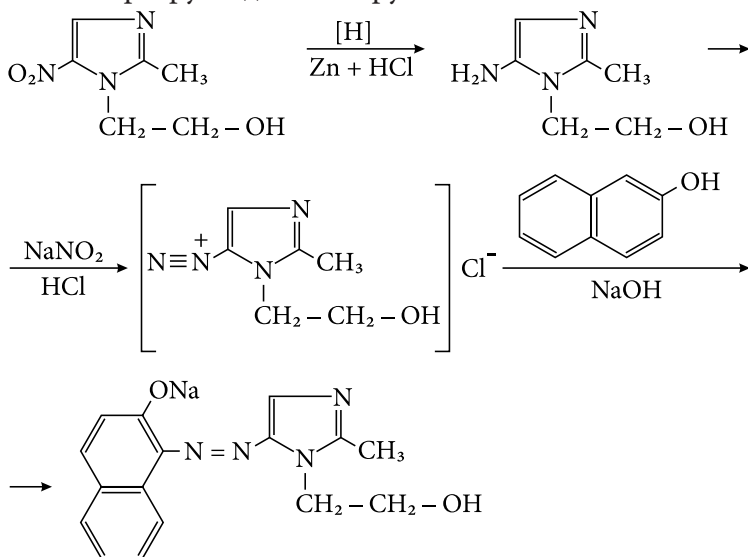
1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія.

2. При нагріванні з 4 %-ним розчином натрію гідроксиду з'являється червоно-фіолетове забарвлення, що переходить у жовте при додаванні кислоти хлористоводневої, а при наступному додаванні натрію гідроксиду виникає знову.

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



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



оранжево-червоне забарвлення

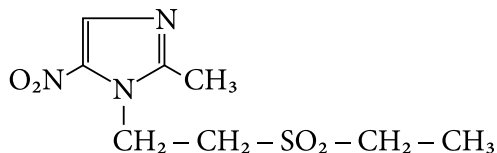
Кількісне визначення.

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 сенсибілізації до спиртних напоїв при алкоголізмі.

Тинідазол (Tinidazolum)



1-(2'-Етилсульфонілетил)-2-метил-5-нітроімідазол

Властивості. Білий або яскраво-жовтий кристалічний порошок, нерозчинний у воді, розчинний в ацетоні, дихлорметані, помірно розчинний у метанолі. Тпл = 125–128 °С.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання, Тпл та методом ТШХ; досліджують УФ-спектр розчину субстанції в метанолі в інтервалі $\lambda=220\text{--}350$ нм; після відновлення цинковим пилом проводять характерну реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

Кількісне визначення. Метод ацидиметрії в середовищі льодяної оцтової кислоти (кінець титрування визначають потенціометрично).

Фармакологічні ефекти. Завдяки значній ліпофільності легко проникає всередину мікроорганізмів, де відновлюється нітроредуктазою й руйнує бактеріальну ДНК. Чинить протипротозойну дію відносно *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, а також протимікробну дію відносно різноманітних видів анаеробних мікроорганізмів (*Bact. fragilis*, фузобактерій, пептострептококів, кластридій).

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

Застосування. Гострий і хронічний трихомоніаз, лямбліоз, амебна дизентерія, шкірний лейшманіоз: лікування й профілактика анаеробних і змішаних інфекцій будь-якої локалізації (абсцес легенів, мозку, інфекційний ендокардит та ін.).

3. Антигельмінтні засоби.

Антигельмінтні препарати - це такі лікарські засоби, які застосовуються для лікування кишкових і позакишкових гельмінтозів, кінцевою метою якого є знищення паразитів на різних стадіях їх розвитку в організмі людей. Ці препарати використовуються також для профілактики зараження глистами.

Спектр протигельмінтної дії цих засобів різний. Серед них особливе місце займають протигельмінтні препарати широкого спектра дії, до яких належать мебендазол, тіабендазол, медамін, празиквантел тощо. Вони впливають на багато різновидів гельмінтів різної локалізації і рівня життєвого циклу. Це зумовлено їх багатогранним негативним впливом на процеси розвитку паразитів.

Класифікація протигельмінтних препаратів ґрунтується на вибірковості негативного впливу їх на основні класи гельмінтів. Зокрема, розрізняють:

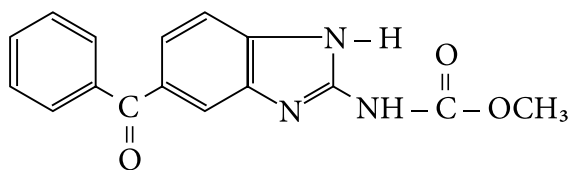
- а) протинематодозні;
- б) протицестодозні;
- в) протитрематодозні;
- г) засоби, що використовуються при позакишкових гельмінтозах.

До протигельмінтних препаратів ставляться такі вимоги. По-перше, вони повинні мати високу активність і, бажано, широкий спектр дії, тобто впливати на декілька видів гельмінтів; по-друге, діяти безпосередньо на гельмінтів, не пошкоджуючи органи і тканини людей; по-третє, швидко виділятися з організму, не накопичуватися в ньому; по-четверте, бути придатними для застосування в амбулаторних умовах.

Механізм дії антигельмінтних препаратів полягає в тому, що такі препарати, як піперазину адипінат, бєфініту гідроксинафтаат, пірантел, левамїзол, аміноакрихін, дитразину цитрат порушують функцію нервово-м'язової системи гельмінтів. Мєбендазол і тїобєндазол пригнічують обмін вуглеводів, порушують енергетичні процеси у гельмінтів. Також пригнічують енергетичні процеси гельмінтів квітки пижма і полину цитварного. Пірвіній памоат пригнічує аєробне дихання гельмінтів. Ніклозамїд та хлоксил сприяють руйнуванню покривних тканин гельмінтів. Празиквантел порушує нормальний потїк іонів Na^+ , K^+ і Ca^{2+} через мембрани клітин у тїлі глистів, що викликає спастичний паралїч, дєструктивні змїни у клітинах гельмінтів, що дає можливість макрофагам проникати в тїло гельмінтів і викликати їх лїзис.

Фармакологічний ефект в антигельмінтних препаратів — антигельмінтний. Для лєвомїзолу характерний їмуностимулювальний ефект, для аміноакрихїну — антипротозойний.

Мєбендазол (Mebendazolum)



метил-N-(5-бензоїл-1H-бензімідазол-2-їл)карбамат

Властивості. Білий або жовтуватий порошок, практично нерозчинний у воді, єтанолі, дієтиловому ефірі, розчинний у мїнеральних кислотах, лєгкорозчинний у мурашинї кислоті. Виявляє поліморфізм. Тпл = 288,5 °С.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; проводять УФ-їдентифікацію розчину препарату в сумїші мурашина кислота безводна — 2-пропанол в їнтервалі $\lambda_{\text{max}}=230-320$ нм; $\lambda_{\text{max}}=247$ нм ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 940-1040$); $\lambda_{\text{max}}=312$ нм ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 485-535$).

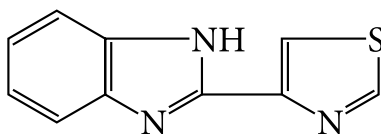
Кількісне визначення. Прямим титруванням 0,1 М розчином кислоти хлорної з потенціометричною їндикацією.

Фармакологічні ефекти. Антигельмінтний препарат широкого спектру дії.

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

Застосування. Ентеробіоз, аскаридоз, анкілостомоз, стронгілоїдоз, трихоцефальоз, трихінельоз, теніоз, ехінококоз, множинні нематоди, альвеококоз, капіляріоз, гнатостомоз, змішані гельмінтози.

Тіабендазол (Tiabendazolum)



2-(1,3-тіазол-4-іл)-1H-бензімідазол

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, малорозчинний в етанолі, хлороформі, етері та метиленхлориді; розчиняється в розведених розчинах мінеральних кислот. Тпл ~ 300 °С.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ. Препарат розчиняють у кислоті хлористоводневій, додають *n*-фенілендіаміну дигідрохлорид та цинковий пил, за 2 хв розчин дає синьо-фіолетове або яскраво-синє забарвлення із залізоамонійними галунами; вивчають УФ-спектр субстанції.

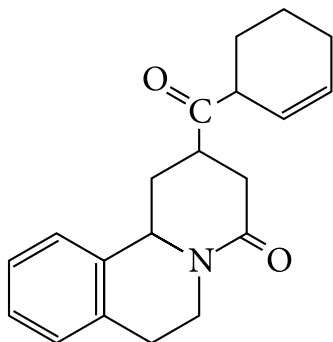
Кількісне визначення. Методом неводної ацидиметрії у льодяній оцтовій кислоті, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Антигельмінтний (має виражену дію на анкілостоми та трихоцефали).

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці при кімнатній температурі.

Застосування. Нематодози: трихоцефальоз, анкілостомідоз.

Празиквантел (Praziquantelum)



(R,S)-2-Циклогексилкарбоніл-1,2,3,6,7,11b-гексагідро-4H-піразино[2,1-a]ізохінолін-4-он.

Властивості. Білий кристалічний порошок, розчинний в етанолі, дихлорметані, дуже малорозчинний у воді; Тпл =136-140 °С

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають Тпл; методом ТШХ на силікагелі в системі розчинників метанол — толуен (15:85), проявник — пари йоду.

Кількісне визначення. Спектрофотометрично при $\lambda_{\text{max}}=265$ нм в етанолі (40 мг на 100 мл).

Фармакологічний ефект. Антигельмінтний.

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

Застосування. Шистосоматоз, трематодоз, клонархоз, опісторхоз, теніоз, парагонімоз, метагонімоз, фасціолопсидоз, гіменолепідоз, дифілоботріоз, нейроцистицеркоз.

Піперазину адипінат (Piperazini adipinas)



Піперазину адипінат

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, розчинний у воді, практично нерозчинний в етанолі та ефірі. Тпл =250 °С (з розкладом).

Ідентифікація.

1. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ.
2. При дії концентрованої хлоридної кислоти випадає осад адипінової кислоти, який екстрагують ефіром і визначають Тпл = 151–153 °С.
3. При додаванні до водного розчину препарату хлоридної кислоти і натрій нітриту при нагріванні випадають білі пластинчасті кристали з Тпл =158–159 °С.

Кількісне визначення.

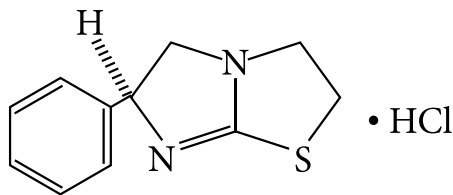
1. Ацидиметрія в неводному середовищі у безводній оцтовій кислоті (індикатор — нафтолбензеїн);
2. Гравіметрія, після осадження дихромату піперазину.

Фармакологічні ефекти. Протиглистний. Діє на статевозрілі та статевонезрілі гельмінти (аскарид, гостриків) обох статей, викликаючи параліч м'язів нематод.

Зберігання. У щільно закупореній тарі.

Застосування. Аскаридоз, ентеробіоз.

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. Тпл =100–105 °С, питоме оптичне обертання 1% розчину препарату у воді становить від –121° до –128°.

Ідентифікація.

1. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають питоме

оптичне обертання розчину левамізолу гідрохлориду.

2. Проводять реакцію на хлорид-іони.

