

Різак Г.В.

**КУРС ЛЕКЦІЙ З
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

КНИГА 2

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

Ужгород 2022

УДК 615.2/.3:543](075.8)

Р 49 Різак, Галина Вікторівна

Курс лекцій з фармацевтичної хімії : для студентів мед. ф-ту спец. "Фармація". Кн. 2 / Г. В. Різак. - Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2022.- 284 с.

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

**Немировському Олегу Анатолійовичу та
Іванову Петру Олександровичу**

Укладачка:

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

Рецензенти:

Торохтін Олександр Михайлович, професор,
доктор медичних наук

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

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

Для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація».

ISBN 978-617-7798-96-4

© Різак Галина Вікторівна

Зміст

Вступ.....	6
Лекція 1. Засоби, що впливають на аферентну нервову систему. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.....	8
1. Місцеві анестетики.....	9
2. В'язучі засоби (танін, вісмуту субцитрат, кора дуба, шавлія лікарська тощо).....	23
3. Обволікальні та адсорбівні засоби.....	26
4. Подразнювальні засоби.....	28
Лекція 2. Засоби, що впливають на еферентну нервову систему. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.....	33
1. Характеристика і класифікація.....	33
2. Холіноміметики.....	36
3. Антихолінестеразні засоби.....	41
4. Холіноблокатори.....	49
Лекція 3. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси. Кардіотонічні засоби. Антиаритмічні засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.....	51
1. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси.....	51
2. Кардіотонічні засоби.....	62
3. Антиаритмічні засоби.....	68
Лекція 4. Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.....	77
1. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин, периферичні вазодилатори.....	77

2. Антагоністи іонів кальцію.....	93
3. Активатори калієвих каналів.....	95
4. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.....	96
5. Ангіопротектори. Гіпотензивні та гіпертензивні засоби.....	97
6. Антиоксиданти.....	100

Лекція 5. Гіполіпідемічні засоби. Діуретичні засоби. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині 110

1. Гіполіпідемічні засоби.....	110
2. Діуретичні засоби.....	116
3. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові.....	122

Лекція 6. Антибіотики. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині 127

1. Антибіотики гетероциклічної структури. Інгібітори β -лактамаз	128
2. Антибіотики – тетрацикліни. Антибіотики –макроліди	138
3. Антибіотики аміноглікозидної структури, хлорамфеніколи, інші групи антибіотиків.....	146

Лекція 7. Протимікробні лікарські засоби. Сульфаніламіді. Похідні нафтиридину і хінолонкарбонових кислот. Похідні 8-оксихіноліну, хіноксаліну і нітрофурану. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині 157

1. Сульфаніламіді	158
2. Похідні нафтиридину і хінолонкарбонових кислот	175
3. Похідні хіноксаліну, 8-оксихіноліну	180

4. Похідні нітрофурану	184
Лекція 8. Протитуберкульозні засоби. Засоби для лікування онкологічних захворювань. Противірусні та протималярійні засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	192
1. Протитуберкульозні засоби	192
2. Засоби для лікування онкологічних захворювань	199
3. Противірусні засоби	211
4. Протималярійні засоби	216
Лекція 9. Протигрибкові лікарські засоби. Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій. Антигельмінтні засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	226
1. Протигрибкові лікарські засоби	226
2. Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій	233
3. Антигельмінтні засоби	236
Лекція 10. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Протипедикульозні та акарицидні засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	244
1. Антисептичні та дезінфекційні засоби	244
2. Протипедикульозні та акарицидні засоби	275

Вступ

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

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

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

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

У курсі лекцій представлені теми, що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою дисципліни для студентів.

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

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

Лекція 1

Засоби, що впливають на аферентну нервову систему. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Місцеві анестетики (тетракаїну гідрохлорид, прокаїн, бензокаїн, лідокаїну гідрохлорид, тримекаїн тощо).
2. В'яжучі засоби (танін, бісмуту нітрат основний, кора дуба, шавлія лікарська тощо).
3. Обволікальні та адсорбівні засоби (крохмаль, насіння льону, корінь алтеї лікарської, ентеросгель, активоване вугілля, альмагель, діосмектит).
4. Подразнювальні засоби (розчин амоніаку, препарати ментолу, гірчичники, перцевий пластир, олія терпентинова очищена та ін.). Місцева і рефлексорна дія.

Нервова система складається з двох відділів: центрального (головний і спинний мозок) і периферичного (чутливі, вегетативні і рухові нервові волокна). По чутливих (аферентних, доцентрових) нервах до головного і спинного мозку надходять імпульси, які несуть інформацію про стан організму та навколишнього середовища. По еферентних (відцентрових) нервах від центральної нервової системи надходять імпульси до м'язів і внутрішніх органів.

Лікарські препарати, які регулюють функції периферичного відділу нервової системи, поділяють на засоби, які діють переважно у ділянці закінчень *аферентних нервів*, та препарати, які впливають на *еферентну* іннервацію.

До речовин, які діють у ділянці чутливих (*аферентних*) нервових закінчень, належать місцевоанестезуючі, в'яжучі, обволакуючі, адсорбуючі і подразнюючі засоби.

Місцевоанестезуючі засоби - це речовини, які при нанесенні на периферичну нервову тканину мають здатність знижувати або повністю пригнічувати збудливість чутливих нервових закінчень та гальмувати проведення імпульсів по нервових во-

локнах: новокаїн (прокаїн), тримекаїн, анестезин (бензокаїн), дикаїн (тетракаїну гідрохлорид), лідокаїн (ксикаїн, ксилокаїн), артикаїн (ультракаїн), бумекаїну гідрохлорид (піромекаїн), бупівакаїну гідрохлорид (маркаїн). Лідокаїн та тримекаїн є похідними ароматичних амінів, а бензокаїн, прокаїн та дикаїн – похідні *p*-амінобензойної кислоти.

Речовини, що захищають чутливі нервові закінчення від зовнішніх подразнень:

В'язучі: неорганічного походження — бісмуту нітрат основний та солі важких металів (міді сульфат, цинку сульфат, срібла нітрат — у низьких концентраціях); органічного походження (танін, лист шавлії, кора дуба, квітки ромашки, трава звіробою, супліддя вільхи).

Обволікальні: слиз із крохмалю, насіння льону, вівса, відвар з кореня алтеї.

Адсорбувальні: вугілля активоване, ентеросгель.

Речовини, що подразнюють чутливі нервові закінчення: розчин аміаку, гірчичники, ментол.

1. Місцеві анестетики.

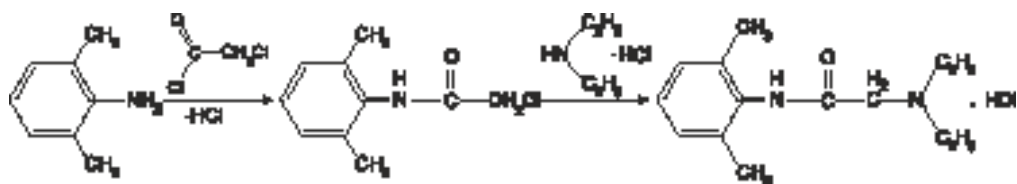
Ксикаїн (Xucainum)

Лідокаїну гідрохлорид (Lidocaini hydrochloridum)



Діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид

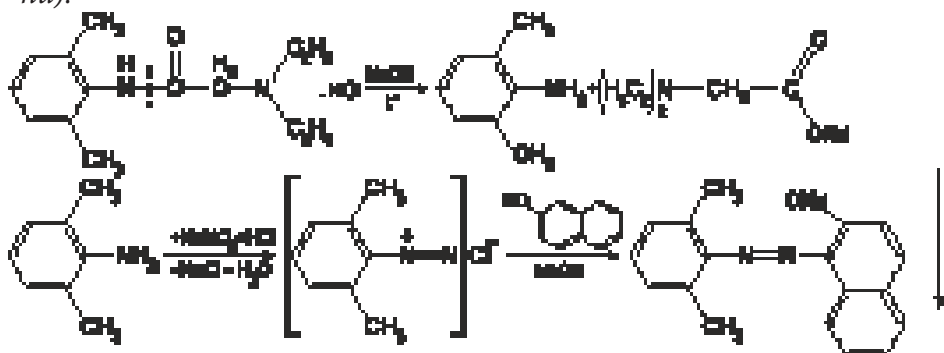
Одержання. 2,6-Диметиланілін ацилюють хлорангідридом хлороцтової кислоти в оцтовокислому середовищі, каталізатор – натрію ацетат. Потім отриманий 2,6-диметилхлорацетанілід кип'яють у бензолі з діетиламіну гідрохлоридом:



Властивості. Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок гіркокого смаку. Легкорозчинний у воді, етанолі та хлороформі, нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Лужний гідроліз субстанції з наступною ідентифікацією 2,6 – диметиланіліну. Утворення азобарвника (жовтогарячий або червоний кольори) при реакції діазотування з наступним азосполученням (наявність первинної ароматичної аміногрупи).



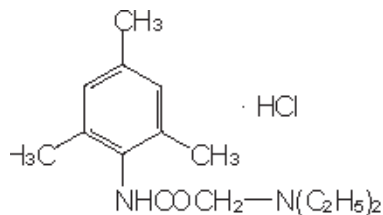
Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату, s = 1.
2. Аргентометрія, зворотне титрування, s = 1.
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, s = 1.
4. Нітритометрія після кислотного гідролізу, s = 1.

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

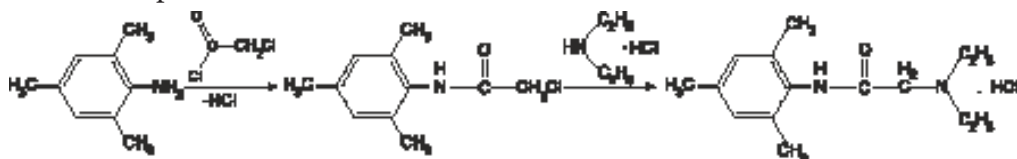
Застосування. Місцевий анестетик.

Тримекаїн (Trimecainum) Trimecaine hydrochloride*



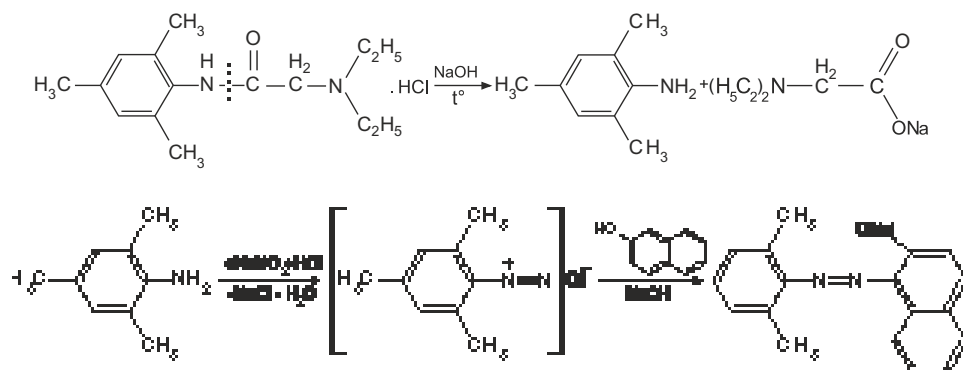
Діетиламіно-2,4,6-триметилацетаніліду гідрохлорид

Одержання аналогічне лідокаїну, а вихідною речовиною є 2,4,6-триметиланілін:



Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. При гідролізі лікарської речовини (кислотному або лужному) утворюється мезидин, який дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу:



Кількісні визначення.

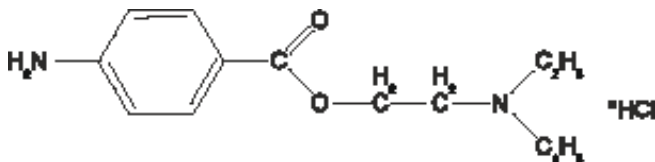
1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.
2. Аргентометрія, зворотне титрування $s = 1$.
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, $s = 1$.

4. Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, $s = 1$.

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

Застосування. Місцевий анестетик. За силою і тривалістю дії перевершує прокаїну гідрохлорид.

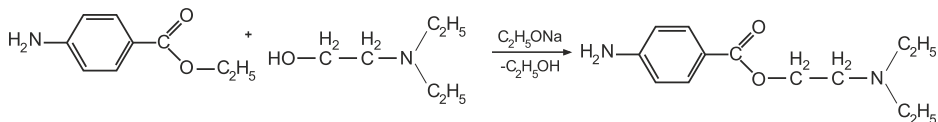
Прокаїну гідрохлорид (Procaini hydrochloridum) (ДФУ) Новокаїн (N) Novocainum (N)



β-Діетиламіноетил-4-амінобензоату гідрохлорид

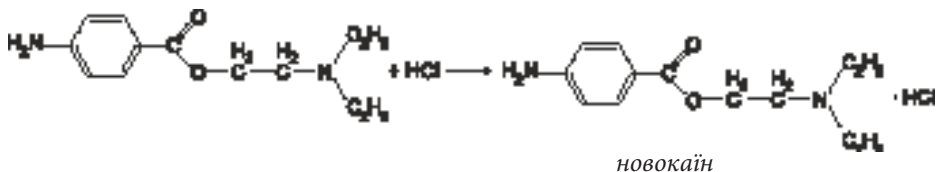
Одержання.

1. З анестезину реакцією алкоголізу з β-діетиламіноетанолом у присутності натрій алкоголяту:

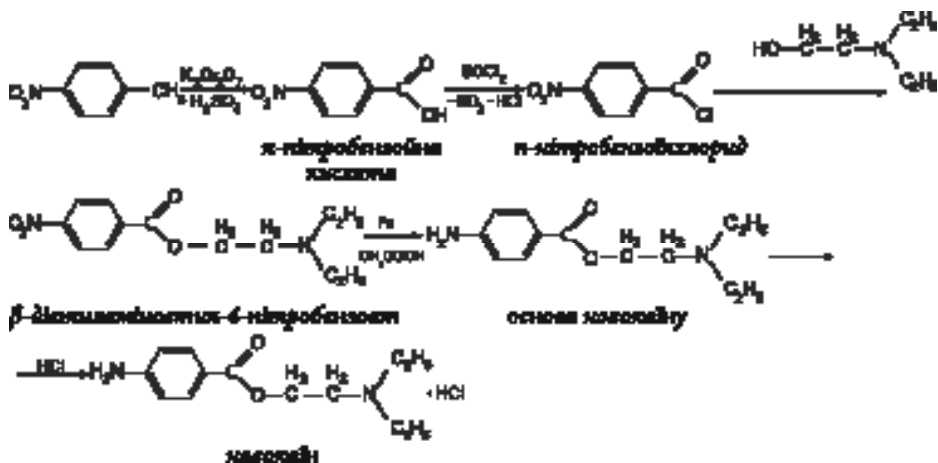


При взаємодії естерів зі спиртами відбувається переестерифікація – обмін спиртовими залишками.

Етанол C_2H_5OH , що утворився, легко відганяється, тому що його температура кипіння значно нижча за температуру кипіння β-діетиламіноетанолу. Одержану основу новокаїну переводять у сіль.



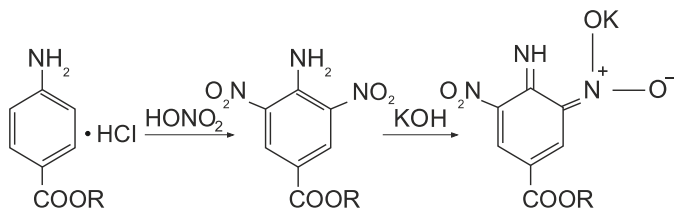
2. Прокаїну гідрохлорид синтезують за схемою із *n* – нітrotолуолу:



Ідентифікація (ДФУ).

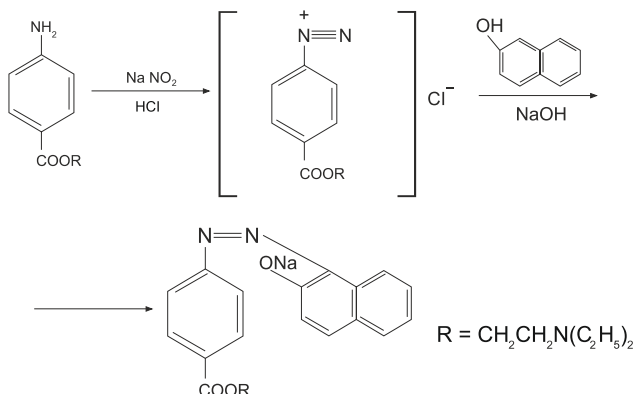
1. Взаємодія з кислотою нітратною концентрованою і спиртовим розчином калій гідроксиду (реакція на бензольне кільце).

До близько 5 мг субстанції додають 0,5 мл кислоти нітратної концентрованої (що димить) Р HNO_3 , випарюють досуха на водяному нагрівнику, охолоджують і залишок розчиняють у 5 мл ацетону Р. До одержаного розчину додають 1 мл 0,1 М розчину калій гідроксиду спиртовий KOH ; з'являється тільки коричнювато-червоне забарвлення.



2. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу (утворення азобарвника).

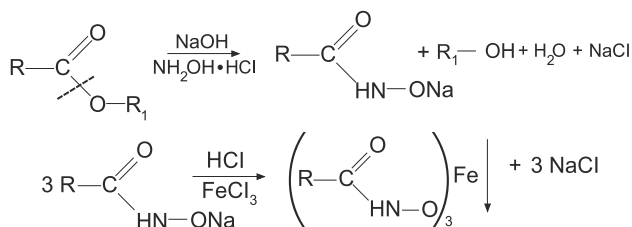
Декілька кристалів випробовуваної субстанції розчиняють в 2 мл води Р, підкислюють кислотою хлоридною Р HCl , додають 0,2 мл розчину натрій нітриту Р NaNO_2 і через 1–2 хв додають 1 мл лужного розчину β-нафтолу; з'являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, утворюється осад такого самого кольору.



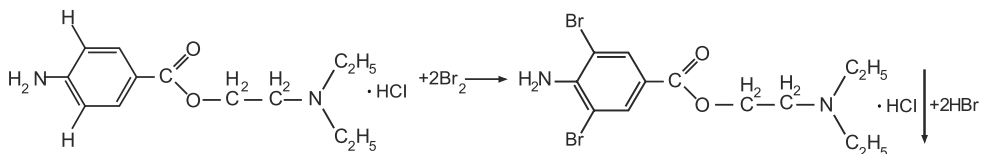
3. Субстанція дає реакцію на хлориди.

4. Нефармакопейні реакції: а) гідроксамова реакція (на естерну групу).

При лужному гідролізі естерів у присутності гідроксиламіну гідрохлориду $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ утворюються гідроксамові кислоти, які із солями важких металів (найчастіше солями Феруму(III)) утворюють забарвлені в червоний колір солі – гідроксамати:



б) реакція з бромною водою (на ароматичне кільце):



білий о.

Кількісні визначення. 1) нітритометрія; 2) алкаліметрія за зв'язаною кислотою хлоридною в присутності хлороформу; 3) аргентометрія за Фольгардом.

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

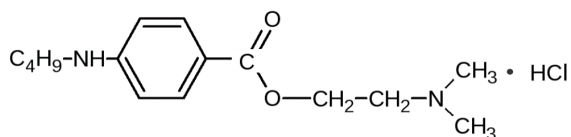
Застосування. Місцевоанестезуючий засіб.

За фізіологічною активністю прокаїну гідрохлорид (новокаїн) приблизно в 10 разів слабший за кокаїн, але приблизно в 10 разів менш токсичний останнього. Широко використовуюють його для анестезії. Наркоманії не спричиняє.

Крім місцевоанестезуючої дії при всмоктуванні і безпосередньому введенні в кров виявляє загальний вплив на організм: зменшує утворення ацетилхоліну і знижує збудливість периферичних холінореактивних систем; виявляє блокуючий вплив на вегетативні ганглії; зменшує спазми гладкої мускулатури; знижує збудливість серцевого м'яза і моторних зон кори головного мозку.

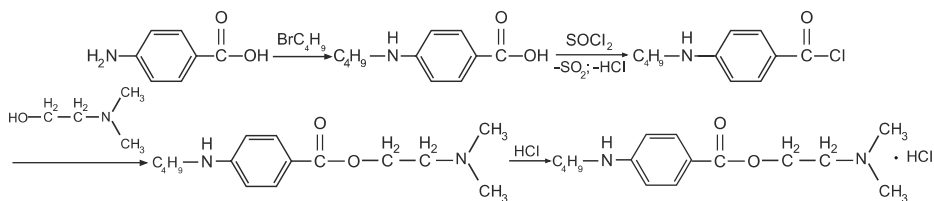
В організмі швидко гідролізує з утворенням інших біологічно активних речовин – *n*-амінобензойної кислоти (ПАБК, вітамін Н, складова частина молекули фолієвої кислоти) і діетиламінотанолу (помірні судинорозширювальні властивості). Тому прокаїн є конкурентом сульфамідів. Застосовується також для блокад.

Тетракаїну гідрохлорид (Tetracaini hydrochloridum) (ДФУ) Дикаїн (Dicainum)



β-диметиламіноетилового естеру *n*-бутиламінобензойної кислоти гідрохлорид

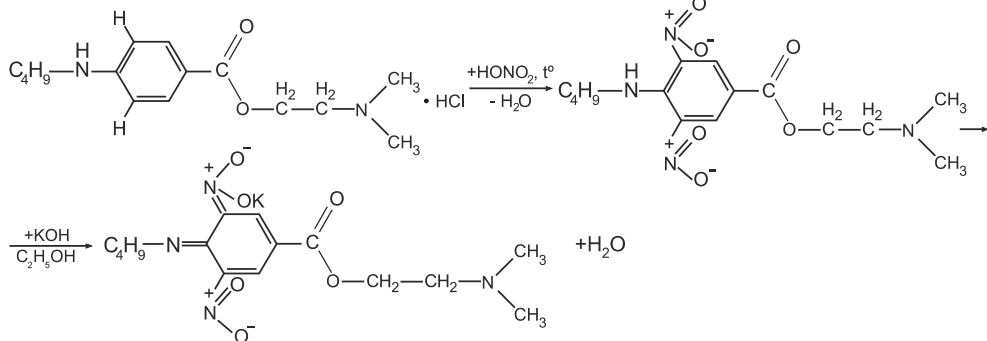
Одержання. Дикаїн одержують за такою схемою: *n*-амінобензойну кислоту нагрівають у лужному середовищі з *n*-бутилбромідом і одержану *n*-бутиламінобензойну кислоту взаємодією з тіонілхлоридом SOCl₂ перетворюють у хлорангідрид, який конденсують з β-диметиламіноетанолом. Одержаний тетракаїн з кислотою хлористоводневою утворює тетракаїну гідрохлорид.



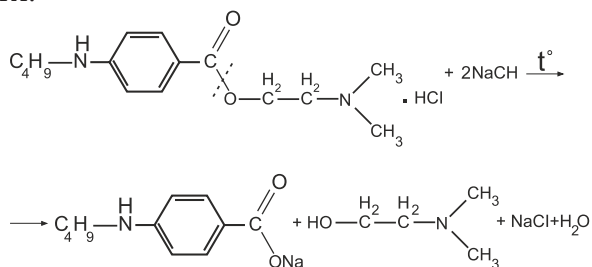
Ідентифікація.

1. Нітрування дикаїну з наступним утворенням калієвої солі ацинітроформи *o*-хіноїдної структури.

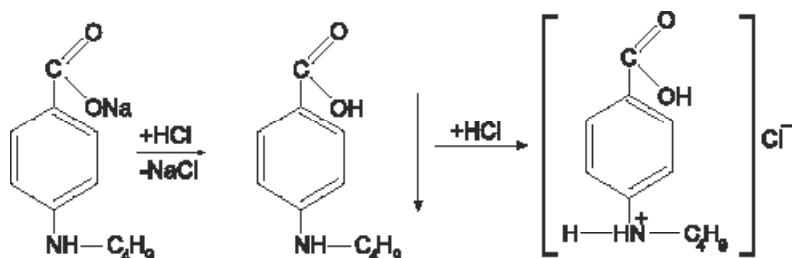
Для цього кілька кристалів субстанції поміщають у фарфорову чашку, змочують **2-3 краплями** кислоти нітратної концентрованої HNO_3 і випарюють на водяному нагрівнику досуха. До охолодженого залишку додають кілька крапель 0,05 % спиртового розчину калій гідроксиду KOH ; з'являється криваво-червоне забарвлення (реакція на бензольне кільце).



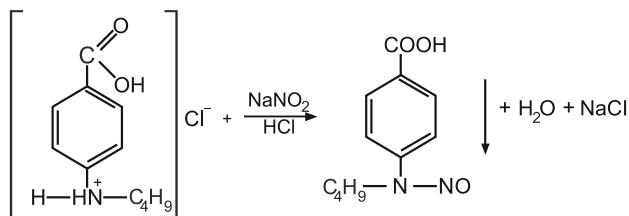
2. При додаванні натрій гідроксиду NaOH до водного розчину субстанції випадає осад дикаїн-основи, який при кип'ятінні розчиняється з утворенням натрієвої солі *n*-бутиламінобензойної кислоти:



3. Взаємодія продукту гідролізу з хлоридною кислотою. При підкисленні продукту гідролізу хлоридною кислотою HCl випадає білий осад *n*-бутиламінобензойної кислоти, який розчиняється в надлишку HCl:



4. Утворення нітрозопохідного (реакція на вторинну ароматичну аміногрупу). При дії *натрій нітрит* NaNO₂ у середовищі кислоти *хлоридної розведеної* HCl на *n*-бутиламінобензойну кислоту випадає осад *N*-нітрозопохідної цієї кислоти:



Кількісні визначення.

1. Нітритометрія із зовнішнім або внутрішнім індикатором, $s = 1$.

2. Алкаліметрія за звязаною кислотою хлоридною, в присутності хлороформу, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$.

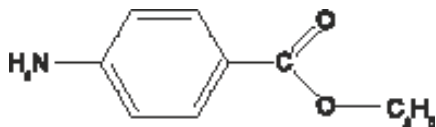
3. Аргентометрія за Фольгардом, $s = 1$.

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

Застосування. Сильний місцевоанестезуючий засіб, тільки для поверхневої анестезії.

За фізіологічною дією тетракаїну гідрохлорид (дикаїн) близький до кокаїну і новокаїну, однак за активністю перевершує їх, але значно токсичніший (в 2 рази за кокаїн і у 10 разів – новокаїн). Тому препарат застосовують з обережністю і тільки для поверхневої анестезії – в основному при операціях в офтальмологічній (очній) практиці.

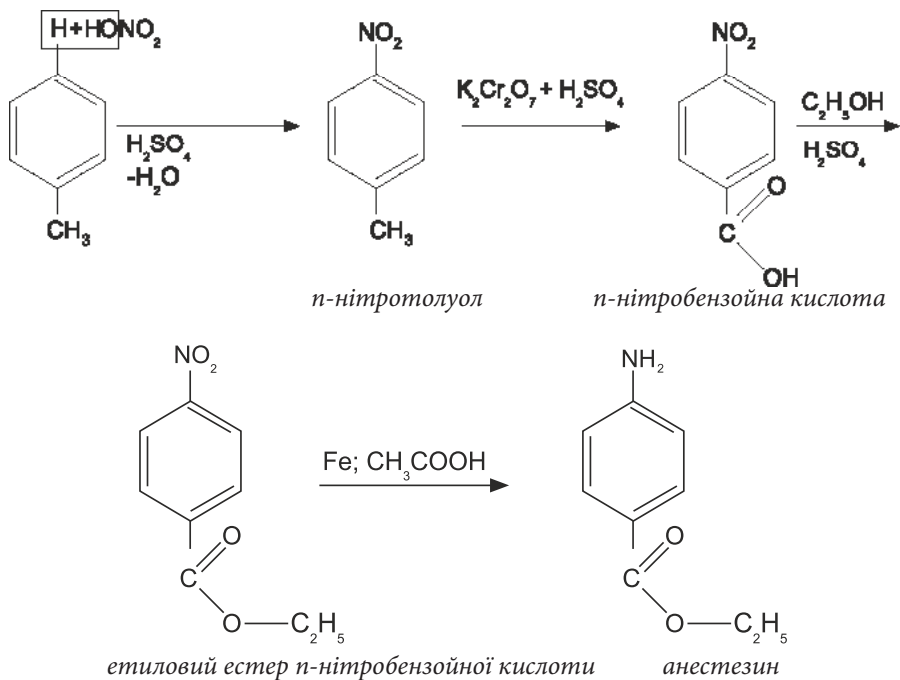
Бензокаїн* (Benzocaine)
Анестезин (Anaesthesinum) (ДФУ)
Aethylis aminobenzoas*



*Етиловий естер *p*-амінобензойної кислоти*

Одержання.

Вихідною сировиною є толуол $C_6H_5CH_3$, який **нітрують** сумішшю нітратної HNO_3 і сульфатної H_2SO_4 кислот; потім **окиснюють** метильну групу $-CH_3$ до карбоксильної $-COOH$ хромовою сумішшю (розчин калій дихромату $K_2Cr_2O_7$ у концентрованій сульфатній кислоті H_2SO_4); **естерифікують** етанолом C_2H_5OH і **відновлюють** нітрогрупу $-NO_2$ до аміногрупи $-NH_2$ залізом у присутності ацетатної кислоти CH_3COOH .