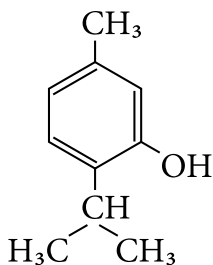
Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

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 закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

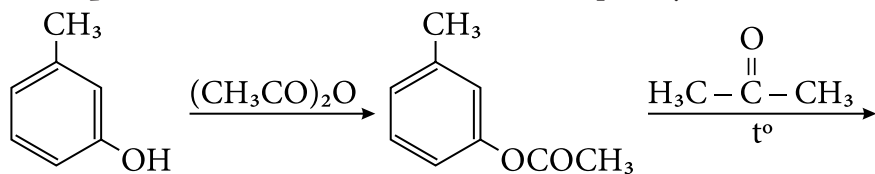
Застосування. Аскаридоз, анкілостомідоз, токсоплазмоз, некатороз, стронгілоїдоз; як імуномодельовальний препарат при злоякісних пухлинах після оперативного втручання та променевої чи хіміотерапії, при імунодефіцитних станах й аутоімунних хворобах (ревматоїдний артрит, хвороба Крона, рецидивуючий афтозний стоматит, хвороба Рейтера, системний червоний вовчак та ін.), при хронічних інфекційних захворюваннях (рецидивуючий простий герпес, оперізуючий 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.

Тимол (Thymolum) (ДФУ)



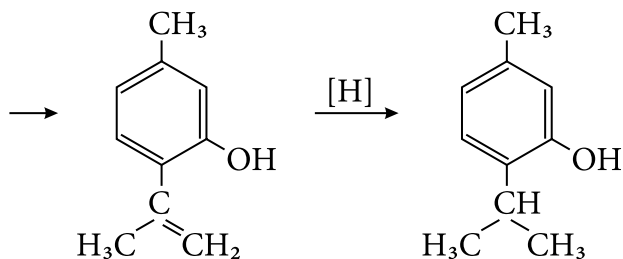
5-Метил-2-(метилетил)фенол

Одержання. Синтетичним шляхом з м-крезолу:



м-крезол

3-метилфенілацетат



*о-ізопропеніл-
м-крезол*

тимол

Властивості. Безбарвні кристали або кристалічний порошок з характерним запахом, пряно-пекучий на смак. Дуже мало розчинний у воді, дуже легко розчинний у 96% - етанолі та ефірі, легко розчинний в ефірних і жирних оліях, помірно розчинний у гліцерині. Фенольний гідроксил забезпечує лікарській речовині легку розчинність у лугах.

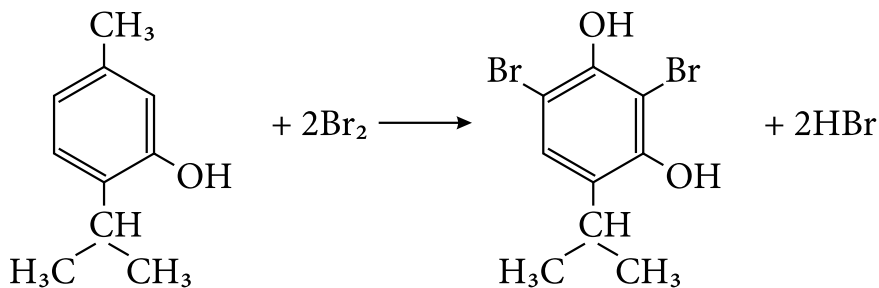
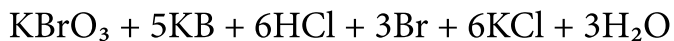
Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.
2. При нагріванні тимолу з розчином натрію гідроксиду у присутності хлороформу спостерігається фіолетове забарвлення.
3. При розчиненні тимолу в кислоті оцтовій льодяній і додаванні рівних кількостей кислот сульфатної і нітратної концентрованих спостерігається синьо-зелене забарвлення.

Кількісне визначення. Броматометрія, пряме титрування, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1,5$.

Наважку тимолу розчиняють у розчині натрію гідроксиду, додають калію бромід, надлишок кислоти хлористоводневої і

титрують 0,1 М розчином калію бромату до зникнення рожево-го забарвлення:



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

Застосування. Антисептичний, антигельмінтний засіб. Входить до складу "Тімолициду", "Олігосепту".

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. 10. 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. Фармакология – Cito! (Фармакология. Логика.): учебник для вузов / Под ред. С.М. Дроговоз. – Харьков: СИМ, 2007. – 236 с.
10. 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>.
11. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — Київ: МОРІОН, 2005. — 848 с.

Лекція 5

Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Протипедикульозні та акарицидні засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Антисептичні та дезінфекційні засоби.

2. Протипедикульозні та акарицидні засоби.

Антисептичні препарати (лат. praeparata antiseptica < грец. anti — проти + septikos — що викликає нагноєння, гнильний) — сполуки, що мають протимікробні властивості. Антисептичні та дезінфекційні засоби принципово відрізняються від хіміотерапевтичних препаратів відсутністю вибіркової токсичності. Антисептичні препарати на відміну від дезінфекційних хіміотерапевтичних препаратів, частіше наносяться на шкіру та слизові оболонки, ранову поверхню, хоча іноді використовується і резорбтивна дія антисептичних препаратів. Для них характерний широкий спектр антимікробної дії.

Вимоги до антисептичних препаратів:

- висока протимікробна активність, широкий спектр дії стосовно різних форм мікроорганізмів;
- нетоксичність для людини і тварини;
- швидкість настання ефекту і тривалість антимікробної дії;
- добра розчинність і поверхнева активність;
- ефективність у присутності органічних речовин;
- дешевий спосіб отримання; нешкідливість для речей, які дезінфікуються.

Механізм дії. Галоїди викликають денатурацію білка та окиснення деяких ферментів (галогенізувальна та окиснювальна дія на мікробну клітину). Окисники порушують окисно-відновні процеси білків протоплазми та ферментних систем мікробної клітини. Кислоти та луги викликають денатурацію білка протоплазми мікробної клітини. Солі важких металів викликають

денатурацію білка, блокаду сульфгідрильних груп ферментних систем протоплазми мікробної клітини, утворення альбумінів. Симптоматична та захисна дія мазі Деситину зумовлена наявністю в її складі цинку оксиду та олії з печінки тріски. Ці компоненти разом з вазеліново-ланоліновою основою створюють захисне покриття на шкірі чи слизових оболонках, яке зменшує вплив подразнювальних речовин на уражену зону та запобігає появі висипання. Деситин забезпечує захисний ефект від дії вологи, особливо вночі, коли дитина тривалий час перебуває у мокрих пелюшках. Цинку оксид виявляє слабку в'язучу дію і застосовується як заспокійлива та захисна речовина при екземі та незначному лущенні шкіри. *Феноли* блокують ферментативну активність дегідрогеназ. У високих дозах вони викликають денатурацію білка протоплазми мікробних клітин. Спектр протимікробної дії широкий, проте на спори та віруси фенол не впливає. *Барвники* гальмують ферментативні процеси, утворюють важкорозчинні комплекси. Барвники посідають проміжне місце між антисептиками і хіміотерапевтичними речовинами. Впливають на проникність клітинних мембран, викликають лізис. *Нітрофурани* відновлюють нітрогрупу в аміногрупу, порушують функцію ДНК, гальмують клітинне дихання мікроорганізмів. Ніфуроксазид блокує дегідрогенази, пригнічує дихальні ланцюги, цикл трикарбонових кислот і низку інших біохімічних процесів у мікробній клітині; порушує мікробну стінку та цитоплазматичні мембрани; знижує продукцію токсинів. *Похідні 8-оксихіноліну* порушують синтез білка, утворюють хелати, останні посилюють окисні процеси у протоплазмі. *Альдегіди та спирти* блокують ферментативну активність дегідрогеназ, денатурують білок протоплазми. *Детергенти* знижують поверхневий натяг, порушують проникність клітинної оболонки мікробної клітини, а також осмотичну рівновагу, азотний і фосфорний обмін, під їх впливом відбувається активація протеолітичних ферментів, лізис і загибель бактеріальної клітини.

Класифікація. Антисептичні препарати належать до різних класів хімічних сполук і можуть бути поділені на групи:

1. галоїди — хлорамін Б, моналазон динатрій, хлоргексис-

дин, трийодметан, повідон-йод, йодин, йодопірон;

2. окисники — розчин перекису водню концентрований, калію перманганат, бензоїлпероксид;

3. кислоти та луги — кислоти: саліцилова, бензойна, борна, азелаїкова; натрію тетраборат;

4. солі важких металів — ртуті дихлорид, срібла нітрат, протаргол, цинку сульфат;

5. альдегіди та спирти — розчин формальдегіду, лізоформ, гексаметилентетрамін, спирт етиловий (винний спирт);

6. феноли — фенол, трикрезол, резорцин, фенілсаліцилат, полікрезулен, ферезол;

7. барвники — діамантовий зелений, метиленовий синій, етакридину лактат;

8. нітрофурани — ніфуроксазид, нітрофуран, фурапласт, ліфузол, фуразолідон, фуразидин, ніфурател;

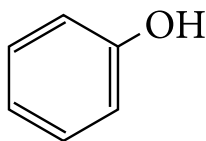
9. похідні 8-оксихіноліну — хінозол, хініофон, нітросолін;

10. детергенти — церигель, етоній, рокал, мило зелене, декаметоксин, мірамістин;

11. дьогті та смоли — іхтамол, вінізол, цигерол;

12. антибактеріальні препарати природного походження — натрію уснінат, новоіманін, хлорофіліпт, ектерицид, Баліз-2, евкалімін, поліфепан.

Фенол (Phenolum) (ДФУ)



гідроксибензол

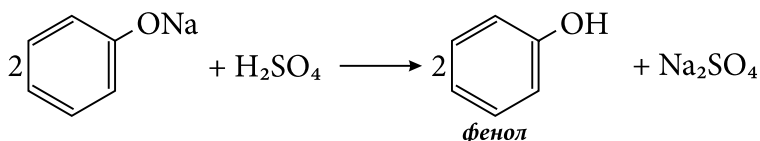
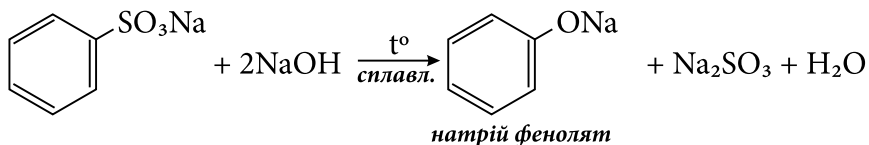
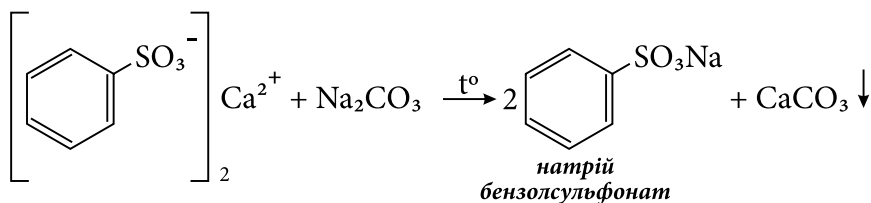
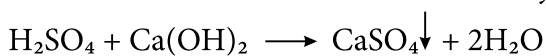
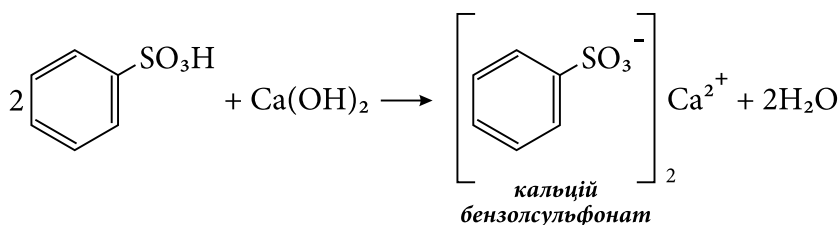
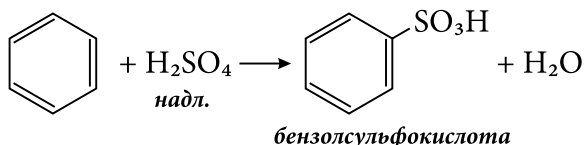
Отримання.

1. Із кам'яновугільної смоли.

2. Синтетичний спосіб.

Бензол обробляють кислотою сульфатною концентрованою, отримують бензолсульфокислоту, реакційну масу нейтралізу-

ють кальцію гідроксидом, фільтрують. Фільтрат обробляють натрію карбонатом, знову фільтрують, випаровують і натрію бензолсульфонат сплавляють з натрію гідроксидом. Отриманий натрію фенолят обробляють кислотою сульфатною:



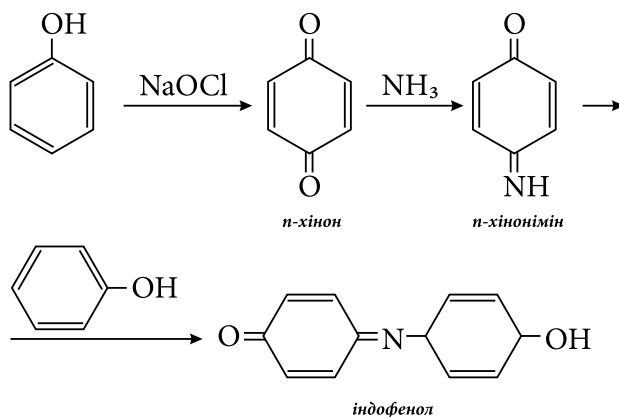
Фенол очищують перегонкою, відбираючи фракцію, яка кипить при температурі 178–182 °С.

Властивості. Безбарвні, блідо-рожеві або блідо-жовтуваті кристали або кристалічна маса, що розпливається на повітрі, зі своєрідним запахом. Розчинний у воді, дуже легко розчинний

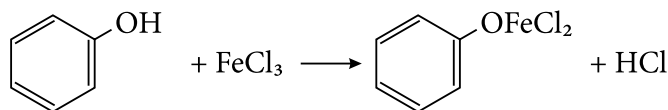
у 96 %-ному етанолі, гліцерині, метиленхлориді і маслах. У розчинах лугів та амоніаку легко розчиняється з утворенням фенолятів. Реакція водного розчину слабокисла. При додаванні невеликої кількості води до кристалічного фенолу він переходить у рідину внаслідок утворення гідрату $C_6H_5OH \cdot H_2O$, плавиться при $16^\circ C$.

Ідентифікація.

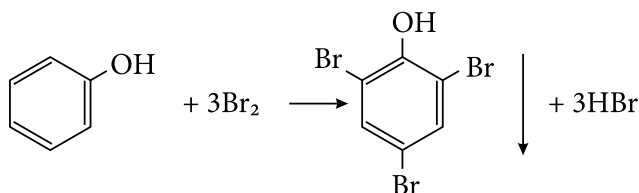
1. Індифенолова реакція. Фенол розчиняють у розчині амоніаку концентрованого і додають розчин натрію гіпохлориту концентрованого – з'являється блакитне забарвлення, що згодом стає інтенсивнішим:



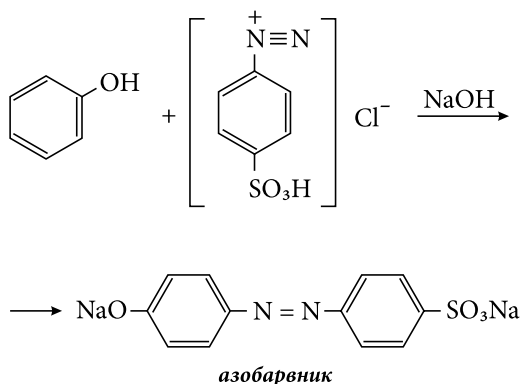
2. Розчин фенолу дає з розчином феруму (III) хлориду фіолетове забарвлення, що зникає при додаванні 2-пропанолу (реакція на фенольний гідроксил):



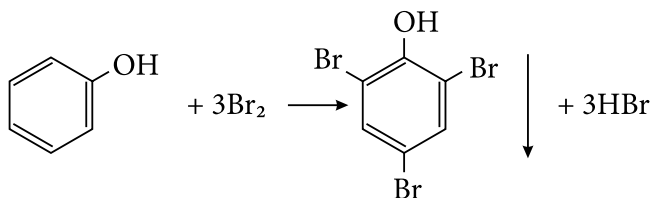
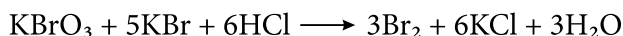
3. Із бромною водою утворює осад трибромфенолу блідо-жовтого кольору (реакція на бензольне ядро):



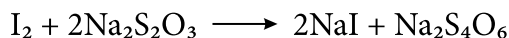
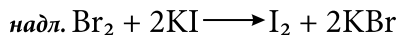
4. Нефармакопейна реакція – реакція азосполучення. Лужний розчин фенолу утворює із солями діазонію забарвлені у вишнево-червоний або оранжево-червоний колір азобарвники, наприклад:



Кількісне визначення. Броматометрія, зворотне титрування. У склянку з притертою пробкою до розчину наважки додають надлишок титрованого розчину бромід бромату, підкислюють кислотою хлористоводневою, перемішують і залишають на деякий час:



Надлишок калію бромату визначають йодометрично, індикатор – крохмаль, хлороформ – додають в кінці титрування, $s = 1$:



В КТГ - знебарвлення крохмалю

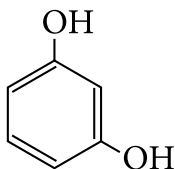
Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від світла.

Застосування. Антисептик. Чистий фенол викликає опіки. 3–5 %- ний розчин фенолу в гліцерині, 2 % мазь фенолу, «Фе-

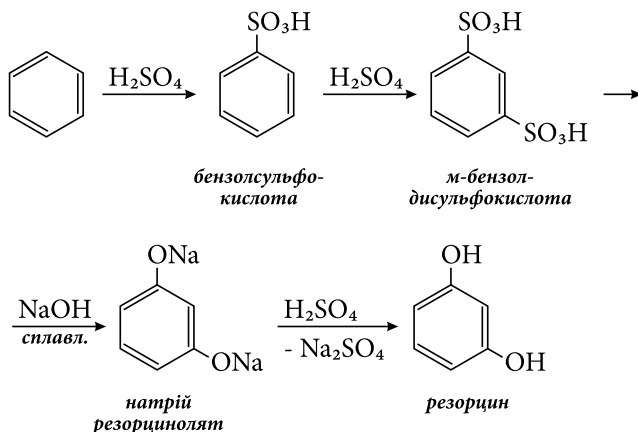
резол» (суміш крезолу і фенолу) застосовують для видалення бородавок, папілом.

Резорцин (Resorcinum) (ДФУ)



Бензол-1,3-діол

Одержання. Аналогічно фенолу – сульфуванням бензолу і подальшим сплавленням з натрію гідроксидом:

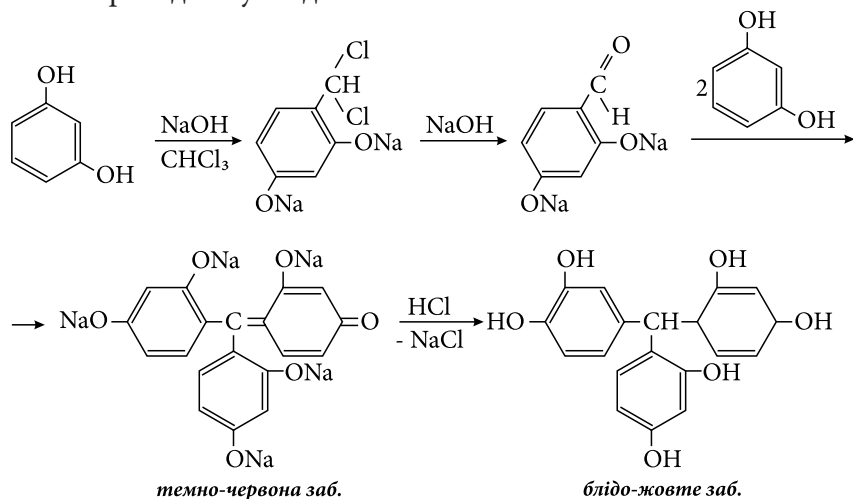


Властивості. Кристалічний порошок або кристали, безбарвні чи блідо-рожево-сірого кольору. Червоніють під впливом світла і повітря. Дуже легко розчинний у воді, 96 %-ному етанолі, легкорозчинний в ефірі, розчинний в жирах і гліцерині. При нагріванні повністю випаровується.

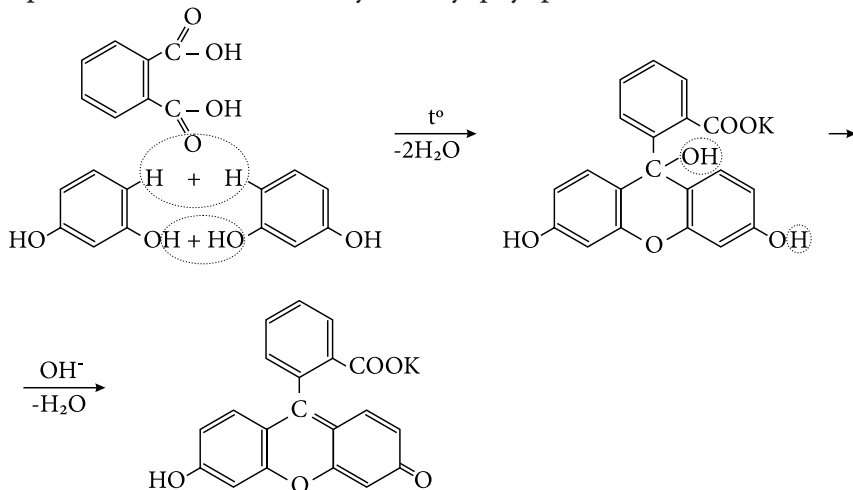
Ідентифікація.

1. За температурою плавлення.
2. Отримання ауринового барвника при нагріванні субстанції з хлороформом у присутності розчину натрію гідроксиду концентрованого, з'являється темно-червоне забарвлення, яке при додаванні невеликого надлишку кислоти хлористовод-

невої переходить у блідо-жовте:



3. Специфічною реакцією є реакція сплавлення його з калію гідрофталатом з утворенням флуоресцеїну, який у лужному середовищі має інтенсивну зелену флуоресценцію:



4. Розчин резорцину з розчином феруму (III) хлориду утворює синьо-фіолетове забарвлення.

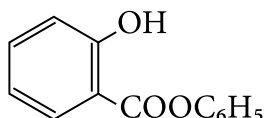
Випробування на чистоту. Визначають домішку пірокатехіну.

Кількісне визначення. Броматометрія, зворотне титрування, $s = 1$ (див. фенол).

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у захищеному від дії світла місці.

Застосування. Антисептичний засіб. Використовують головним чином зовнішньо при шкірних захворюваннях у вигляді мазей 5, 10, 20 % або 2,5 %-них водно-спиртових розчинів.