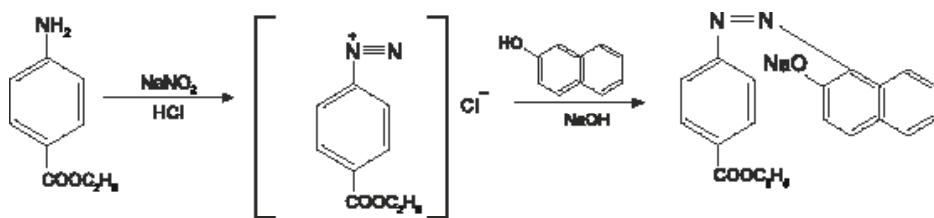
Одержаний продукт очищують перекристалізацією з розведеного спирту з активованим вугіллям і натрій гідрогенсульфітом NaHSO_3 , щоб знебарвити розчинні забарвлені домішки шляхом відновлення.

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Викликає на язичі почуття заніміння. Дуже мало розчинний у воді, легкокорозчинний у спирті, ефірі, хлороформі, важкорозчинний у жирних оліях і кислоті хлористоводневій розведеній.

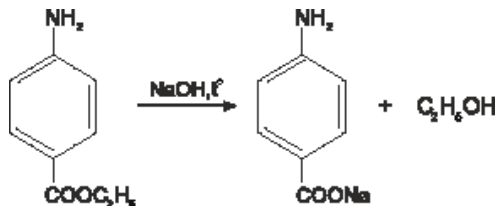
Ідентифікація.

1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу (ДФУ) (діазотування з наступним азосполученням)

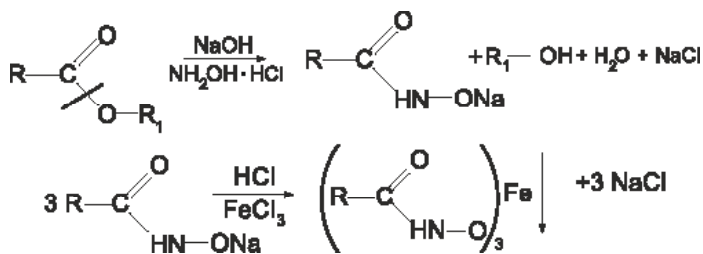
Декілька кристалів випробовуваної субстанції розчиняють в 2 мл води Р, підкислюють кислотою хлоридною HCl , додають 0,2 мл розчину натрій нітриту NaNO_2 і через 1–2 хв додають 1 мл лужного розчину β -нафтолу; з'являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, утворюється осад такого самого кольору:



2. У результаті лужного гідролізу утворюється етанол, який можна виявити за йодоформною пробою:



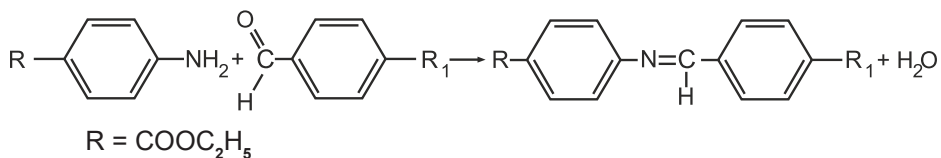
Нефармакопейні реакції. 1. Гідроксамова реакція (на естерну групу)



При лужному гідролізі естерів у присутності *гідроксиламіну гідрохлориду* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ утворюються *гідроксамові кислоти*, які із солями важких металів (найчастіше солями Феруму(III)) утворюють забарвлені в червоний колір солі – *гідроксамати*.

2. Лігнінова проба (на первинну ароматичну аміногрупу, проводять реакцію на газетному папері).

На шматок газетного паперу наносять декілька кристалів субстанції і змочують розчином хлоридної кислоти HCl ; з'являється жовта пляма, яка згодом набуває оранжевого забарвлення.



Хімізм процесу можна зобразити так. Газетний папір містить лігнін, у якому є ароматичні альдегіди. При взаємодії з ароматичними амінами утворюються азометинові барвники (основи Шиффа) оранжевого кольору.

Група $-\text{N}=\text{CH}-$ називається азометиною групою; вона міститься в молекулах багатьох препаратів (нітрофуранового ряду – нітрофурал (фурацилін), нітрофурантоїн (фурадонін), фуразолідон; фтивазиду та ін.) і зумовлює жовте або оранжеве забарвлення субстанцій.

Кількісні визначення.

1. Нітритометрія, пряме титрування, $s=1$.

Близько 0,2 г препарату (точно наважка) розчиняють в 10 мл води Р і 10 мл кислоти хлоридної розведеної Р HCl .

Додають води Р до загального об'єму 80 мл, додають 1 г ка-

лій броміду KBr і при постійному перемішуванні титрують 0,1 М розчином натрій нітриту NaNO_2 , додаючи його спочатку зі швидкістю 2 мл/хв, а наприкінці титрування (за 0,5 мл до точки еквівалентності) по 0,05 мл через хвилину.

Титрування проводять при температурі не вище 18–20 °С, а у деяких випадках потрібне охолодження до 0–10 °С.

Точку еквівалентності визначають трьома методами:

а) за допомогою внутрішніх індикаторів:

– тропеоліну 00 – до жовтого забарвлення;

– суміші тропеоліну 00 і метиленового синього – перехід червоно-фіолетового забарвлення до блакитного;

– нейтрального червоного – до синього забарвлення;

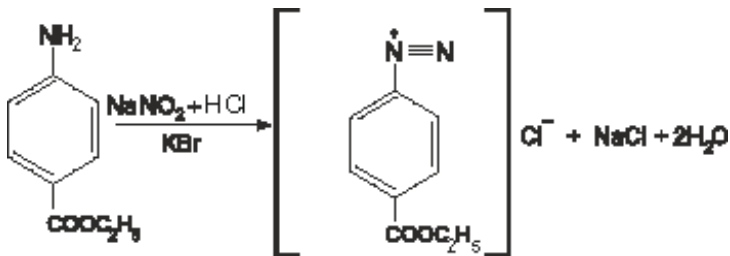
б) за допомогою зовнішніх індикаторів:

– йодкрохмального (йодидкрохмального) паперу (фільтрувальний папір, просочений розчином калій йодиду KI і крохмалю) – до синього забарвлення ;

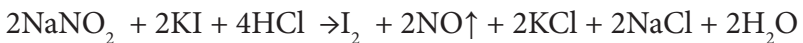
в) потенціометрично.

Паралельно проводять контрольний дослід.

В основі визначення лежить діазотування вільної ароматичної аміногрупи:



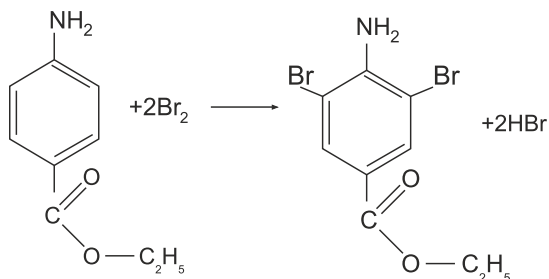
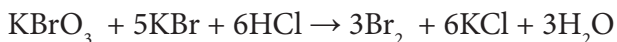
Надлишкова крапля титранта натрій нітриту NaNO_2 реагує з калій йодидом KI йодкрохмального паперу в середовищі кислоти хлоридної HCl з утворенням йоду I_2 і тому йодкрохмальний папір набуває синього забарвлення.



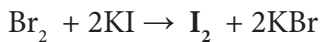
2. Нефармакопейний метод. Броматометрія, зворотне титрування, з йодометричним закінченням, $s=3/2$.

До певного об'єму досліджуваного розчину субстанції в кол-

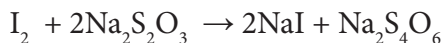
бі з притертим скляним корком додають надлишок стандартного розчину бромід-бромату (розчин *калій бромату* KBrO_3 і *калій броміду* KBr), *кислоти хлоридної* HCl , закривають корком, витримують протягом 30 хв, періодично перемішуючи і залишають на 15 хв.



У реакційну суміш додають кристалічний *калій йодид* KI . Не прореагований бром Br_2 реагує з *калій йодидом* KI з утворенням *йоду* I_2 :

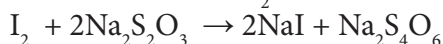
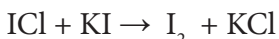
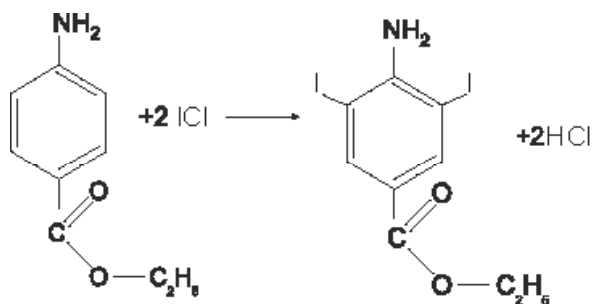


Йод I_2 , що виділився, титрують *стандартним розчином натрій тіосульфату* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ у присутності *крохмалю* до зникнення *синього забарвлення* (додають крохмаль під кінець титрування):



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

До певного об'єму досліджуваного розчину додають надлишок *стандартного розчину йодомонохлориду* ICl , який реагує з *анестезином* відповідно до рівняння (йодування йде в *орто-положення* від H_2N -групи). У реакційну суміш додають кристалічний *калій йодид* KI . Не прореагований йодомонохлорид ICl реагує з *калій йодидом* KI з утворенням *йоду* I_2 , який титрують *стандартним розчином натрій тіосульфату* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (індикатор – *крохмаль*).



Паралельно проводять *контрольний дослід*.

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

Застосування. Місцевоанестезуючий засіб.

Застосовують у вигляді 5–10 % мазі або присипки для знеболювання ран і виразок, при свербінні шкіри, а також 5–20 % олійних розчинів для анестезії слизових оболонок. Орально приймають по 0,25–0,3 г у порошках і таблетках при спазмах і болях у шлунку.

2. В'яжучі засоби (танін, вісмуту субцитрат, кора дуба, шавлія лікарська тощо).

В'яжучі — це такі засоби, які ущільнюють поверхневий шар слизових оболонок і шкіри, утворюючи плівку, що захищає від подразнень чутливі нервові закінчення. Вони проявляють:

болезаспокійливу дію (зменшення болю при запальних процесах);

протизапальну дію (звуження судини, зниження їхньої проникності, зменшення проявів ексудативного процесу);

зниження секреції травних залоз.

До в'яжучих належать препарати органічного (рослинного) походження (танін, кора дуба, трава звіробою, ягоди чорниці) і неорганічного (вісмуту нітрат основний, дерматол).

Танін (Taninum)

Властивості. Аморфний порошок світло-жовтого або буровато-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, терпкий на смак. Легкорозчинний у воді та спирті, дуже мало розчинний в ефірі, хлороформі й бензолі. Водні розчини мають кислу реакцію.

Ідентифікація.

1. Водний розчин таніну з рівним об'ємом кислоти сульфатної розведеної утворює об'ємний жовтуватий осад.

2. Розчин таніну з розчином феруму (III) хлориду дає чорне з синім відтінком забарвлення, що зникає від додавання кислоти сульфатної розведеної.

Випробування на чистоту. Домішки камеді, декстрину, цукру й солей визначають, додаючи до розчину таніну спирт, а потім ефір. Розчин має залишатися прозорим.

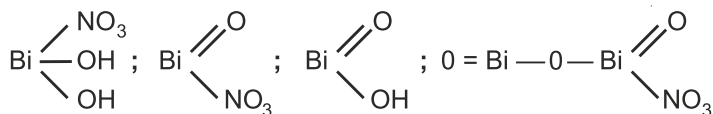
Зберігання. У закупореній тарі, в сухому місці.

Застосування. В'яжучий і протизапальний засіб; для полоскання або для змащування при опіках.

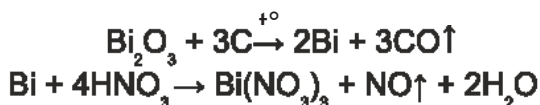
Оскільки танін із солями алкалоїдів і важкими металами утворює нерозчинні сполуки, його використовують як протиотруту при отруєннях цими речовинами (промивання шлунка 0,5 %-ним водним розчином).

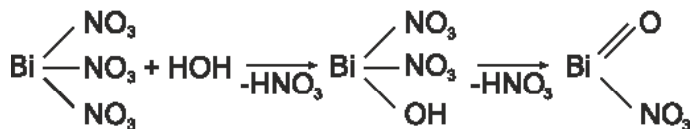
Бісмуту нітрат основний (Bismuthi subnitratis)

Хімічний склад бісмуту нітрату основного непостійний. Це суміш:



Отримання.





Властивості. Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок; практично нерозчинний у воді, спирті, розчинний у розчинах кислот хлористоводневої та нітратної.

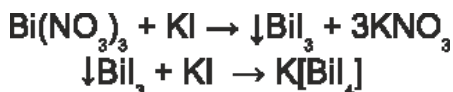
Змочений у воді порошок забарвлює синій лакмусовий папір у червоний колір (pH < 7).

Ідентифікація.

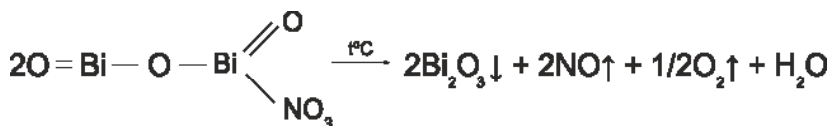
Реакції на бісмут (ДФУ).

Реакція з калію йодидом :

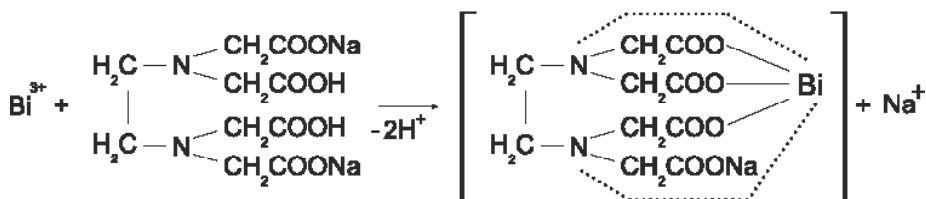
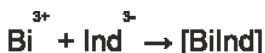
Утворюється чорний осад , розчинний в надлишку реактиву.



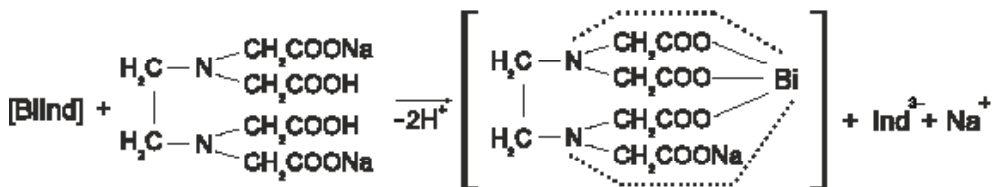
3. При прожаренні субстанції утворюються жовто-бурі пари і залишок яскраво-жовтого кольору.



Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування s=1 у перерахунку на бісмут. В присутності індикатора ксиленолового оранжевого. Титрант - 0,1 М розчин натрію едетату. Точну наважку субстанції розчиняють в кислоті нітратній та титрують натрію едетатом.



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



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

Застосування. В'яжучий, антисептичний засіб.

3. Обволікальні та адсорбівні засоби.

Обволікальні та адсорбівні засоби (крохмаль, насіння льону, корінь алтеї лікарської, ентеросгель, активоване вугілля, альмагель, діосмектит). Обволікальні засоби — це індиферентні речовини рослинного походження, які здатні утворювати у воді клейкі рідини — слизи, що вкривають захисною плівкою слизові оболонки або шкіру та захищають їх від подразнень.

Призначають обволікальні засоби:

- при запальних та виразкових процесах на слизовій оболонці травного каналу;

- при отруєннях кислотами, основами тощо;

- для зменшення подразнювальної дії лікарських препаратів.

До обволікальних засобів належать: крохмаль, насіння льону, кореневища та коріння алтеї лікарської, а також продукти — молоко, ячний білок, відвари з вівсяної крупи.

Вугілля активоване (Carbo activatus) (ДФУ)

Отримання. Отримують піролізом деревини листяних порід без доступу повітря. Для збільшення адсорбційної здатності вугілля обробляють перегрітою парою при 800 °С. При цьому видаляються смолисті речовини. Потім проводять обробку вугілля розчинами цинку хлориду, магнію хлориду, натрію гід-

роксиду або кислоти фосфорної з подальшим нагріванням до 300–400°C. При цьому додані речовини розкладаються і відга-
няються, розпушуючи вугілля і збільшуючи поверхню пор. Далі
вугілля ретельно промивають водою для очищення від домішок
і висушують. У лікарському засобі є мікропори – видимі в мі-
кроскоп $d = 10^{-1}$ до 10^{-3} см; ультрапори – невидимі в мікроскоп
 $d = 9,2 \cdot 10^{-7}$ см.

Ультрапори відіграють головну роль в адсорбційних проце-
сах. Загальна їх поверхня в 1 г активованого вугілля становить
понад 1000 м².

Випробування на чистоту. Оскільки лікарський засіб за-
стосовується у великих дозах, АНД приділяє велику увагу чи-
стоті вугілля *активованого*. Регламентується вміст домішок
хлоридів, сульфатів, важких металів, феруму, арсену. Не повин-
но бути сульфідів, ціанідів.

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

Зберігання. У закупореній тарі, в сухому місці.

Застосування. При диспепсії, харчових інтоксикаціях, отру-
єнні алкалоїдами, солями важких металів як адсорбційний засіб.

Крохмаль — адсорбувальний засіб у формі присипок і обво-
лікальний — у вигляді слизу.

Показання до застосування: призначають для зовнішнього
застосування у формі присипки і пасти для лікування дерма-
титу; всередину — у вигляді слизу для лікування виразок, за-
пальних процесів у травному каналі; при отруєнні кислотами,
лугами та солями важких металів; у формі мікстури — для
зниження подразнювальної дії деяких ліків та уповільнення їх
всмоктування.

Насіння льону чинить обволікальну, послаблювальну дію.
Призначають для зовнішнього застосування у вигляді слизу
при гострих запальних процесах (абсцес, фурункул, лімфаденіт,
міозит, синовіт, буреїт, артрит та ін.); всередину — при гастриті,
виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки.

Протипоказання: активні форми туберкульозу; за наявності
ранової поверхні та при кровотечі не можна робити припарки

з насіння льону.

Корінь алтеї лікарської містить слизові та пектинові речовини, крохмаль тощо. Призначають у формі настою та мікстури. Виявляє обволікальну і протизапальну дію.

Показання до застосування: всередину по 1 столовій ложці настою або мікстури через кожні 2 год або 4-6 разів на день після їжі при гострому ларингіті, фарингіті, трахеїті, гострому та хронічному бронхіті, бронхопневмонії, катарі верхніх дихальних шляхів, кашлюку.

4. Подразнювальні засоби.

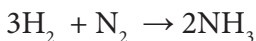
До подразнювальних засобів належать:

розчин амоніаку, препарати ментолу, гірчичники, перцевий пластир та ін.

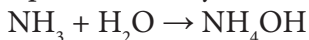
Амоніаку розчин концентрований (*Ammoniae solutio concentrata*) (ДФУ)



Отримання. Амоніак NH_3 отримують взаємодією азоту з воднем при підвищених температурі й тиску в присутності каталізатора:



Отриманий амоніак розчиняють у воді:



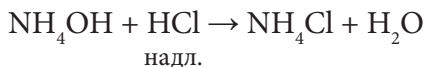
Властивості. Прозора безбарвна рідина з дуже лужною реакцією середовища. Змішується з водою і 96 %-ним етанолом.

Ідентифікація.

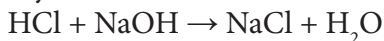
1. Відносна густина має бути від 0,892 до 0,910.
2. Субстанція має сильнолужну реакцію.
3. Субстанція дає характерні реакції на *солі амонію*.
4. При піднесенні до лікарського засобу скляної палички, змоченої розчином кислоти хлористоводневої, утворюється білий дим:



Кількісне визначення. Ацидиметрія, зворотне титрування, індикатор-метиловий червоний, $s=1$:



Надлишок кислоти хлористоводневої відтитровують розчином натрію гідроксиду:

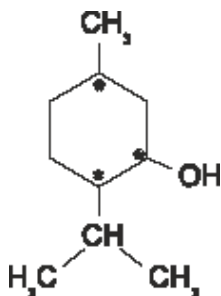


В КТТ-зміна забарвлення індикатора.

Зберігання. У закупореній тарі при температурі не вище 20°C.

Застосування. 10% розчин аміаку застосовують як засіб швидкої допомоги для збудження дихання та виведення хворого зі стану непритомності.

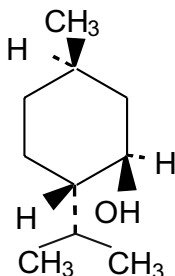
Ментол рацемічний (*Mentholum racemicum*) (ДФУ)



Це суміш рівних частин (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-5-метил-2-(1-метилетил)-циклогексанолу.

Молекула ментолу містить 3 асиметричних атоми карбону, тобто існує $2^3 = 8$ оптично активних ізомерів і 4 рацемати.

Левоментол (*Levomentholum*) (ДФУ)



(1*R*,2*S*,5*R*)-5-метил-2-(1-метилетил)циклогексанол

Левоментол (ментол) зустрічається в ефірній олії перцевої м'яти у вільному стані і частково у вигляді естеру оцтової кислоти.

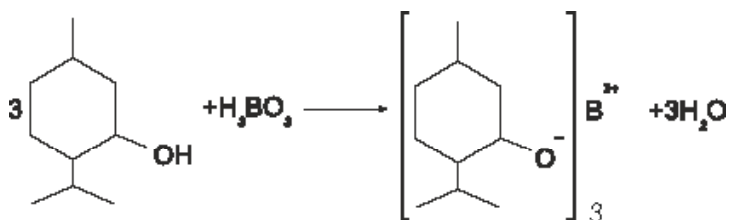
Вміст ментолу в ефірній олії залежить від сорту м'яти й місця та умов її зростання.

Одержання.

Існує кілька методів виділення ментолу з ефірної м'ятної олії:

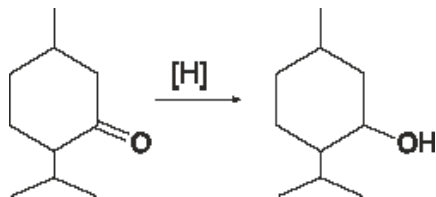
а) метод виморожування застосовується для ефірної олії з вмістом ментолу до 80 %. При фракційній перегонці м'ятної олії виділяють фракцію, яка кипить при 208–212 °С, при охолодженні її до –20 °С виділяються кристали ментолу;

б) боратний метод використовують для сортів м'ятної олії, де вміст ментолу становить 50–60 %. Ефірну олію нагрівають з кислотою борною під зниженим тиском:



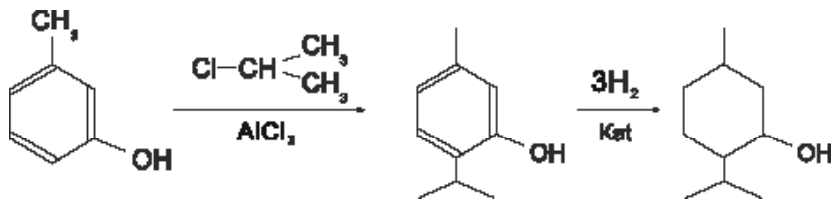
Отриманий ментилевий естер борної кислоти має високу температуру кипіння, що дозволяє відділити його від інших компонентів м'ятної олії. Потім при перегонці естеру з водяною парою в результаті гідролізу одержують ментол.

Синтезувати ментол (рацемат) можна відновленням ментону, який міститься в м'ятній олії:



У промисловості ментол (рацемат) отримують при взаємодії м-крезолу з ізопропілхлоридом з подальшим гідруванням ти-

молу під тиском у присутності каталізаторів:

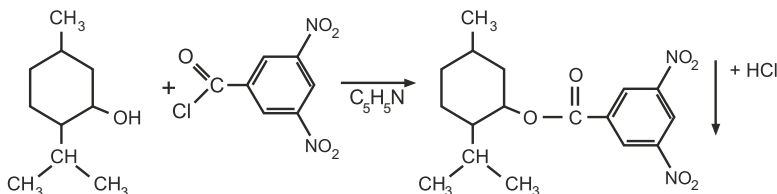


Властивості. Кристалічний порошок, сипкий або у вигляді агломератів; призматичні або голчасті безбарвні блискучі кристали з сильним запахом перцевої м'яти і смаком, що холодить. Леткий при кімнатній температурі (плавиться при температурі близько $34\text{ }^\circ\text{C}$), переганяється з водяною парою. Практично нерозчинний у воді, дуже легко розчинний у 96 %-ному етанолі, ефірі і петролейному ефірі, легкорозчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі, дуже мало розчинний у гліцерині. З камфорою, тимолом, фенолом, резорцином, хлоралгідратом утворює евтектичні суміші.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: питоме оптичне обертання, тонкошарова і газова хроматографія.

2. За реакцією утворення естеру з динітробензоїлхлоридом у присутності безводного піридину, який ідентифікують за температурою плавлення:

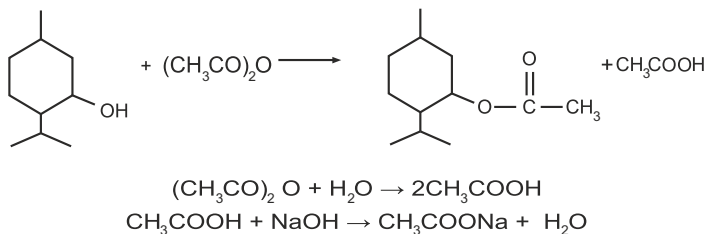


3. Нефармакопейна реакція. При дії розчину ваніліну в кислоті сульфатній концентрованій спостерігається жовте забарвлення, яке при додаванні води переходить у малиново-червоне.

Кількісне визначення. ДФУ не вимагає проведення кількісного визначення субстанції.

Кількісний вміст ментолу можна визначити методом ацетилювання, зворотного титрування.

Лікарський засіб ацетилюють оцтовим ангідридом у середовищі безводного піридину (при нагріванні зі зворотним холодильником). Надлишок оцтового ангідриду розкладають водою до оцтової кислоти і титрують суму кислоти розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s=1$:



В КТТ-зміна забарвлення індикатора.

Зберігання. У закупореній тарі, у прохолодному місці.

Застосування. Зовнішньо як знеболювальний, слабкий антисептичний засіб при невралгіях, міалгіях, сверблячих дерматозах, мігрені, запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів; внутрішньо як заспокійливий, рефлекторний судинорозширювальний засіб при легких формах стенокардії.

Лекція 2

Засоби, що впливають на еферентну нервову систему. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Характеристика і класифікація.
2. Холіноміметики.
3. Антихолінестеразні засоби.
4. Холіноблокатори.

1. Характеристика і класифікація.

Лікарські препарати, які регулюють функції периферичного відділу нервової системи, поділяють на засоби, які діють переважно у ділянці закінчень аферентних нервів, та препарати, які впливають на еферентну іннервацію.

Усі еферентні (відцентрові) нервові волокна поділяються на такі, що іннервують скелетні м'язи, і такі, що регулюють функції внутрішніх органів. Перші мають назву соматичних, другі - вегетативних нервів.

Класифікація лікарських засобів, які впливають на еферентну іннервацію.

Холінорецептори (спеціальні утворення на постсинаптичній мембрані) неоднаково чутливі до хімічних речовин. Розрізняють мускариночутливі, або М-холінорецептори, що чутливі до мускарину (алкалоїд грибів мухоморів), та нікотиночутливі, або Н-холінорецептори, що чутливі до нікотину (алкалоїд тютюну).

М-холінорецептори розташовані в постгангліонарній мембрані клітин ефекторних органів, на закінченнях холінергічних нервів, у ЦНС, екзокринних залозах.

Н-холінорецептори розташовані в гангліях (симпатичних і парасимпатичних), у мозковій речовині надниркових залоз, каротидних синусах, на закінченнях соматичних нервів і в ЦНС.

**Класифікація препаратів, що впливають
на холінергічні синапси**

Засоби, що стимулюють холінорецептори	Засоби, що блокують холінорецептори
<i>М-холіноміметики:</i> пілокарпіну гідрохлорид, ацеклідін	<i>М-холіноблокатори</i> (атропіно-подібні): атропіну сульфат, препарати красавки (беладони), скополаміну гідробромід, платифіліну гідротартрат, метацин, гастроцепін, тропікамід, іпратропію бромід (атровент), тровентол

М-холіноміметичні засоби — це лікарські препарати, які стимулюють мускариночутливі рецептори. Дія М-холіноміметичних засобів подібна до такої, яка виникає при збудженні парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

<i>Н-холіноміметики:</i> цититон, лобеліну гідрохлорид	<i>Н-холіноблокатори:</i> <i>Гангліоблокатори:</i> бензогексоній, пентамін, гігроній, пірилен, димеколін.
<i>Антихолінестеразні засоби:</i> прозерин (неостигміну метилсульфат), галантаміну гідробромід (нівалін), фізостигміну саліцилат, армін	<i>Міорелаксанти:</i> тубокурарину хлорид, ардуан (піпекуронію бромід), панкуронію бромід (павулон) диплацин, дитилін, меліктин

Н-холіноміметичні засоби — це лікарські препарати, що стимулюють нікотиночутливі холінорецептори подібно до нікотину.