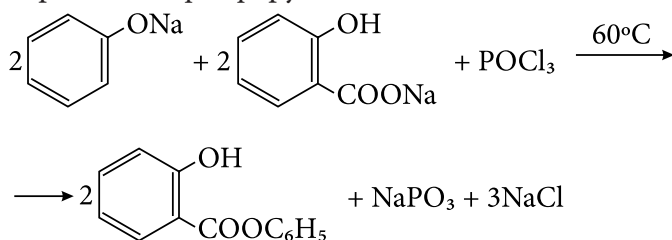
Фенілсаліцилат (Phenylis salicylas)
Салол (Salolum)



Феніловий естер саліцилової кислоти

Салол був синтезований і запропонований як дезінфікуючий засіб шлунково-кишкового тракту М. В. Ненцьким у 1886 році. Покладений в основу цього синтезу принцип називається “принципом салолу”. Він полягає в тому, що активні речовини, які мають подразнюючу або токсичну дію, потрібно вводити не в чистому вигляді, а у вигляді їх естерів. Проходячи через шлунок, салол не змінюється, а в лужному середовищі кишечника гідролізується дуже повільно з утворенням фенолу і саліцилової кислоти, які не накопичуються у великих кількостях, що забезпечує тривалу і м’яку антисептичну дію на кишкову флору. Це положення стосується й інших лікарських засобів аналогічної будови.

Одержання. На суміш натрію феноляту з натрію саліцилатом діють хлороксидом фосфору:



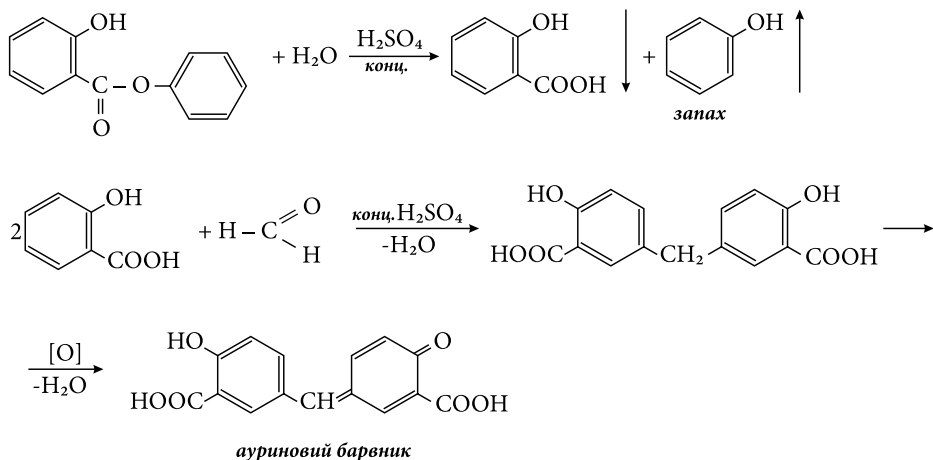
фенілсаліцилат

Властивості. Білий кристалічний порошок або дрібні безбарвні кристали зі слабким запахом. Практично нерозчинний у воді, розчинний у 96%-етанолі та розчинах гідроксидів лужних металів; легкорозчинний у хлороформі, дуже легко розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Фенілсаліцилат не змочується водою і тому не реагує із феруму (III) хлоридом у водному середовищі, але його спиртовий розчин дає фіолетове забарвлення з розчином феруму (III) хлориду.

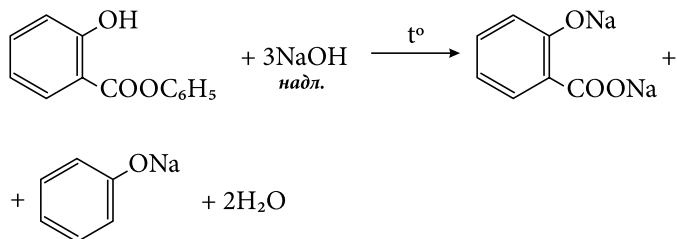
2. При додаванні до фенілсаліцилату кислоти сульфатної концентрованої і води відбувається гідроліз засобу і відчувається запах фенолу:



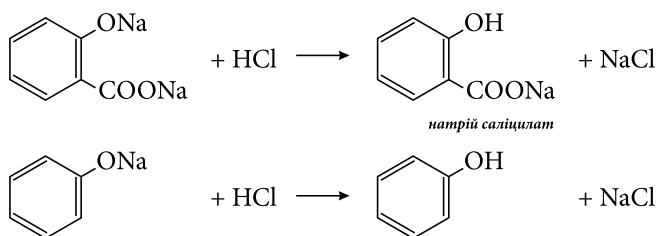
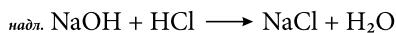
Якщо до реакційної суміші додати розчин формальдегіду, з'являється рожеве забарвлення (реакція на кислоту саліцилову).

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, зворотне титрування після лужного гідролізу:



Надлишок натрію гідроксиду й утворені феноляти титрують розчином кислоти хлористоводневої в присутності індикатора – бромкрезолового пурпурового:



Невідтитрованим залишається натрію саліцилат, який має нейтральну реакцію відносно бромкрезолового пурпурового.

З рівнянь реакцій видно, що на гідроліз однієї молекули фенілсаліцилату витрачається 1 моль натрію гідроксиду, отже, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід.

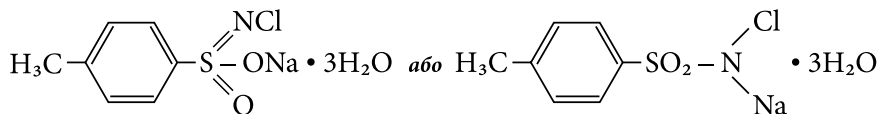
2. Броматометрія за продуктами гідролізу (кислота саліцилова та фенол), зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$.

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

Застосування. Застосовують при захворюваннях кишечника (коліті, ентероколітах), а також циститах, пієлітах, пієлонефритах як антисептичний засіб.

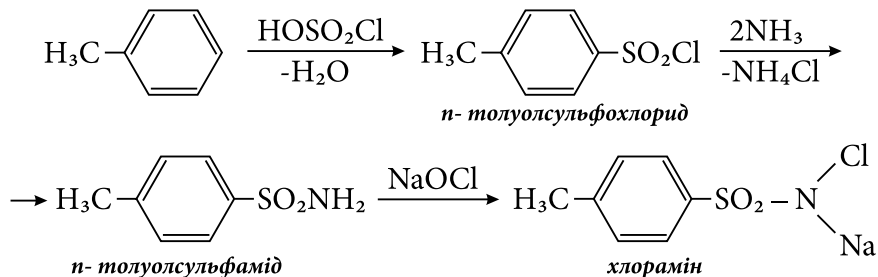
Лікарські форми. “Бесалол”, “Уробесал”, “Тансал”, “Фенкортозоль”.

Хлорамін (Chloraminum) (ДФУ)

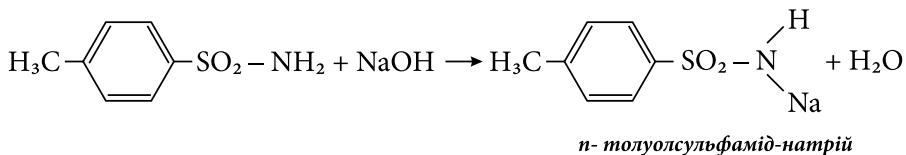
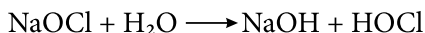


Натрію N-хлор-4-метилбензолсульфонімідат тригідрат

Отримання. Одержують хлорамін із толуолу за схемою:

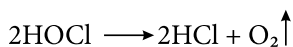
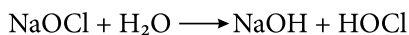
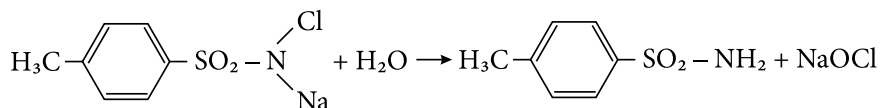


У реакційній суміші не має бути надлишку натрію гіпохлориту, оскільки він гідролізується і виділяє натрію гідроксид, який може змінити напрямок реакції в бік утворення неактивної сполуки:



Ідентифікація.

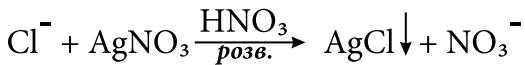
1. При розчиненні у воді хлорамін гідролізується з утворенням натрію гіпохлориту. Потім відбувається гідроліз натрію гіпохлориту і розкладання кислоти хлорнуватистої (кисневий розпад):



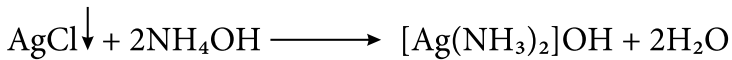
Водний розчин хлораміну забарвлює червоний лакмусовий папір у синій колір (внаслідок утворення луку при гідролізі), а потім знебарвлює його (завдяки окиснювальним властивостям кислоти гіпохлоритної).

2. З розчином гідрогену пероксиду розведеного утворюється білий осад, розчинний при нагріванні. Після охолодження утворений *n*-толуолсульфамід ідентифікують за температурою плавлення.

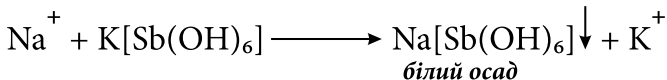
3. Після прожарювання субстанція дає реакції на хлориди, сульфати і натрій.



*білий сирнистий осад,
який розчиняється в надлишку розчину амоніаку*

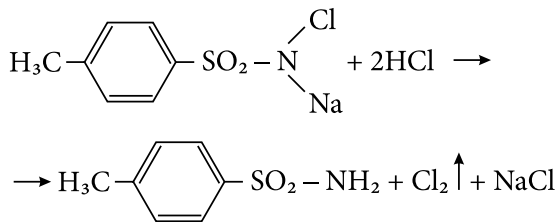


*білий осад, нерозчинний
в кислоті хлористоводневій розведений*



4. Нефармакопейні реакції:

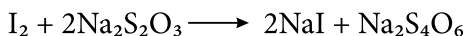
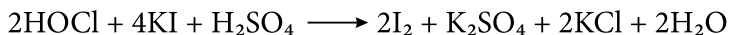
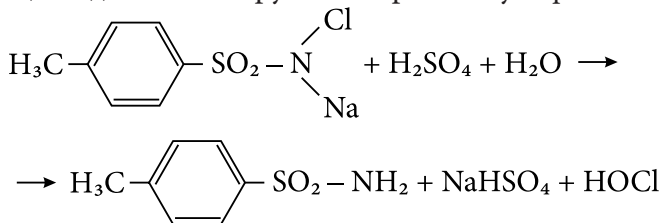
- а) хлорамін при нагріванні в тиглі розкладається зі спалахом;
- б) наявність активного хлору в лікарській речовині зумовлює хлорний розпад хлораміну у присутності кислоти хлористоводневої:



Вільний хлор встановлюють за реакцією з калію йодидом у присутності хлороформу. Хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір:



Кількісне визначення. Йодометрія, пряме титрування за замісником, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$. Визначення проводять у присутності кислоти сульфатної розведеної і калію йодиду. Йод, що виділився, титрують натрію тиосульфатом:



В КТТ - знебарвлення Ind

Зберігання. У закупореній тарі, в темному, сухому і прохолодному місці.

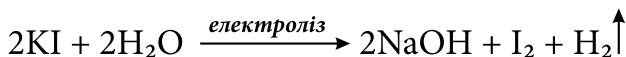
Застосування. Антисептичний засіб. Хлорамін застосовують для лікування інфікованих ран, для дезінфекції рук (0,25–0,5 %-ні розчини), інструментарію, предметів догляду за інфекційними хворими (1–3 %-ні розчини), а також для знешкодження іприту та інших токсичних органічних речовин, що попали на шкіру (1,5–2 %-ні розчини).

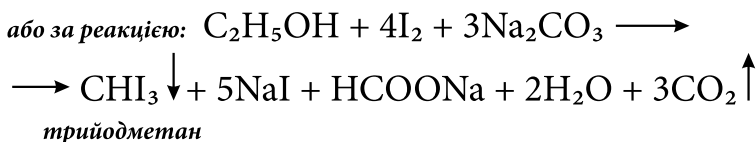
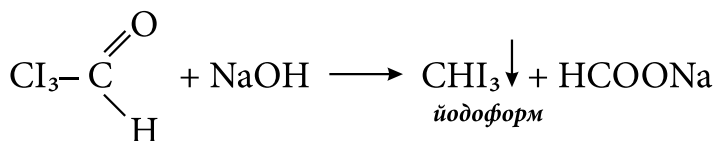
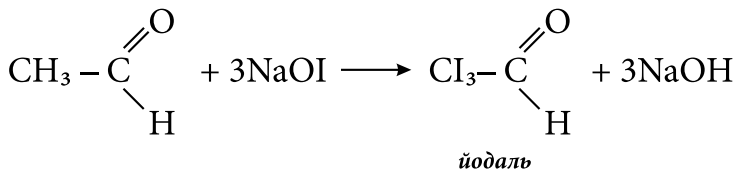
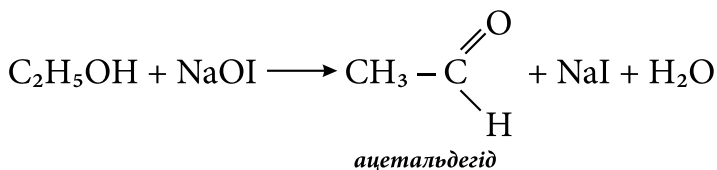
Йодоформ (Iodoformium)



Трийодметан

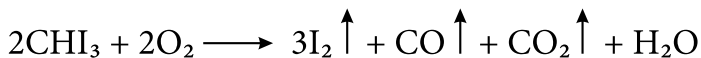
Отримання. Йодоформ отримують електролізом розчину калію йодиду в присутності етилового спирту:



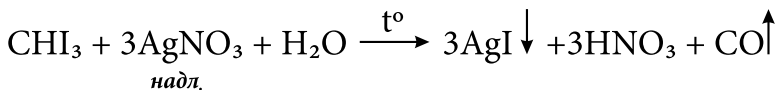


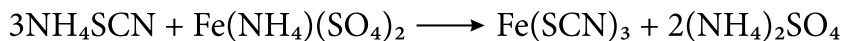
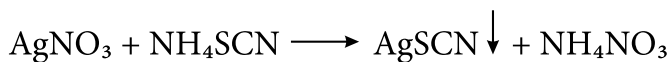
Властивості. Лимонно-жовтий порошок з різким специфічним запахом. Спочатку плавиться, потім розкладається з виділенням фіолетових парів йоду. Леткий уже при кімнатній температурі, переганяється з водяною парою. Розчини лікарського засобу швидко розкладаються під дією світла і повітря з виділенням йоду.

Ідентифікація. При нагріванні виділяються фіолетові пари йоду:



Кількісне визначення. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда. Спиртоводний розчин йодоформу нагрівають з титрованим розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної. Надлишок аргентуму нітрату відтитрують розчином амонію тіоціанату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, $s = 1/3$:





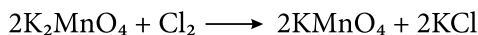
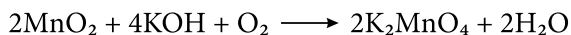
В КТТ - зміна забарвлення Ind

Зберігання. У закупореній тарі, яка захищає від дії світла, у прохолодному місці.

Застосування. Антисептичний засіб. Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст для лікування ран, виразок та ін.

Калію перманганат (Kalii permanganas) (ДФУ) KMnO₄

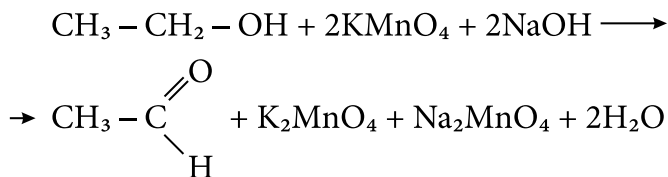
Отримання.

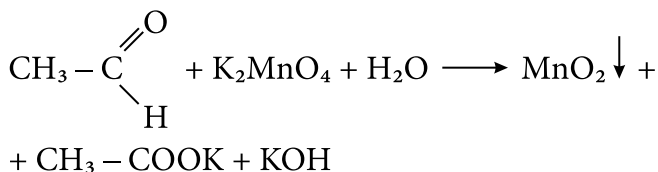


Властивості. Гранульований порошок темно-фіолетового або коричнево-чорного кольору або кристали темно-фіолетового чи майже чорного кольору, звичайно з металевим блиском. Розчинний у холодній воді, легкорозчинний у киплячій воді. Розкладається при взаємодії з певними органічними речовинами. При взаємодії з деякими органічними або з речовинами, що легко окиснюються, може статися вибух.

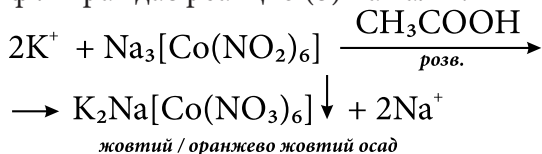
Ідентифікація.

1. При додаванні до водного розчину спирту і натрію гідроксиду утворюється зелене забарвлення – при подальшому кип'ятінні суміші випадає темно-коричневий осад:

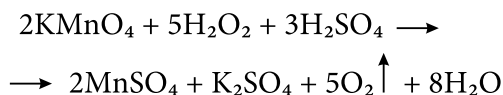




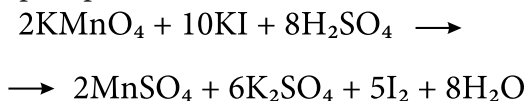
2. Суміш, отриману в першому випробуванні, фільтрують. Одержаний фільтрат дає реакцію (b) на калій.



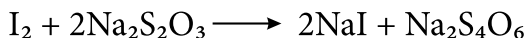
3. Нефармакопейна реакція. При додаванні до лікарської речовини перекису водню та розведеної сульфатної кислоти розчин знебарвлюється:



Кількісне визначення. Йодометрія, титрування за замісником, індикатор – крохмаль; $s = 1/5$:



Йод, що утворився, відтитрують розчином натрію тіосульфату:

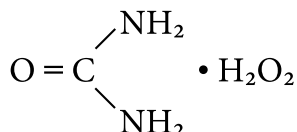


В КТТ - знебарвлення Ind

Зберігання. В закупореній тарі.

Застосування. Антисептичний засіб.

Гідроперит (Hydroperitum)



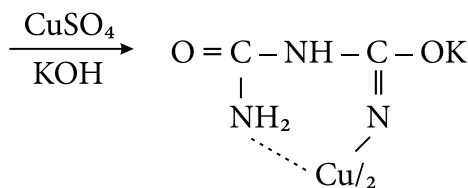
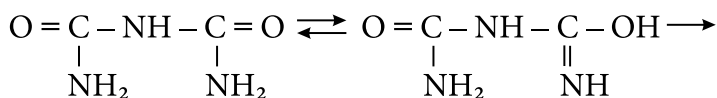
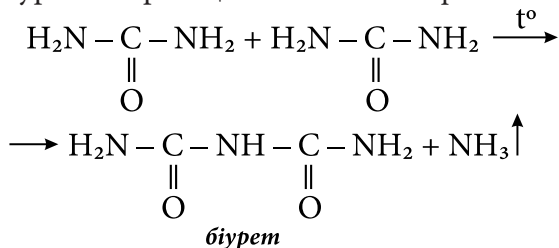
Як стабілізатор додають 0,08 %-ний розчин цитринової кис-

лоти. Випускається гідроперит у таблетках (1 таблетка відповідає 15 мл 3 % розчину гідрогену пероксиду).

Властивості. Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96% -етанолі.

Ідентифікація.

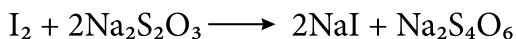
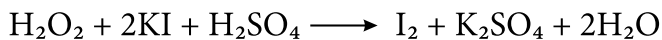
1. Сечовину в розчині гідропериту відкривають за допомогою біуретової реакції – з’являється фіолетове забарвлення:



2. Наявність гідрогену пероксиду підтверджують реакцією утворення надхромових кислот (див. водню пероксиду розчин).

3. Цитринову кислоту виявляють із розчином кальцію хлориду. При кип’ятінні утворюється білий осад, розчинний у кислоті хлоридній розведених.

Кількісне визначення. Йодометрія, титрування за замісником; $s = 1/2$:



В КТТ - знебарвлення Ind

Вміст гідрогену пероксиду – 35 %.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місті при температурі не вище +20 °С.

Застосування. Антисептичний засіб.

Водню пероксиду розчин (3 %) (ДФУ)

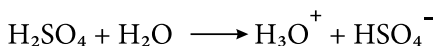
Водню пероксиду розчин (30 %)

(Hydrogenii peroxydum 3 per centum)

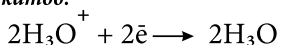
(Hydrogenii peroxydum 30 per centum)



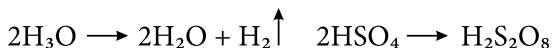
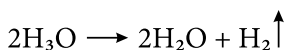
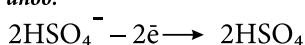
Отримання. Електроліз розчинів кислоти сульфатної:



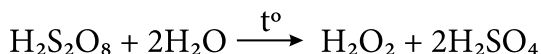
катод:



анод:



При нагріванні розчину у вакуумі (50 гПа або 38 мм рт. ст.) до 70–75°C кислота надсульфатна розкладається з утворенням гідрогену пероксиду:



Фармакопейний препарат містить 2,5 – 3,5 % гідрогену пероксиду.

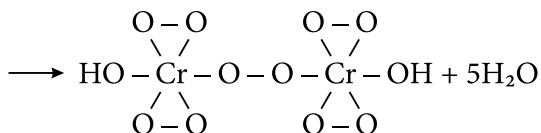
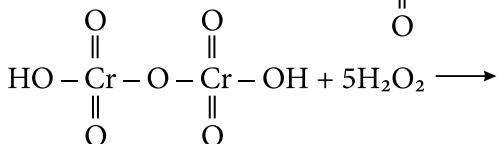
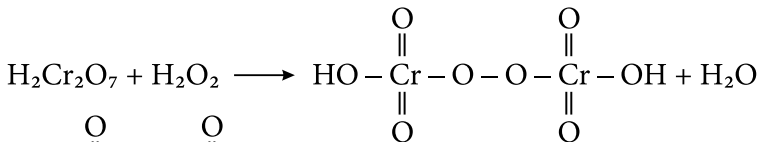
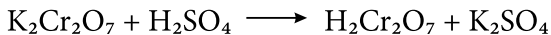
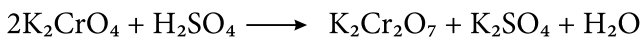
Властивості. Безбарвна, прозора рідина слабокислої реакції. Розкладається на світлі, при нагріванні, взаємодії з окисниками, лугами, важкими металами з утворенням кисню.

Змішується у всіх співвідношеннях з водою.

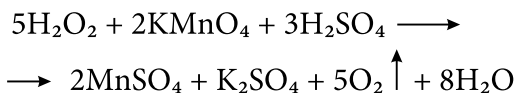
Ідентифікація.

1. В кислому середовищі знебарвлює розчин калію перманганату (див. кількісне визначення).

2. Реакція утворення надхромових кислот при взаємодії з калію хроматом у кислому середовищі в присутності діетилового ефіру. Ефір додається для вилучення перекисних сполук хрому, оскільки в кислому середовищі вони розкладаються з утворенням Cr^{3+} зеленого кольору. Ефірний шар забарвлюється у синій колір, а водний - у зелений:



Кількісне визначення. Перманганатометрія без індикатора, пряме титрування, $s=2,5$:

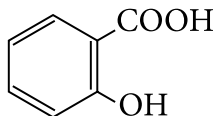


В КТТ - рожеве забарвлення

Зберігання. У захищеному від світла місці; якщо субстанція не містить стабілізатора, її зберігають при температурі нижче 15°C .