Антихолінестеразні засоби — знижують активність ферменту ацетилхолінестерази і сприяють накопиченню в холінергічних синапсах ацетилхоліну, який стимулює М- і Н-хо-

лінорецептори. Під впливом препаратів підвищуються тонус і скоротлива активність гладких (непосмугованих) м'язів (циркулярні м'язи райдужки, м'язи бронхів, травного каналу, жовчовивідних шляхів тощо), розвивається брадикардія, функція серця та артеріальний тиск знижуються, підсилюється секреція залоз, а також виявляються нікотиноподібні ефекти: покращується передача збудження на скелетні м'язи та у вегетативних гангліях.

М-холіноблокатори — це засоби, що блокують М-холінорецептори і перешкоджають взаємодії з ними. **Атропін** — алкалоїд, що міститься в беладоні (*Atropa Belladonna*), **блекоті** (*Hyoscyamus niger*), **дурмані** (*Datura stramonium*).

У медичній практиці застосовують атропіну сульфат. Для нього характерні всі ефекти М-холіноблокаторів, крім того, він проникає через ГЕБ і чинить складний вплив на ЦНС.

Н-холіноблокатори — це речовини, що блокують нікотиночутливі холінорецептори. До них належать гангліоблокатори та міорелаксанти периферичної дії (курареподібні засоби).

Гангліоблокатори — це засоби, що блокують передачу збудження у вегетативних гангліях (парасимпатичних і симпатичних), а також Н-холінорецептори клітин мозкової речовини надниркових залоз. Унаслідок цього розширюються периферичні судини і покращується кровообіг, розширюються кровеносні судини (артеріальні і венозні) і знижується артеріальний тиск, погіршуються секреторна і моторна функції шлунка і кишок.

Міорелаксанти — це лікарські речовини, що блокують Н-холінорецептори скелетних м'язів і переривають нерво-м'язову передачу. Під їхнім впливом знижується тонус м'язів і настає їх розслаблення (релаксація) у певній послідовності. В першу чергу блокуються нерво-м'язові синапси м'язів обличчя та шиї, потім — кінцівок і тулуба; в останню чергу паралізується діафрагма, що супроводжується зупинкою дихання.

Антидеполяризувальні міорелаксанти:

Тубокурарину хлорид

Пінекуроній (ардуан)

Меліктин

Панкуроній (павулон)

Векуроній (норкурон)

Атракурій

Депольяризувальні міорелаксанти

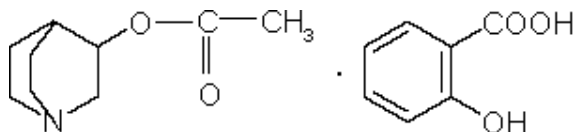
Суксаметонію йодид (дитилін, лістенон)

Антидеполяризувальні препарати — блокують Н-холінорецептори і перешкоджають депольяризувальному впливу ацетилхоліну.

Дитилін (лістенон) — застосовують при інтубації трахеї, під час ендоскопічних процедур, нетривалих операцій. Препарат спричинює сильне, але нетривале (8-10 хв) розслаблення м'язів. Застосовують його після переведення пацієнта на штучну вентиляцію легень.

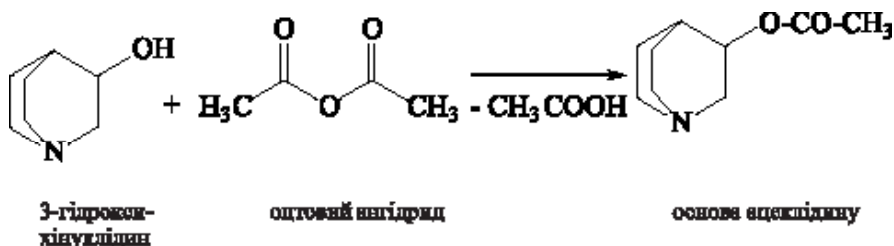
2. Холіноміметики.

Ацеклідин (Aceclidinum)



3-Ацетоксихінуклідину саліцилат

Отримання. Синтез здійснюють за такою схемою:



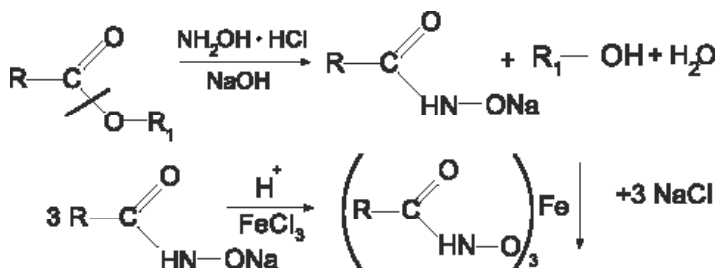
На основу ацеклідину діють саліциловою кислотою та одержують ацеклідин.

Властивості. Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. До ацеклідину додають кислоту лимонну, оцтовий ангідрид і струшують – з'являється зеленкувато-жовте забарвлення, що переходить у вишнево-червоне.

2. Гідроксамова проба на естерну групу після відділення кислоти саліцилової. Утворюється феруму гідроксамат червоно-бурого кольору:



3. Реакція на саліцилат-іони (фіолетове забарвлення з феруму (III) хлоридом).

Кількісне визначення.

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

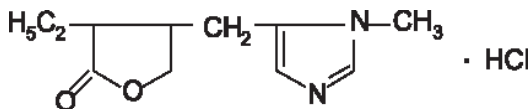
2. Алкаліметрія за зв'язаною саліциловою кислотою в присутності хлороформу, $s=1$.

3. Фотоколориметрія за забарвленим гідроксаматом феруму (III).

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

Застосування. Холіноміметичний (міотичний) засіб.

Пілокарпіну гідрохлорид
(*Pilocarpini hydrochloridum*)



α-Етил-β-(1-метилімідазоліл-5-метил)-γ-бутиролактону
гідрохлорид

Активність має природний правообертальний цис-ізомер.

Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху. Гігроскопічний. Дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі.

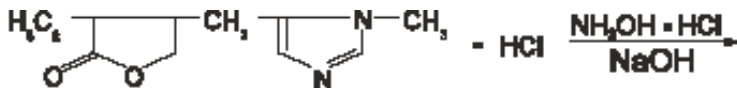
Ідентифікація.

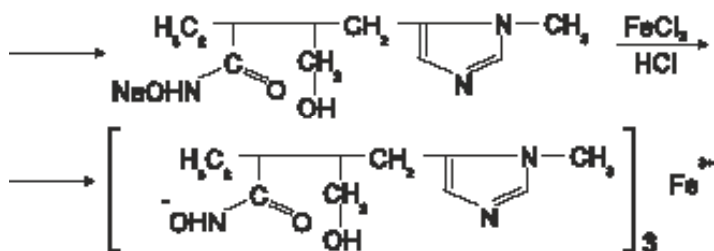
1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Реакція утворення надхромових кислот (суміш гідрогену пероксиду, кислоти сульфатної концентрованої та калію дихромату), які в присутності пілокарпіну екстрагуються хлороформом і забарвлюють хлороформний шар у синьо-фіолетовий колір. За відсутності пілокарпіну забарвлений продукт хлороформом не екстрагується.

3. Питоме обертання від +88,5° до +91,0° (2 % водний розчин).

4. Реакція Легалья на лактонне кільце. З натрію нітроприсидом в лужному середовищі – вишневе забарвлення, яке не зникає при додаванні надлишку кислоти хлористоводневої. Цю реакцію можна застосовувати для фотоколориметричного визначення пілокарпіну в 1 %-них водних розчинах.

5. Гідроксамова проба (γ-бутиролактон):





утворюється червоно-фіолетово забарвлення.

Кількісне визначення.

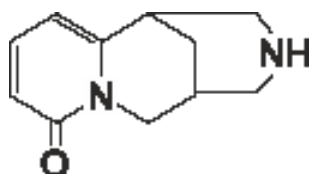
1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.

2. Алкаліметрія у спиртовому середовищі, $s = 1$.

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

Застосування. Холінолітичний (міотичний) засіб. Призначають у вигляді очних крапель або мазі для лікування глаукоми.

Цитизин (Cytisinum)



Можна розглядати як похідну 1,2,3,4-тетрагідрохінолізону-6, конденсованого з піперидином. Виділений з насіння рокитника і термопсиса.

Властивості. Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, етанолі, хлороформі.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, питома обертання.

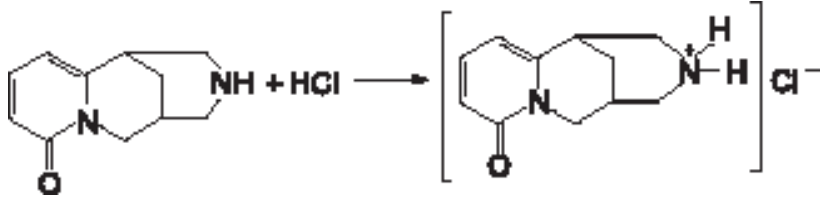
2. Реакція нітрування ароматичного кільця з подальшим відновленням нітрогрупи до аміногрупи й утворенням азобарвника.

3. З розчином кобальту (II) нітрату – осад блакитно-зелено-

го кольору.

4. З розчином феруму (III) хлориду – червоне забарвлення, яке зникає при додаванні води.

Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія у водному середовищі, пряме титрування, індикатор – метиловий червоний, $s = 1$:



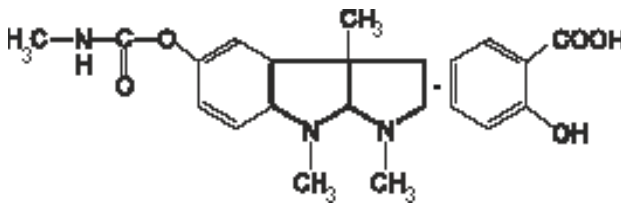
2. Алкаліметрія у спиртовому середовищі, $s=1$.

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

Застосування. Стимулятор дихання і кровообігу.

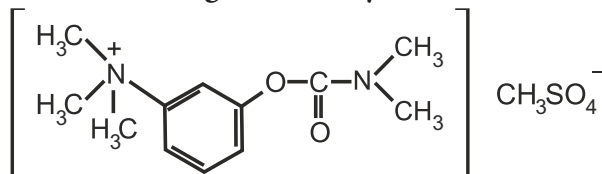
Із цитизину виготовляють 0,15 %-ний водний розчин для ін'єкцій – цититон.

Фізостигміну саліцилат
(*Physostigmini salicylas*)
Eserini salicylas*



Синтетичним замінником є прозерин.

Прозерин (Proserinum)
Neostigmine methylsulfate*

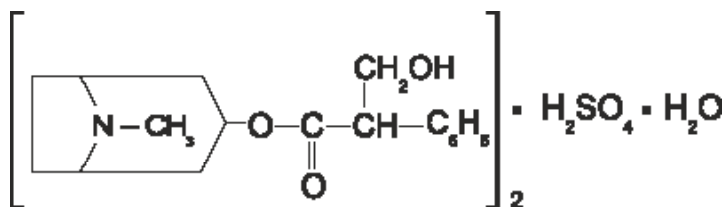


Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Антихолінестеразний, міотичний засіб – при глаукомі. Прозерин використовують також при міастенії, порушеннях руху, невритах.

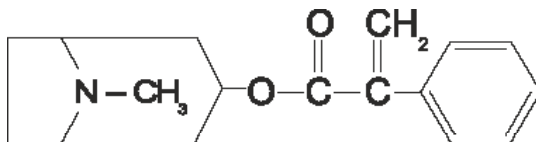
3. Антихолінестеразні засоби.

Атропіну сульфат (Atropini sulfas) (ДФУ)



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

Атропін уперше виділено в 1833 році з беладонни. Однак у рослинах міститься лівообертальний ізомер гіосціамін і лише сліди атропіну. Атропін утворюється з гіосціаміну в результаті рацемізації при температурі 114–116 °С при вищій температурі утворюється апоатропін, який не має фармакологічної активності атропіну:



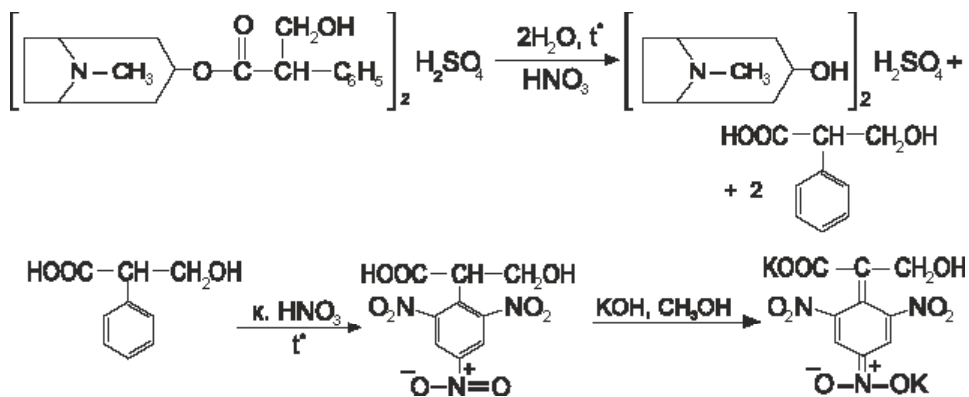
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-ному етанолі, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190 °С із розкладанням.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія і оптичне обертання.

2. За температурою плавлення пікрату атропіну.

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



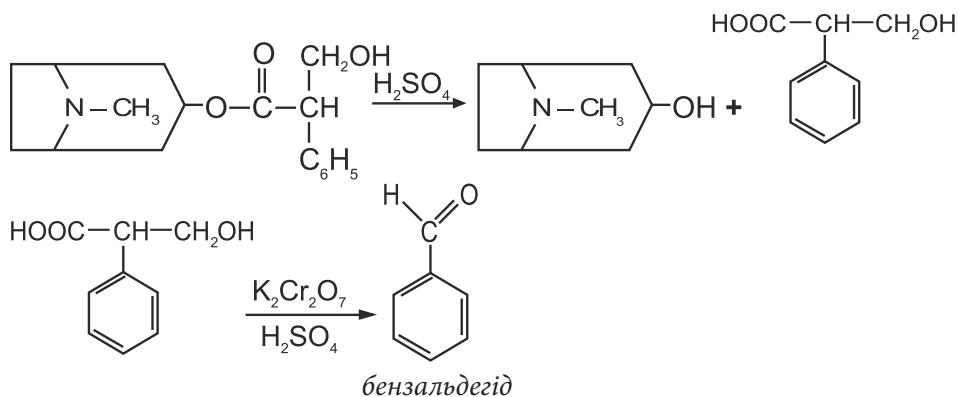
4. Субстанція дає реакцію на сульфати.