Застосування. Антисептичний засіб, має також кровоспинну дію.

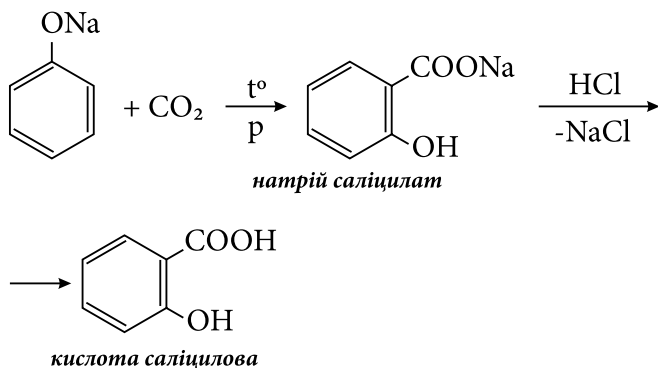
Кислота саліцилова (Acidum salicylicum)



o-Гідроксibenзойна кислота

Отримання. За методом Кольбе, вдосконалим Шмідтом. Взаємодією твердого натрію феноляту і карбон (IV) оксиду при

температурі 125°C. Відбувається реакція електрофільного заміщення в бензольному кільці.

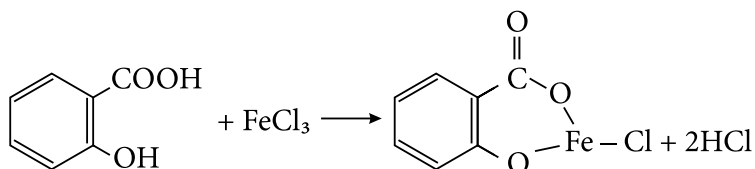


При вищих температурах (250–300 °С) і особливо з калію феноляту утворюється пара-ізомер.

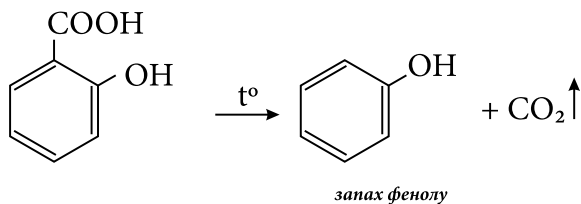
Властивості. Білі дрібні голчаті кристали або дрібний кристалічний порошок без запаху. Леткий з водяною парою. При обережному нагріванні сублимується. Малорозчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легкокорозинний у 96% -етанолі, ефірі, важкорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

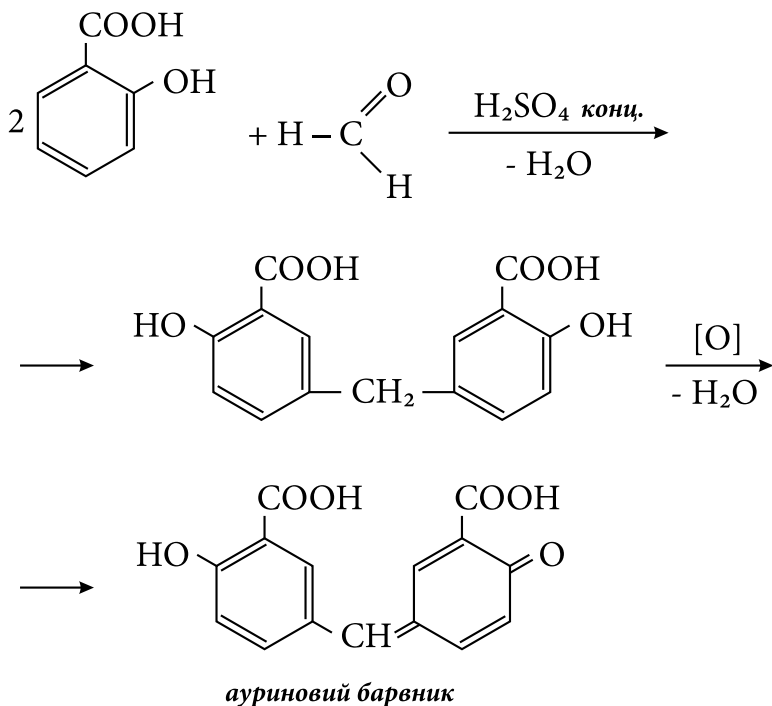
1. Реакція з розчином феруму (III) хлориду – синьо-фіолетове забарвлення, яке зникає від додавання невеликої кількості кислоти хлористоводневої і зберігається в присутності кислоти оцтової:



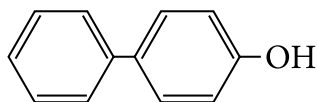
2. При нагріванні кислоти саліцилової понад 160 °С відбувається її декарбоксілування з утворенням фенолу (запах). Аби запобігти сублимації, реакцію проводять у присутності солей органічних кислот (натрію цитрату):



3. Реакція утворення ауринового барвника з розчином формальдегіду у присутності кислоти сульфатної концентрованої (реактив Маркі):



Випробування на чистоту. Під час синтезу кислоти саліцилової можуть утворюватися невеликі кількості оксидифенілу:

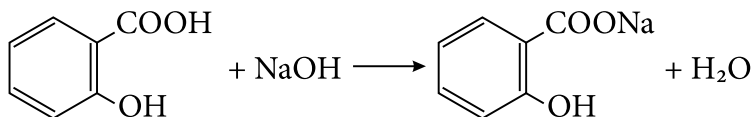


Лікарську речовину розчиняють у розчині натрію карбона-

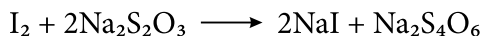
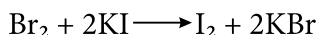
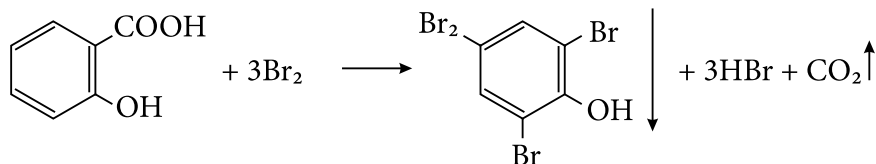
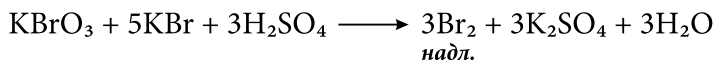
ту, в якому гідроксидифеніл не розчиняється, його екстрагують ефіром, ефірний шар відділяють, випаровують, залишок зважують.

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, пряме титрування. Оскільки субстанція малорозчинна у воді, як розчинник використовують спирт, задалегідь нейтралізований за фенолфталеїном, титрують розчином натрію гідроксиду з тим самим індикатором, $s = 1$:



2. Броматометрія, зворотнє титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



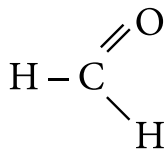
Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Зовнішньо як антисептичний, відволікаючий, подразнюючий і кератолітичний засіб.

Лікарські форми. Камфоцин – лінімент, до складу якого входить кислота саліцилова – застосовується при ревматизмі, артритах.

Гальманін – присипка при пітливісті ніг. Кислота саліцилова входить до складу мозольних пластирів.

Формальдегіду розчин 35%
(Formaldehydi solutio 35 per centum)

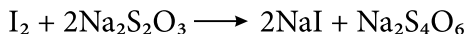
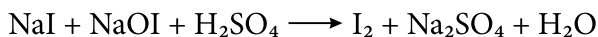
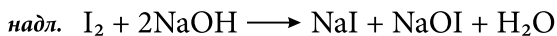
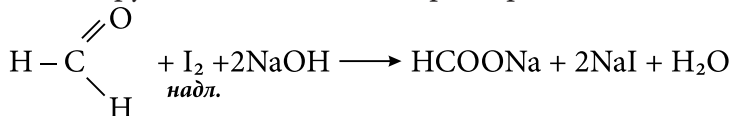


Метаналь

Властивості. Прозора, безбарвна рідина, що змішується з водою та 96% -етанолом.

Ідентифікація. За реакціями утворення забарвлених продуктів при взаємодії з хромотроповою кислотою (синьо-фіолетове або фіолетово-червоне), при взаємодії з фенолгідразину гідрохлоридом і калію фериціанідом (червоне), із кислотою саліциловою у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється червоне забарвлення.

Кількісне визначення. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, $s=1$, індикатор — крохмаль (ДФУ):



Фармакологічні ефекти. Має дезінфікуючу, дезодоруючу, антисептичну дію.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері при температурі від 15 до 25 °С.

Застосування. Як антисептичну дезінфікуючу та дезодоруючу речовину для миття рук, зовнішньо — при підвищеній пітливості (0,5–1%), для дезінфекції інструментів (0,5%).

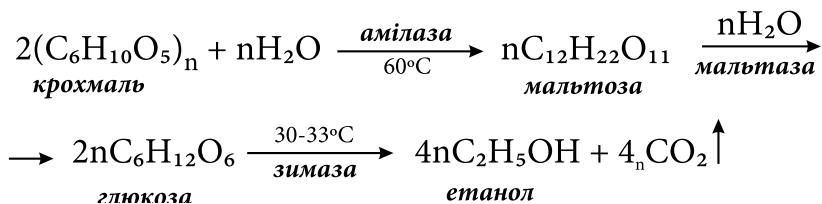
Етанол (96 %) (Ethanolum 96 per centum) (ДФУ)
Етанол безводний (Ethanolum anhydricum) (ДФУ)



Гідроксіетан

Отримання. Спиртове бродіння крохмалевмісної сировини.

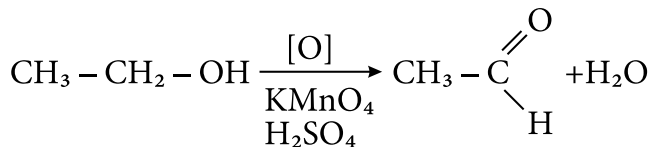
У процесі отримання побічними продуктами можуть бути кислота пірвіноградна, ацетальдегід, гліцерин, сивушні масла. Для очищення від домішок етиловий спирт переганяють.



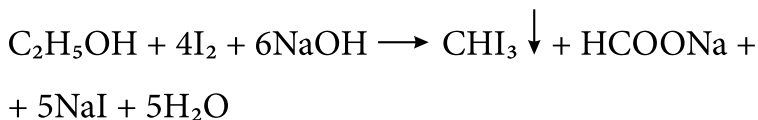
Властивості. Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна. Змішується з водою, метиленхлоридом, ефіром, хлороформом, ацетоном і гліцерином. Горить блідо-блакитним бездимним полум'ям. Кипить при температурі близько 78 °С.

Ідентифікація. За допомогою фізичних констант (температури кипіння, відносної густини), методом ІЧ-спектроскопії та за результатами хімічних реакцій:

1. При окисненні етанолу калію перманганатом у присутності кислоти сульфатної розведеної утворюється ацетальдегід, який має характерний запах. Якщо пробірку з реакційною сумішшю накрити фільтрувальним папером, змоченим розчином натрію нітропрусиду і піперазину гідрату, на папері з'являється інтенсивне блакитне забарвлення (реакція на ацетальдегід):

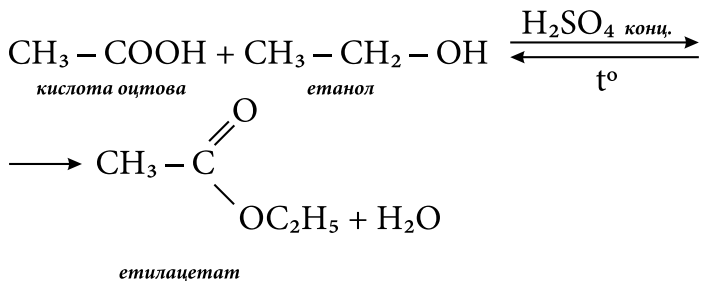


2. Йодоформна проба:



Утворюється жовтий осад з характерним запахом.