5. Субстанція дає загальну реакцію на алкалоїди – реакція з розчином калію йодбісмутату в кислому середовищі; утворюється оранжево-червоний осад.

Нефармакопейні реакції:

а) визначення температури плавлення основи атропіну (115-117°C) після осадження розчином амоніаку;

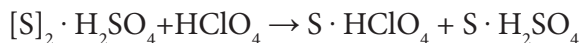
б) утворення бензальдегіду (запах гіркого мигдалю) при нагріванні атропіну з кислотою сульфатною концентрованою в присутності кристалика калію дихромату:



Випробування на чистоту. Сторонні алкалоїди і продукти розкладання визначають методом тонкошарової хроматографії, спектрофотометрично.

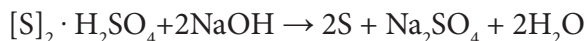
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$.



В кінцевій точці титрування - стрибок потенціалу.

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

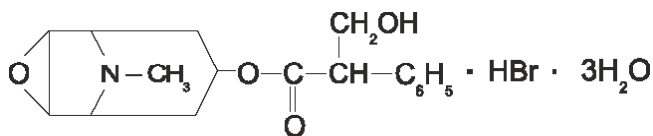


3. Фотоколориметрія за реакцією з пікриною кислотою.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

Скополаміну гідробромід (Scopolamini hydrobromidum)



Скопінового естеру(-)-тропової кислоти гідробромід, тригідрат

Властивості. Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, дуже мало розчинний у хлороформі.

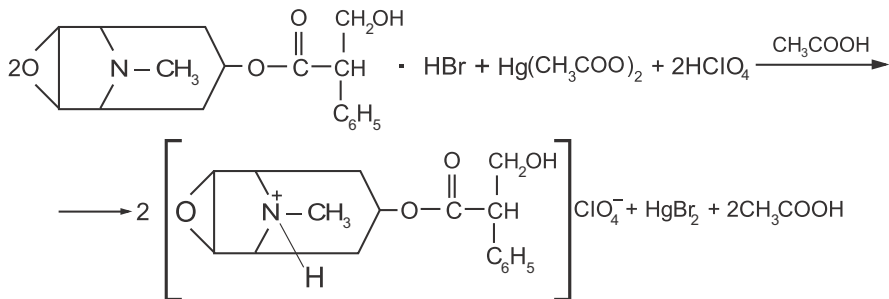
Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на броміди.
2. Реакція Вігальї – Морена (на тропову кислоту).
3. Визначення температури плавлення (192–196 °С) і питомого обертання: від -22° до -26° (5 %-ний водний розчин).

Випробування на чистоту. При дослідженні чистоти визначають апоатропін, апоскополамін та інші відновлюючі речовини за реакцією з 0,02 М розчином калію перманганату – рожеве забарвлення не повинне зникати протягом 5 хв. Сторонні алкалоїди визначають додаванням розчину амоніаку – не повинно бути помутніння.

Кількісне визначення.

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

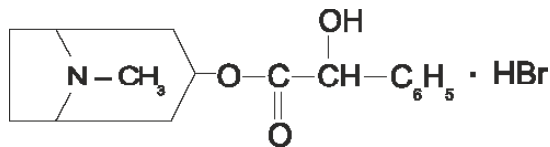


2. Аргентометрія за методом Фаянса в оцтовокислому середовищі, індикатор – бромфеноловий синій, $s = 1$.

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

Застосування. Холінолітичний засіб.

Гоматропіну гідробромід
(Homatropini hydrobromidum)



Тропінового естеру мигдалевої кислоти гідробромід

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

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на броміди.
2. З розчином йоду – бурий осад періодиду.
3. З розчином калію гідроксиду – білий осад, розчинний у надлишку реактиву.
4. Основа гоматропіну при нагріванні зі спиртовим розчином меркурію (II) хлориду дає жовте забарвлення, яке переходить у цегляно-червоне (відмінність від більшості алкалоїдів, за винятком атропіну і гіосціаміну).
5. Субстанція на відміну від інших алкалоїдів-похідних тропану не дає реакції Віталі-Морена.

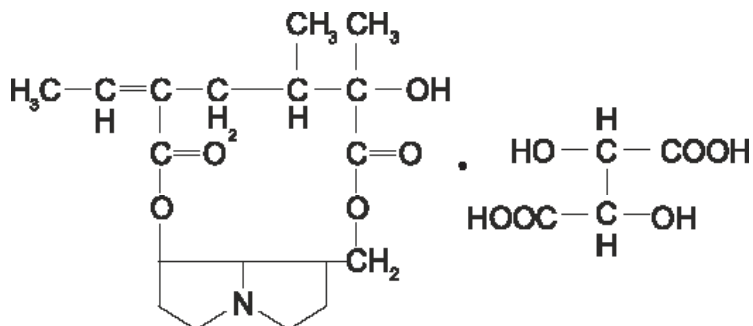
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування у присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі в присутності хлороформу, $s = 1$.

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

Застосування. Холінолітичний (мідріатичний) засіб. Застосовують у вигляді очних крапель.

Платифіліну гідротартрат
(Platyphyllini hydrotartras)



Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі, практично нерозчинний у хлороформі та ефірі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакцію на тартрати із солями калію – утворюється білий кристалічний осад.
2. З реактивом Майєра утворює білий осад.
3. З β -нафтолом в присутності кислоти сульфатної концентрованої при нагріванні з'являється зелене забарвлення.
4. За реакцією утворення феруму (III) гідроксамату червоного кольору (естерна група).
5. Питоме обертання: від -38° до -40° (5 %-ний водний розчин).

Випробування на чистоту. Сенецифілін – недопустима домішка: не повинно бути помутніння при додаванні 5 %-ного розчину амоніаку.

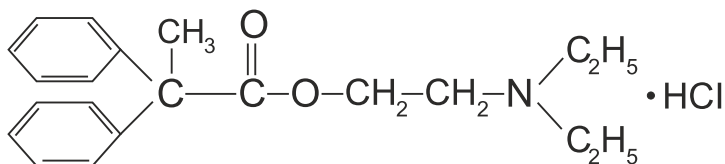
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі, $s = 1/2$.
3. Фотоколориметрія – визначення платифіліну гідротартрату в розчині для ін'єкцій і таблетках за реакцією з тропеоліном 000-II.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Холінолітичний (спазмолітичний, мідріа-тичний) засіб.

Апрофен (Aprophenum) Aprofene*



β-діетиламіноетиловий естер
2,2 - дифенілпропіонової кислоти гідрохлорид

Одержання. Реакцією взаємодії дифенілпропіонової кислоти і β-діетиламіноетилхлориду.

Властивості. Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, 96 %-ному етанолі і хлороформі, важко розчинний в ацетоні і бензолі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. При розчиненні субстанції в кислоті сульфатній концентрованої з'являється зеленувато-жовте забарвлення. Після збовтування розчин протягом тривалого часу не стікає зі стінок пробірки, залишаючи їх забарвленими.
3. До субстанції додають розчин калію дихромату в кислоті сульфатній. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусиду, краплею піперидину і нагрівають. З'являється синя пляма.
4. Реакція утворення гідроксаматів феруму (III) (естерна група).
5. При додаванні розчинів купрум (II) сульфату і амонію тіоціанату виділяється бурий осад.
6. При взаємодії з реактивом Маркі (розчин формальдегіду в концентрованої кислоті сульфатній) утворюється жовте забарвлення.

7. При взаємодії з розчином амонію ванадату в кислоті сульфатній концентрованій утворюється зелене забарвлення, що переходить у коричнєве.

Кількісне визначення.

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

2. У розчині для ін'єкцій (Solutio Apropheni 1 % pro injectionibus) і таблетках (Tabulettae Apropheni 0,025) апрофен визначають алкаліметрично, прямим титруванням, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$.

3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування, $s = 1$.

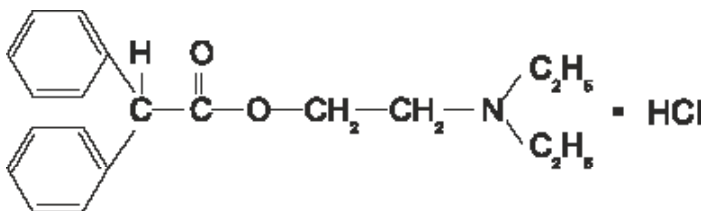
4. Меркуриметрія, $s = 2$.

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

Застосування. Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

Спазмолітин (Spasmolytinum)

Adiphenine hydrochloride*

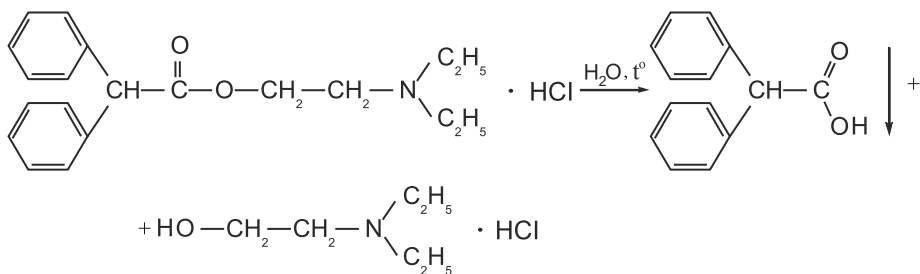


*β-діетиламіноетиловий естер
дифенілоцтової кислоти гідрохлорид*

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або з ледь відчутним запахом. Легкорозчинний у воді та спирті, важкорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

1. Після гідролізу субстанції дифенілоцтову кислоту екстрагують ефіром і визначають температуру її плавлення:



2. Субстанція дає реакцію на хлориди.

Кількісне визначення.

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

2. Алкаліметрія в присутності органічного розчинника, що не змішується з водою, $s = 1$.

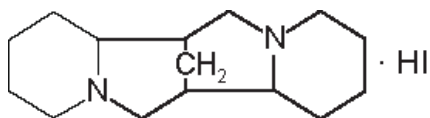
3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування, $s = 1$.

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

Застосування. Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

4. Холіноблокатори.

**Пахікарпіну гідройодид
(Pachycarpini hydroiodidum)**



d-Спартеїну гідройодид

Пахікарпін міститься в надземних частинах софори товсто-плідної.

Властивості. Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у хлороформі, розчинний в етанолі та воді, важкорозчин-

ний в ефірі й ацетоні.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на йодиди.

2. Виділення основи пахікарпіну, яку ідентифікують:

а) за утворенням пікрату пахікарпіну (температура плавлення);

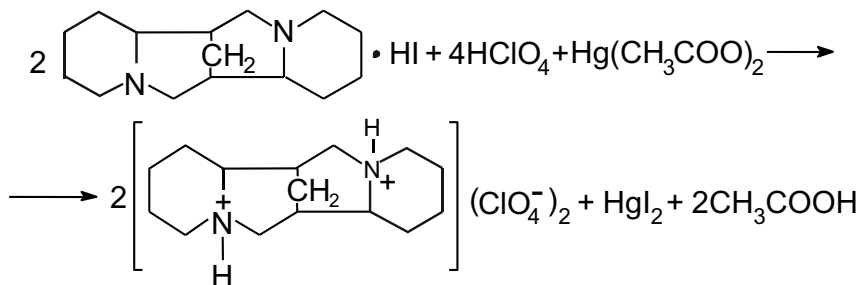
б) за реакцією взаємодії на фільтрувальному папері з парами бромю і амоніаку – після нагрівання з'являється рожеве забарвлення.

3. З лужним розчином натрію нітропрусиду – червоно-коричневий дрібнокристалічний осад, який розчиняється в надлишку кислоти хлористоводневої.

4. Питоме обертання від $+8,6^\circ$ до $+9,6^\circ$ (7 %-ний розчин в етанолі).

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1/2$:



2. Аргентометрія, метод Фаянса, індикатор – натрію еозинат, $s = 1$.

3. Алкаліметрія в спиртовому середовищі за тимолфталейном, $s = 1$.

4. Фотоколориметрія.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Гангліоблокатор; засіб, який стимулює мускулатуру матки.

Лекція 3

Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси. Кардіотонічні засоби. Антиаритмічні засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси.
2. Кардіотонічні засоби.
3. Антиритмічні засоби.

1. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси.

Залежно від впливу на певні адренорецептори і спрямованості ефектів, що виникають, адренергічні засоби поділяються на такі групи:

I. Адреноміметики:

1. α - і β -Адреноміметики (адреналіну гідрохлорид, норадреналіну гідротартрат).
2. Дофаміно-, α -, β -адреноміметики (дофамін).
3. α -адреноміметики (мезатон, нафтизин, галазолін).
4. β -адреноміметики (ізадрин, сальбутамол, фенотерол, тербуталін, добутамін).

II. Симпатоміметики (ефедрину гідрохлорид).

III. Адреноблокатори:

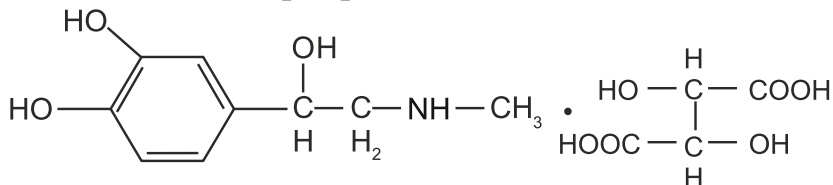
1. α -Адреноблокатори (фентоламін, тропафен, празозин, доксазозин).
2. β -Адреноблокатори (анаприлін, атенолол, метопролол, талінолол, ацебутолол).
3. α - і β -Адреноблокатори (лабетолол).

IV. Симпатолітики (резерпін, октадин).

Залежно від хімічної будови, адреноміметичні речовини можна поділити на дві групи. Перша - речовини, які мають гідроксильну групу в положенні 3 і 4 бензольного кільця. Вони називаються катехоламинами. До них належать норадреналін,

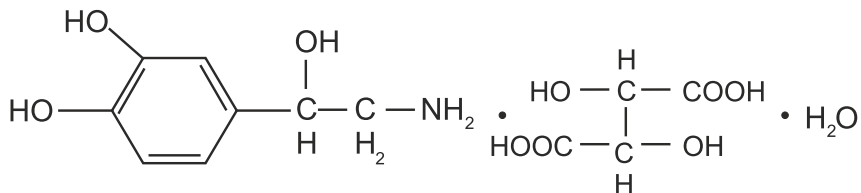
адреналін, дофамін, ізадрин. Друга група - некатехоламінові речовини (мезатон, ефедрин).