3. Нефармакопейна реакція – утворення етилацетату (характерний запах):

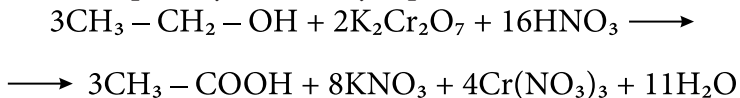


Випробування на чистоту. Вміст летких домішок визначають методом газової хроматографії.

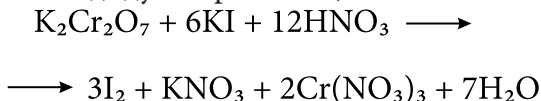
Кількісне визначення. ДФУ не передбачає кількісного визначення. При необхідності для кількісного визначення етанолу можуть бути використані методи:

1. Встановлення відносної густини і визначення концентрації спирту за допомогою алкоголеметричних таблиць.

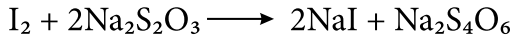
2. Хімічний метод – дихроматометрія. Зворотне титрування, $s=3/2=1,5$ індикатор - крохмаль. Етанол окиснюють надлишком калію дихромату в кислому середовищі:



Надлишок калію дихромату встановлюють йодометрично (додають калію йодиду та крохмалю):



йод, що утворився відтитрують натрію тіосульфатом:



В КТТ - знебарвлення Ind

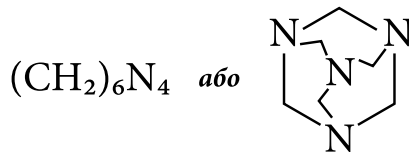
3. У фармацевтичних засобах АНД рекомендує визначати концентрацію етанолу за відносною густиною або температурними межами перегонки.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

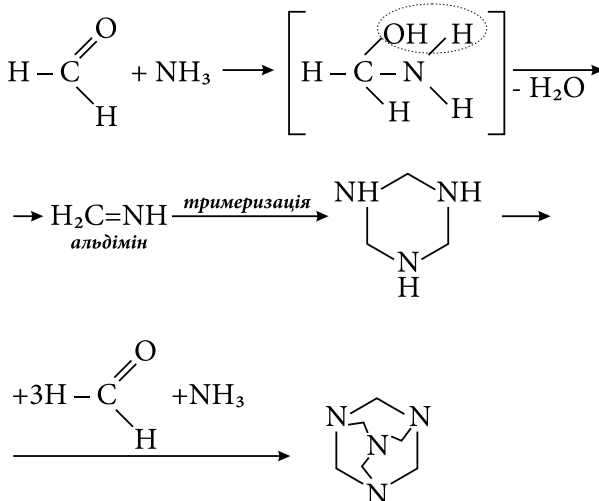
Застосування. Зовнішньо як антисептичний і подразнюючий засіб, для розтирань і компресів, а також для виготовлення настоянок, екстрактів та розчинів.

Застосовується у вигляді 96 %, 90 %, 70 % і 40 % водних розчинів.

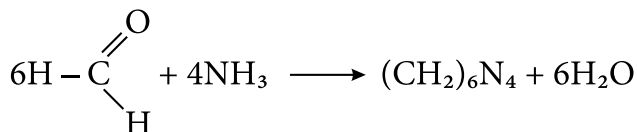
**Гексаметилентетрамін (Hexamethylentetraminum)
Уротропін (Urotropinum) Methenaminum***



Отримання. Взаємодією розчину формальдегіду з амоніаком:



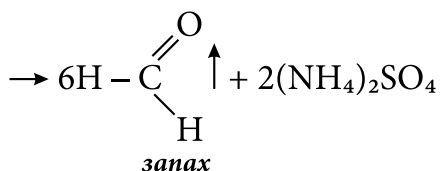
Сумарно:



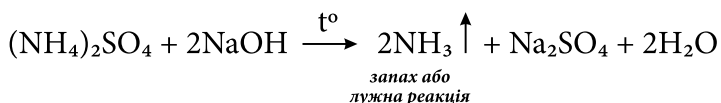
Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні сублимується. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легкорозчинний у воді та 96% -етанолі, розчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:

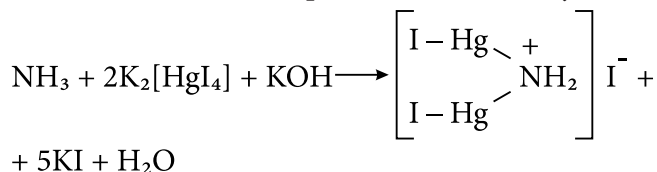


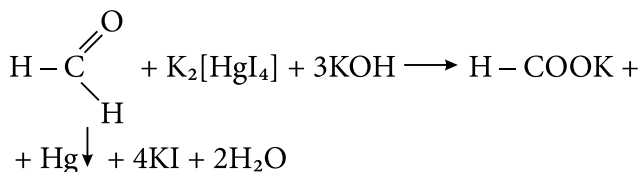
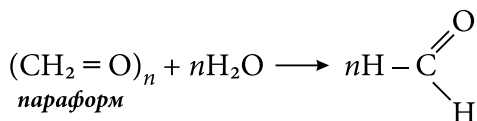
При наступному додаванні натрію гідроксиду виділяється амоніак:



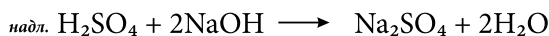
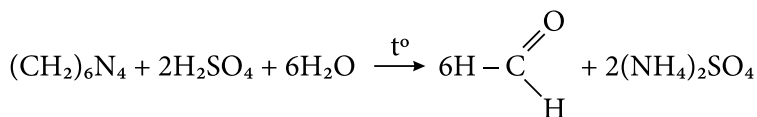
Випробування на чистоту.

Параформ і солі амонію визначають нагріванням з розчином калію тетраїодомеркурату лужним (реактивом Несслера) – не повинні з'являтися жовте забарвлення або каламуть:

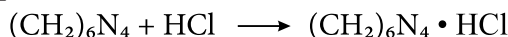




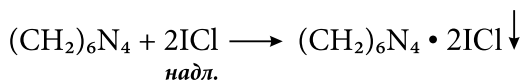
Кількісне визначення. 1. Зворотна ацидиметрія, індикатор – метиловий червоний, $s = 1/2$:



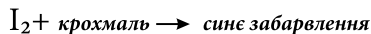
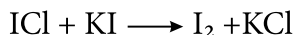
2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор змішаний – метиловий оранжевий і метиленовий синій, $s = 1$:



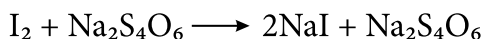
3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:



Надлишок йодомонохлориду визначають йодометрично (додають калію йодиду та крохмалю):

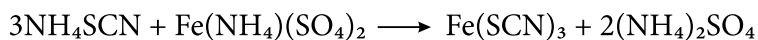
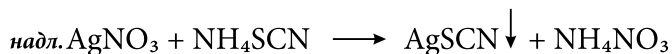


йод, що утворився, відтитрують натрію тіосульфатом:



В КТТ - знебарвлення Ind

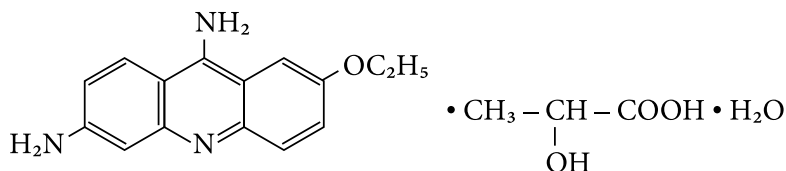
4. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, $s = 2/3$:



Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Антисептичний засіб, застосовується перорально та інтравенозно при інфекціях сечовивідних шляхів. Антидот при отруєннях солями важких металів.

Етакридину лактат (*Aethacridini lactas*)

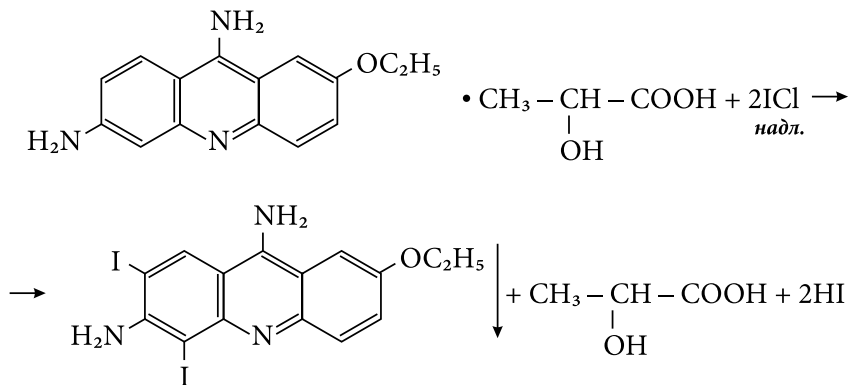


2-етокси-6,9-діаміноакридину лактат

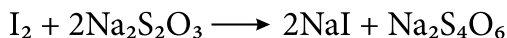
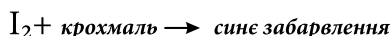
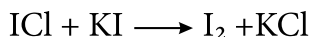
Властивості. Жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркий на смак, малорозчинний у воді та 96% етанолі, легко розчинний у гарячій воді, практично нерозчинний в ефірі. Тпл = 118–122°C.

Ідентифікація. За наявності флуоресценції водного розчину субстанції зеленого кольору; до водного розчину субстанції додають розчин натрію гідроксиду, осад відфільтровують, до фільтрату додають розчин кислоти сульфатної, кілька крапель розчину калію перманганату і нагрівають. Фіолетове забарвлення розчину зникає; за утворенням азобарвника вишнево-червоного кольору (якісна реакція на первинну ароматичну аміногрупу); з розчином йоду, а також з калію йодидом утворюється жовтий осад (гетероциклічний атом Нітрогену).

Кількісне визначення. Методом йодохлорометрії (індикатор — крохмаль), $s=1/2$.



Надлишок йодомонохлориду визначають йодометрично:



Паралельно проводять контрольний дослід.

Фармакологічні ефекти. Протимікробна дія, головним чином по відношенню до коків.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Як антисептичний препарат у хірургії, гінекології, урології, отоларингології, офтальмології, дерматології.

2. Протипедикульозні та акарицидні засоби.

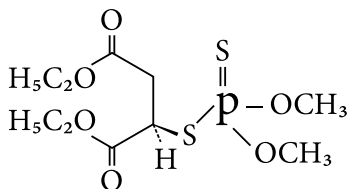
Дезінфекційні заходи (дезінфекція, дезінсекція, дератизація)- заходи щодо знищення у середовищі життєдіяльності людини збудників інфекційних хвороб (дезінфекція) та їх переносників - комах (дезінсекція) і гризунів (дератизація).

Дезінсекція (лат. *desinsectio* < фр. префікс *des* — знищення, видалення + лат. *insectum* — комаха) — система заходів, яка має велике санітарно-гігієнічне значення для знищення членистоногих, що є переносниками збудників інфекційних та інвазійних хвороб (кліщів, бліх, вошей, мух, москітів, комарів та ін.), і постільних клопів, тарганів, рудих будинкових мурах тощо.