**Адреналіну тартрат (Adrenalini tartras)(ДФУ)
Epinephrine bitartrate***



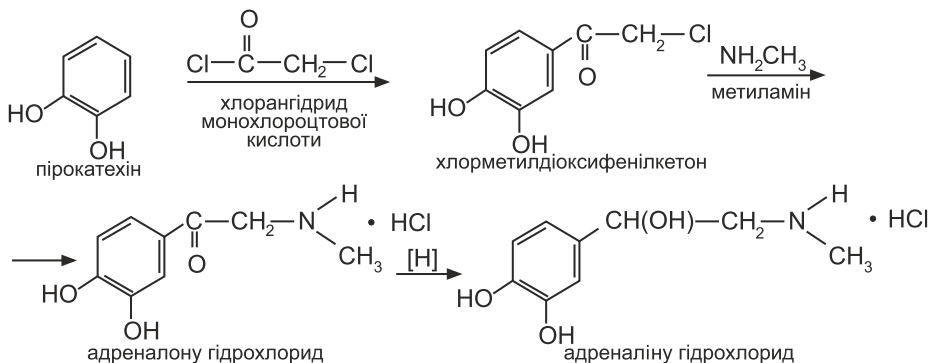
(-) -1-(3',4'-Дигідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанолу тартрат

**Норадреналіну гідротартрат (ДФУ)
(Noradrenalini hydrotartras)
Levarterenol bitartrate***



(-)-(3',4'-Дигідроксифеніл)-2-аміноетанолу гідротартрат

Одержання. Адреналін і норадреналін синтезують за такою схемою:



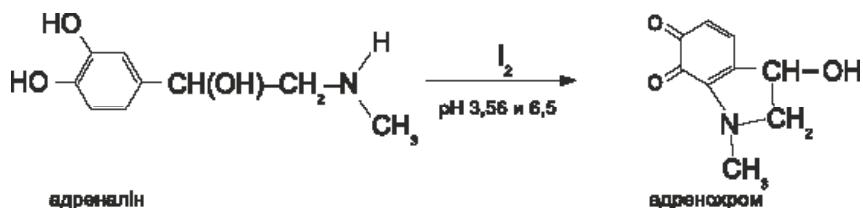
Отриманий у результаті синтезу рацемат розділяють за допомогою винної кислоти, використовуючи різну розчинність гідротартратів у спирті.

Властивості. Адреналіну і норадреналіну гідротартрати – білі або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини без запаху. Легкорозчинні у воді, практично нерозчинні в ефірі й хлороформі. В етанолі адреналіну і норадреналіну гідротартрати малорозчинні. Подібно до інших фенолів, ці сполуки розчиняються в розчинах лугів, здатні окиснюватись. Під дією світла та кисню повітря утворюють забарвлені продукти окиснення.

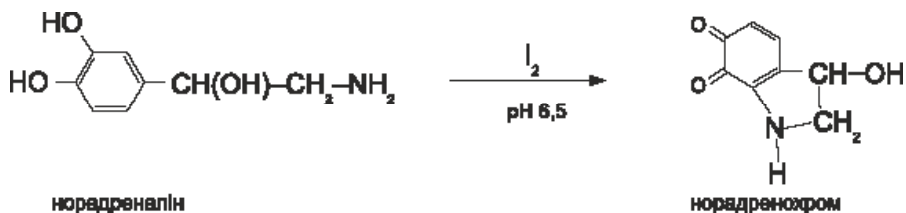
Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: визначення питомого обертання після попереднього переведення у хлористоводневу сіль, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. Розрізнити адреналін і норадреналін рекомендується за реакцією окиснення 0,1 М розчином йоду в буферних розчинах, які мають рН 3,56 і 6,5. Адреналін у цих умовах утворює адренохром, котрий надає розчину темно-червоне (рН 3,56) (ДФУ) або червоно-фіолетове (рН 6,5) забарвлення:

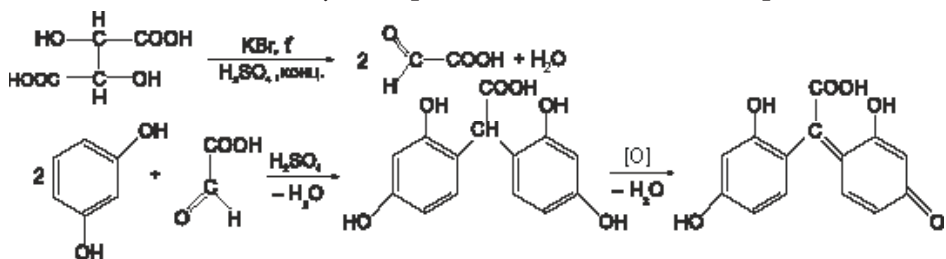


3. Норадреналін утворює норадренохром (червоно-фіолетового кольору) тільки в розчинах, які мають рН 6,5:



4. Реакція на тартрати: субстанцію нагрівають з калій бро-

мідом і резорцином в присутності кислоти сульфатної концентрованої; з'являється темно-синє забарвлення. Після охолодження додають воду; забарвлення змінюється на червоне:

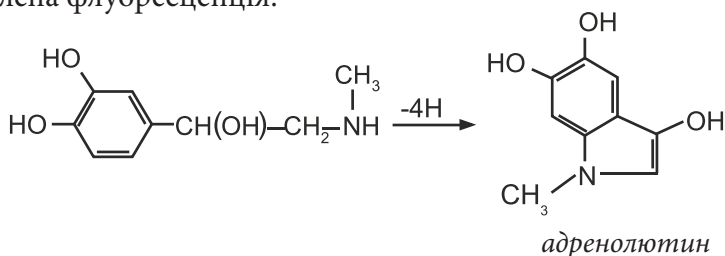


Нефармакопейні реакції:

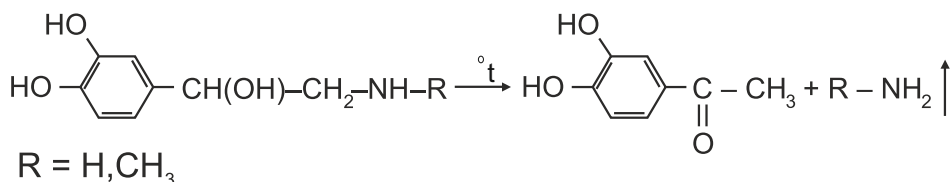
а) з розчином феруму (III) хлориду адреналін і норадреналін утворюють смарагдово-зелене забарвлення, що переходить від додавання краплі розчину аміаку у вишнево-червоне, потім в оранжево-червоне;

б) для виявлення тартрат-іона використовують реакцію з солями калію;

в) у лужному середовищі розчин адреналіну окиснюється киснем повітря з утворенням адренолютину – з'являється жовто-зелена флуоресценція:



г) при нагріванні з натрію або калію гідроксидом адреналін і норадреналін зазнають гідрамінового розщеплення, утворюючи 3,4-дигідроксиацетофенон і метиламін або амоніак:

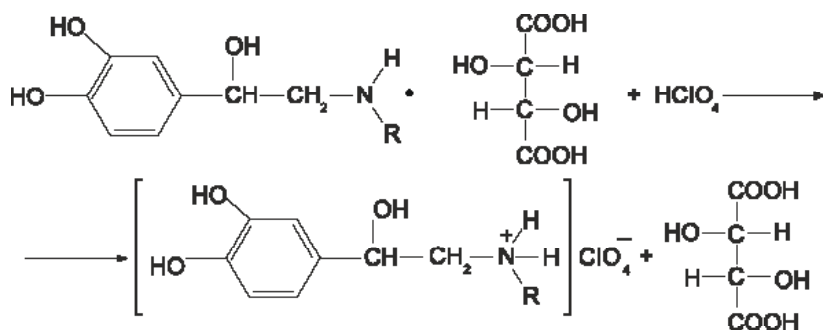


Випробовування на чистоту. УФ-спектрофотометрично

визначають в адреналіну тартраті адреналон, в норадреналіну гідротартраті – норадреналон; в адреналіну тартраті норадреналін визначають методом ТШХ.

Кількісне визначення адреналіну та норадреналіну гідротартратів.

1.(ДФУ) Ацидиметрія в неводному середовищі. Пряме титрування в середовищі безводної ацетатної кислоти, індикатор - кристалічний фіолетовий титрують до блакитно-зеленого забарвлення), $s=1$.



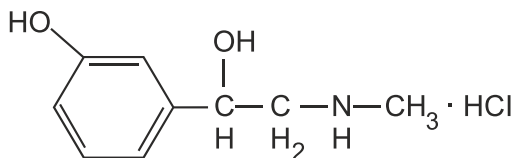
2. Вміст адреналіну і норадреналіну гідротартратів у розчинах для ін'єкцій визначають методом фотоколориметрії.

Зберігання. У захищеному від світла місці, в повітронепроникному контейнері. Легко окиснюється під дією світла і кисню повітря, тому для стабілізації ін'єкційних розчинів адреналіну і норадреналіну гідротартратів додають відновник - 0,1% розчин натрію метабісульфіту (дисульфіту) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

Застосування. Адреналіну і норадреналіну гідротартрати використовують як адреноміметичні (судинозвужувальні) засоби. Їх препарати призначають при колапсі, різкому зниженні артеріального тиску в результаті травм, отруень, при хірургічних втручаннях, для зменшення кровотеч і при втратах крові.

Адреналіну гідротартрат вводять п/шк у вигляді 0,18% розчину по 0,1-0,5 мл; норадреналіну гідротартрат – в/в у вигляді 0,2% розчину. В очній (розширяє зіницю) і лор-практиці використовують 0,1% розчин адреналіну.

Фенілефрину гідрохлорид
(Phenylephrini hydrochloridum) (ДФУ)
Мезатон (Mesatonum)
Phenylephrine hydrochloride*



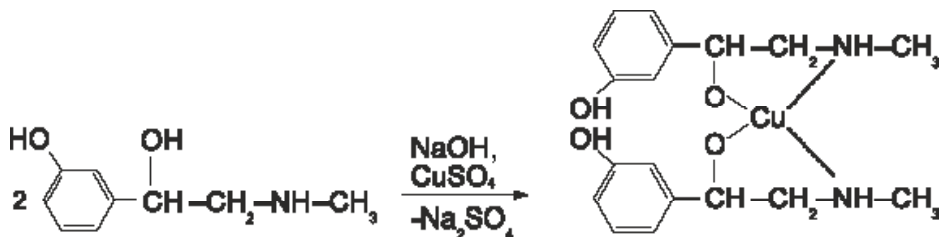
(-)-1-(3'-Гідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанолу гідрохлорид

Властивості. Білий або білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, 96 %-ному етанолі і практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Розчин мезатону від додавання розчину феруму (III) хлориду забарвлюється у фіолетовий колір (реакція на фенольний гідроксил).

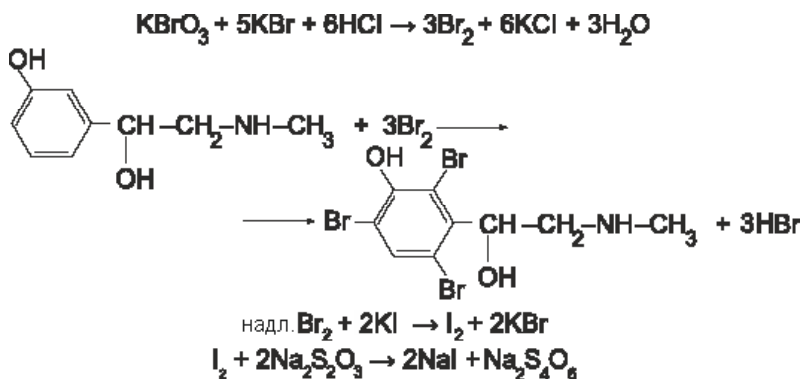
2. При взаємодії з розчином купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду мезатон утворює комплекс синьо-фіолетового кольору, який, на відміну від ефедрину, не розчиняється в ефірі:



3. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

4. Питоме оптичне обертання, температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.

Кількісне визначення. Броматометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:

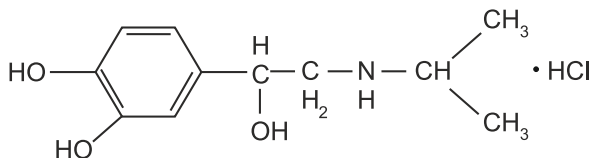


Мезатон кількісно можна визначити також методом ацидиметрії в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату або за зв'язаною кислотою хлористоводневою методами алкаліметрії, аргентометрії, меркуриметрії.

Зберігання. У захищеному від світла місці, у герметично закупореній тарі із темного скла або в запаяних ампулах.

Застосування. Мезатон використовують як адреноміметичний (судинозвужуючий) засіб.

Ізопреналіну гідрохлорид. Ізадрин (Isoprenalini hydrochloridum)



(-)-1-(3',4'-діоксифеніл)-2-ізопропіламіноетанолу гідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді. Температура плавлення 167-169 °С. Під дією кисню повітря та світла легко окиснюється і стає рожевим.

Ідентифікація.

1. ІЧ- і УФ-спектроскопія.
2. Реакції на хлориди.

3. З FeCl_3 – зелене забарвлення, яке при додаванні NaHCO_3 переходить в синє, а потім у червоне.

4. Утворення ізопропіладренохрому. Препарат розчиняють у двох буферних розчинах, рН яких дорівнює 3,5 і 6,5.

При змішуванні цих розчинів з 0,05 М розчином йоду і знебарвленні надлишку йоду через 5 хв. перший розчин стає інтенсивно-червоним, а другий – червоно-фіолетовим (відмінність від норадреналіну).

5. Реакція азосполучення (на фенольний гідроксил) – вишнево-червоне забарвлення.

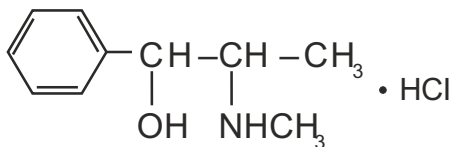
6. З лужним розчином CuSO_4 – комплекс темно-зеленого кольору.

Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, $s=1$.

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

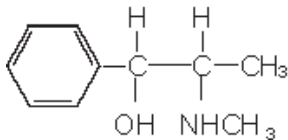
Застосування. Адреноміметичний засіб. На відміну від адреналіну, сильно розширяє бронхи, слабо звужує судини. Застосовують при бронхіальній астмі. Вводять інгаляційно по 1 мл 0,5% розчину.

Ефедрину гідрохлорид
(*Ephedrini hydrochloridum*)

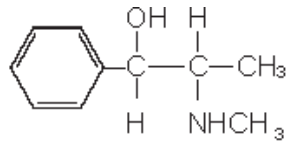


(-)-1-Феніл-2-метиламінопропанолу-1 гідрохлорид

Одержання. Ефедрин та його ізомер псевдоефедрин знаходяться в різноманітних видах ефедри. Зараз добувають синтетично. Природний алкалоїд є лівообертальним еритро-ізомером ефедрину.