Педикульоз (лат. *pediculosis*, завошивленість) — ектопаразитне захворювання шкіри, породжене вошами.

Ефективність дії інсектицидів залежить від їх дози, температури довкілля, тривалості і повноти контакту членистоногих з препаратом та їх чутливості до нього на кожній стадії розвитку. До сучасних синтетичних інсектицидів належать високотоксичні та швидкодіючі фосфороорганічні сполуки — похідні дитіофосфорної кислоти, ефіри тіофосфорної кислоти тощо (дихлофос, карбофос, вофатокс СП18, дофлокс та ін.), які за механізмом дії є ферментативними отрутами, що затримують утворення холінестерази. Вони вирізняються здатністю до тривалого зберігання токсичних властивостей (тривалість остаточної дії — від декількох днів до місяця) при їх нанесенні на поверхню і виявляють контактну, кишкову та фумігантну дію на членистоногих. Випускають ці продукти у формі порошків, аерозолів, концентрованих емульсій і олівців з різним вмістом діючої речовини. Використовують також борну кислоту, фтористий натрій, тіодифеніламін та ін., які належать до групи кишкових отрут. Основна діюча речовина більшості протипедикульозних засобів, які застосовують у вигляді емульсій, шампунів, лосьйонів та аерозолів, належить до групи природних піретринів (натуральних екстрактів квіток піретруму — персидської ромашки), що мають інсектицидні властивості, малотоксичні для ссавців, а для комах є нейротоксичними отрутами. Механізм їх дії полягає в порушенні катіонного обміну мембран нервових клітин комах. До протипедикульозних засобів також належать піперонілу бутоксид, який потенціює дію піретрину за рахунок блокади детоксикаційних ферментів, що виділяються комахами, та фосфороорганічний інсектицид малатіон, який знижує вивільнення холінестерази в нервових структурах комах. Маючи різні механізми інсектицидної дії, ці засоби попереджають розвиток стійкості до одного з них. Протипедикульозні засоби впливають не лише на дорослих особин головних і лобкових вошей, а й на їх яйця (гниди).

Малатіон (Malationum)



діетил(2RS)-2-(диметоксифосфін-дитіоїл)бутандіоат

Властивості. Прозора, жовтувата рідина, добре розчинна у воді, змішується з етанолом, ацетоном, циклогексаном і рослинною олією; Тзмерз $\sim 3^\circ\text{C}$; оптична активність 10% спиртового розчину — від $-0,1^\circ$ до $+0,1^\circ$; густина — від 1,220 до 1,240 г/см³.

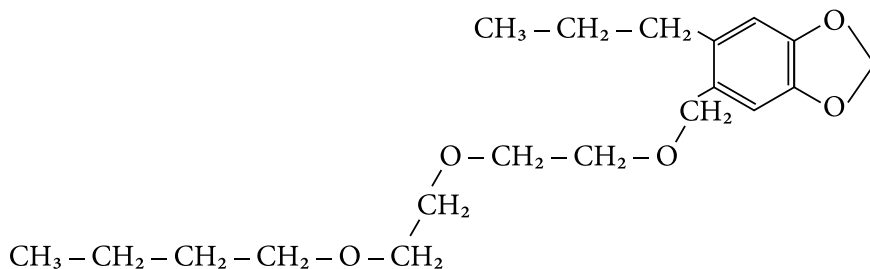
Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають вміст води, оптичну активність.

Кількісне визначення. Методом рідинної хроматографії із спектрофотометричним детектуванням.

Фармакологічні ефекти. Має інсектицидну дію, пов'язану з ураженням нервової системи комах. Препарат діє не тільки на вошей, але й на їх яйця (гниди).

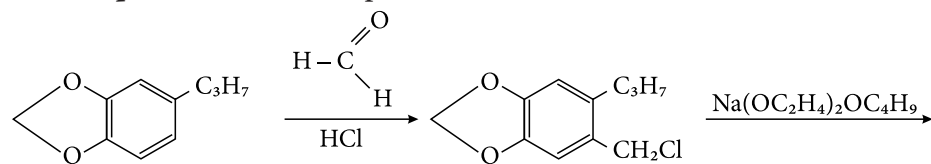
Застосування. При педикульозі та корості у дітей і дорослих.

Піпероніл бутоксид (Piperonyl butoxide)



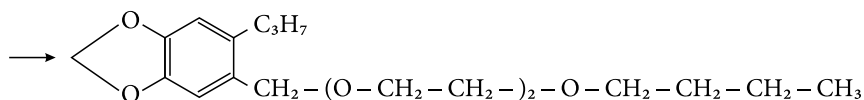
5-[2'-(2''-бутокси)діетоксиметил]-6-пропіл-1,3-бензодіоксол

Одержання. Синтез проводять за схемою:



пропіл-1,3-бензодіоксол

5-хлорметил-6-пропіл-1,3-бензодіоксол



піпероніл-бутоксид

Властивості. Піпероніл бутоксид швидко розкладається під дією ультрафіолетових променів, в зв'язку з чим може сприяти підвищенню інсектицидної дії. Речовина добре розчиняється в органічних розчинниках, водний розчин швидко розкладається на світлі.

Механізм дії. Піпероніл бутоксид являється синергістом для піретроїдів, пригнічує активність ферменту монооксигенази. Додавання ППБ збільшувало швидкість настання паралічу у імаго і личинок трьох видів тарганів в 2-5 рази. Речовина покращує проникнення піретроїду через кутикулу членистоногих. Піпероніл бутоксид - інгібітор монооксигенази і карбоксиестерази, що мають вирішальне значення в детоксикації деяких інсектицидів. Речовина підсилює вплив синтетичних піретроїдів на нервову систему комах, блокує захисні ферменти комах.

Застосування. Засіб для лікування педикульозу у дітей та дорослих. Піпероніл бутоксид входить до складу понад півтори тисячі препаратів, що застосовуються в сільському господарстві, побуті, на виробництві.

Акарицидні засоби поділяються на: інсектоакарициди – знищують як кліщів, так і комах-шкідників; специфічні – знищують тільки кліщів; акарофунгіциди – поряд з кліщами, захищають культурні рослини від грибних інфекцій.

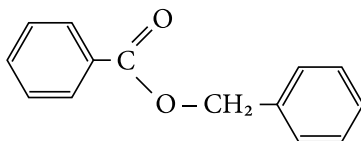
Види специфічних акарицидів:

- бензилати;
- гетероцикли з азотом;
- пропаргіти;
- тетразини;
- хіназоліни.

До складу акарицидних препаратів входять нервово-паралітичні речовини, при контактi з яким у кліщi виникає параліч кінцівок, і він падає з одягу. Акарицидні засоби від кліщів токсичні для людини, і тому наносити їх можна тільки на одяг, але не на відкриті ділянки тіла.

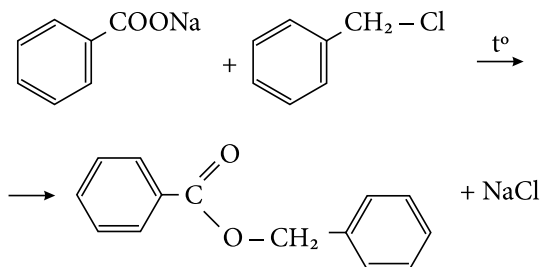
Для лікування корости застосовують бензилбензоат, який чинить токсичну дію на коростяних кліщів.

Бензилбензоат
Benzylis benzoas (PhEur), Benzyl Benzoate*



бензиловий естер бензойної кислоти

Одержання. Сухою естерифікацією натрію бензоату та бензилхлориду:



Властивості. Масляниста рідина без кольору, з легким ароматним запахом, гостра і пекуча на смак, несумісна з лугами та окисниками, практично нерозчинна у воді та гліцерині, погано розчиняється в пропіленгліколі, змішується з 96% - етанолом, ефіром, хлороформом, жирними кислотами та ефірними оліями. При охолодженні до температури -17°C перетворюється на

безбарвні кристали.

Механізм дії. В організмі розкладається шляхом гідролізу до бензойної кислоти та бензилового спирту. Останній у свою чергу перетворюється у гіпурову кислоту, яка виводиться з сечею.

Застосування. У фармації як розчинник для в/м ін'єкцій (у концентрації 0,01–46,0%) і пластифікатор для целюлози, нітроцелюлози та в складі нанокапсул.

У медичній практиці застосовується як протипедикульозна речовина, володіє акарицидною дією відносно різних видів кліщів. Для лікування корости призначається у вигляді 20% емульсії або мазі, 10% та 20% гелю, а дітям віком до 3 років — 10% суспензії.

Серед побічних реакцій слід відмітити подразнення шкіри та реакції гіперчутливості.

Пероральне застосування може призвести до небажаної стимуляції нервової системи та конвульсій.

Сірка для зовнішнього застосування (Sulfur ad usum externum) (ДФУ)

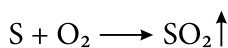
S

Отримання. Одержують шляхом ретельного розмелу очищеної сірки (Sulfur depuratum) на колоїдному млині. В результаті утворюється аморфний порошок блідо-жовтого кольору.

Властивості. Найдрібніший блідо-жовтий порошок без запаху. Нерозчинний у воді, розчинний в суміші натрію гідроксиду та етилового спирту, а також у жирних оліях при нагріванні. Розчинний при кип'ятінні у спиртовому розчині натрію гідроксиду.

Ідентифікація.

1. Горить синім полум'ям:



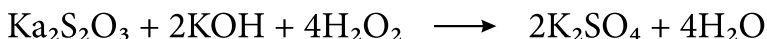
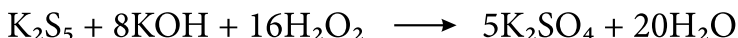
2. Розчин лікарської речовини в гарячому піридині в присутності натрію гідрокарбонату при кип'ятінні забарвлюється в блакитний або зелений колір.

Кількісне визначення. Зворотна алкаліметрія в присутності окисника, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1/2$. Паралельно проводять контрольний дослід.

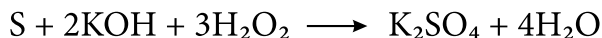
Лікарський засіб розчиняють у спиртовому титрованому розчині калію гідроксиду:



Спирт відганяють, до залишку додають воду і пергідроль:

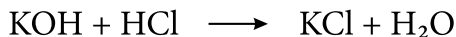


Сумарно:



надл.

Надлишок калію гідроксиду відтитрують кислотою:



В КТТ - зміна забарвлення Ind

Фармакологічні ефекти: чинить кератолітичну та протипаразитарну дію.

Зберігання. У закупореній тарі в сухому місці.

Застосування. Зовнішньо при лікуванні шкірних захворювань – псоріазу, сверблячки, себореї, корости - місцево у вигляді 5–10% мазей та присипок. Для застосування внутрішньо не призначають.

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

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. Фармакология – Cito! (Фармакология. Логика.): учебник для вузов / Под ред. С.М. Дроговоз. – Харьков: СИМ, 2007. – 236 с.

10. 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>.

11. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — Київ: МОРІОН, 2005. — 848 с.

Різак Г. В.

*Конспект лекцій з фармацевтичної хімії для студентів
IV курсу медичного факультету
спеціальності «фармація».*

Ч.2. Навчально-методичне видання.



Формат 60x84/16. Папір офс.
Гарнітура Minion Pro. Друк циф.
Ум. друк. арк. 9,9. Обл.-вид. арк. 4,12.
Тираж 300 прим. Замовлення № 36.

Видавництво «ФОП Сабов А.М.».
м. Ужгород, вул. Університетська, 21/220.
Тел./факс: (0312) 64-37-22
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4855 від 25.02.2015р.
Друк: ФОП Сабов А.М., тел.: 050-43-22-437