ефедрин
(*еритро-ізомер*)



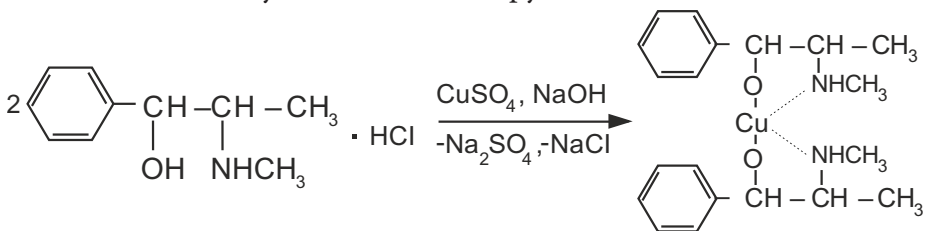
псевдоефедрин
(*трео-ізомер*)

Властивості. Безбарвні голчаті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Основа ефедрину розчинна у воді, тому під дією лугів на розчин його солі осад не випадає. Цим ефедрину гідрохлорид відрізняється від багатьох інших солей алкалоїдів.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. При додаванні до розчину субстанції розчину купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду утворюється комплексна сполука синього кольору:



3. Питоме обертання: від -33° до -36° (5 % водний розчин), температура плавлення.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.
2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі, $s = 1$.
3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, $s = 1$.

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

Застосування. Симпатоміметичний (судинозвужуючий, бронхорозширюючий) засіб.

Зв'язок «структура – активність» у ряду модуляторів адренергічних рецепторів

Втрата ОН-групи зменшує спорідненість до рецепторів.

Зв'язок з α -рецепторами забезпечує наявність ОН-груп у 3,4-положеннях арильного кільця. Спорідненість до β -рецепторів пов'язана з наявністю ОН-груп у 3,5-положеннях арильного кільця.

Подовження бокового ланцюга та його розгалуження сприяє підвищенню ефективності та метаболічній стабільності.

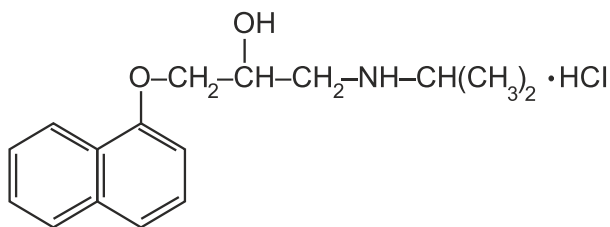
Підвищення об'єму замісника біля атома Нітрогену підвищує спорідненість до рецепторів, сприяє прояву адренолітичної активності.

Р конфігурація С-1 атома та S конфігурація С-2 атома у боковому ланцюзі забезпечує спорідненість до рецепторів.

Введення атомів галогенів в арильне кільце сприяє збереженню активності, але підвищує токсичність.

Відсутність ОН-груп та зміна замісників в аміногрупі веде до впливу на ЦНС (амфетаміни).

Анаприлін (Anaprilinum)

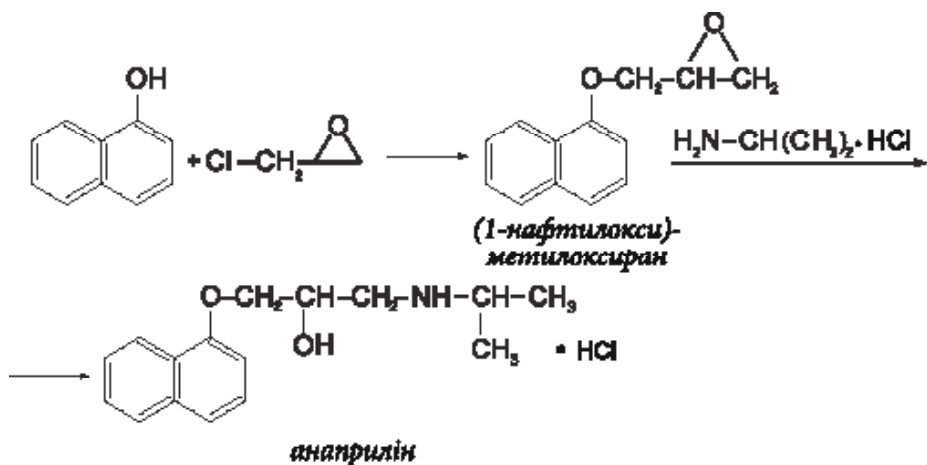


(1-ізопропіламіно-3-(1'-нафтокси)-2-пропанолу гідрохлорид)

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, розчинний у воді та етанолі. $T_{\text{пл}} = 161-164^{\circ}\text{C}$.

Одержання. Синтезують взаємодією з 1-нафтолу з епіхлоргідрином або в лужному, або в нейтральному середовищах.

Наступна взаємодія з ізопропіламіном гідрохлоридом утворює анаприлін (пропронолол):



Ідентифікація.

1. УФ- і ІЧ – спектроскопія.
2. При обробці лугами виділяється основа, яку екстрагують ефіром і визначають $T_{пл} = 92-97\text{ }^{\circ}\text{C}$.
3. Субстанція дає реакцію на хлориди.

Кількісне визначення.

1. Пряме титрування у неводному середовищі (в льодяній оцтовій кислоті) в присутності меркурію (II) ацетату розчином кислоти хлорної в присутності індикатора кристалічного фіолетового до блакитного забарвлення.

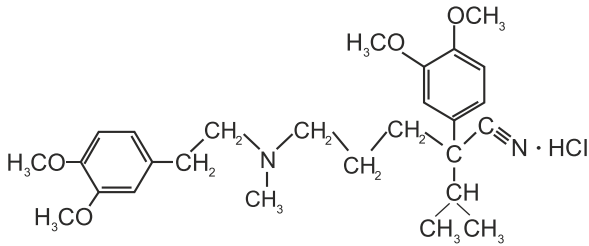
2. Алкаліметрія, пряме титрування спиртового розчину субстанції розчином натрію гідроксиду в етанолі з потенціометричним визначенням точки еквівалентності.

3. Спектрофотометрично при довжині хвилі 290 нм.

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

Застосування. β_1 -адреноблокатор, довготривалої дії. Антиаритмічний, гіпотензивний та антиагінальний засіб.

Верапамілу гідрохлорид
(Verapamili hydrochloridum)



(*RS*)-5-[2-(3',4' -Диметоксифеніл)етил]метиламіно-2-(3'',4'' -диметоксифеніл)-2-ізопропілвалеронітрилу гідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок, розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі; $T_{\text{пл}} = 144^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; за характерною реакцією на хлориди.

Кількісне визначання. Методом неводного титрування в безводній оцтовій кислоті в присутності меркурій (II) ацетату, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

Зберігання. У щільно закупореній тарі.

Застосування. Антиангінальний, антиаритмічний, антигіпертензивний засіб з діуретичною дією.

2. Кардіотонічні засоби.

Фармакотерапія хронічної серцевої недостатності здійснюється за допомогою таких груп ліків:

- Серцеві глікозиди.
- Неглікозидні кардіотонічні засоби.
- Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.
- Антагоністи рецепторів ангіотензину II.
- Діуретики.
- Периферичні вазодилататори.

- β -адреноблокатори.
- Метаболічні засоби.

Ці препарати в ідеалі повинні задовольняти такі вимоги: зменшувати смертність, покращувати якість життя, покращувати перебіг хвороби і зменшувати частоту госпіталізації, сповільнювати прогресування захворювання, збільшувати толерантність до фізичного навантаження.

Із перелічених груп препаратів до кардіотонічних речовин, тобто тих, які здатні безпосередньо підсилювати серцеву діяльність, належать серцеві глікозиди та неглікозидні кардіотонічні засоби.

Серцеві глікозиди – біологічно активні речовини, що містяться в деяких видах рослин або виділеннях деяких видів жаб і здатні в малих дозах проявляти специфічну дію на серцевий м'яз.

Цукри, що входять до складу серцевих глікозидів, окрім глюкози і рамнози, є специфічними для цієї групи речовин. Це 6-дезоксигексози (L-рамноза), 2,6-дидезоксигексози (D-дигітоксоза) або їх 3-O-метиллові етери (D-цимароза, L-олеандроза).

Аглікони (геніни) серцевих глікозидів мають стероїдну структуру, тобто є похідними циклопентанопергідрофенантрону.

За хімічною будовою аглікони можна поділити на дві групи, що відрізняються структурою приєднаного в положенні 17 лактонного циклу. Серцеві глікозиди, що містять п'ятичленне лактонне кільце, прийнято називати карденолідами, а такі, що містять шестичленне лактонне кільце з двома подвійними зв'язками, – буфадієнолідами.

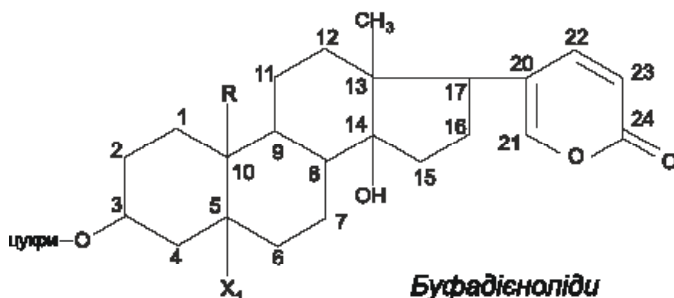
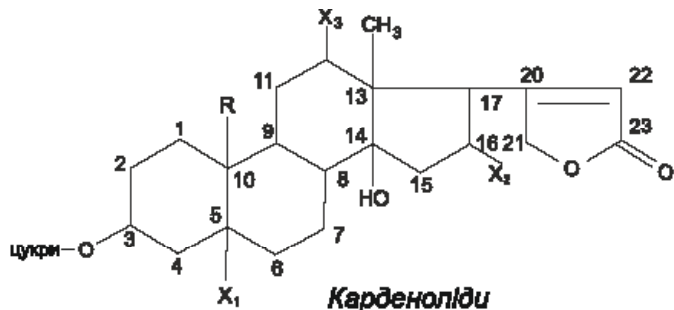
Зв'язок між будовою і дією серцевих глікозидів.

Носієм біологічної активності є аглікон. Цукровий компонент, приєднаний в положенні 3 до аглікону, впливає на швидкість всмоктування, а відповідно, на тривалість дії. Чим більше залишків цукрів молекулі глікозиду, тим активніше він діє.

Специфічна дія глікозиду на серце зумовлена наявністю в молекулі аглікону лактонного циклу в положенні 17 і гідроксилу в положенні 14. На кардіотонічну дію великий вплив має замісник у положенні 10. Для більшості агліконів це метильна або альдегідна група. Окиснення альдегідної групи до карбоксиль-

ної значно послаблює дію на серцевий м'яз.

Заміна стероїдного циклу агліконів похідними бензену, нафталіну, а також як і лактонного циклу іншими радикалами і навіть зміна характеру зв'язку між стероїдним ядром і лактоном, призводить до втрати фізіологічної активності. Це вказує на специфічність структури молекули аглікону серцевих глікозидів і на складність одержання їх синтетичним шляхом.



Радикали агліконів деяких кардієнолідів

Аглікони	Радикали			
	R	X ₃	X ₂	X ₁
Дигітоксигенін	-CH ₃	-	-	-
Гітоксигенін	-CH ₃	-OH	-	-
Дігтоксигенін	-CH ₃	-	-OH	-
Олеандригенін	-CH ₃	-OCOCH ₃	-	-
Строфантинин	-C(=O) -H	-	-	-OH

**Хімічний склад лікарських препаратів
серцевих глікозидів**

Лікарський препарат	Аглікон	Цукрова частина
Дигітоксин	Дигітоксигенін	3 молекули D-дигітоксози
Дигоксин	Дигоксигенін	3 молекули D-дигітоксози
Целанід	Дигоксигенін	3 молекули D-дигітоксози
Убаїн	Убагенін(строфан-тидол)	D-глюкоза, ацетилди-гітоксоза, 2 молекули D-дигітоксози
Конвалітоксин	Строфантин	L-рамноза
Коргліконт К	Строфантин	L-рамноза
К-строфантин-β	Строфантин	D-глюкоза, D-цимароза
К-строфантозид	Строфантин	Дві молекули D-глюкози, D-цимароза

Ідентифікація. Для ідентифікації серцевих глікозидів можуть бути використані загальні реакції:

Перша група кольорових реакцій дозволяє підтвердити наявність у молекулі *стероїдного циклу*. До них належать:

Реакція Лібермана – Бурхардта: невелику кількість речовини розчиняють у декількох краплях кислоти оцтової льодяної й змішують з сумішшю оцтового ангідриду і кислоти сульфатної концентрованої. Повільно з'являється забарвлення, що переходить від рожевого до зеленого або синього. Цю реакцію дають глікозиди, які при обробці сильними кислотами здатні до дегідратації.

Реакція Розенгейма: до хлороформного розчину речовини додають 96 %-ну кислоту трихлороцтову – з'являється забарвлення, яке поступово змінюється від рожевого до лілового і синього. Ця реакція характерна для стероїдів, які містять дієнову групу або здатні утворювати її під впливом реактиву.

Друга група кольорових реакцій ґрунтується на виявленні *п'ятичленного лактонного циклу* в молекулі карденолідів. До їх числа належать:

Реакція Легалья – при взаємодії в лужному середовищі з натрію нітропрусидом з’являється і поступово зникає червоне забарвлення.

Реакція Раймонда – в лужному середовищі з м-динітробензолом з’являється червоно-фіолетове забарвлення.

Реакція Бальєта – з лужним розчином кислоти пікринової з’являється оранжево-червоне забарвлення. Для підтвердження шестичленного лактонного кільця в буфадієнолідах використовують розчин стибію (III) хлориду; при нагріванні з’являється лілове забарвлення.

Третя група реакцій полягає у виявленні *цукрового компонента*. З цією метою, після кислотного гідролізу можуть бути використані притаманні цукрам реакції, що ґрунтуються на їх відновних властивостях (реакції з реактивом Фелінга, “срібного дзеркала” та ін.). Специфічними для 2-дезоксичукрів, що містяться в молекулах більшості серцевих глікозидів, є:

Реакція Келлера – Кіліані: розчин глікозиду в кислоті оцтової льодяній, що містить феруму (III) хлорид, нашаровують на кислоту сульфатну концентровану. На межі двох шарів з’являється лілово-червоне або буре кільце, верхній шар забарвлюється в синій або синьо-зелений колір. Реакція відбувається тільки тоді, коли дезоксицукор знаходиться у вільному стані або займає крайнє положення в молекулі глікозиду.

Реакція Пезеца: при нагріванні глікозиду з ксантгідролом або антроном у присутності кислоти оцтової льодяної з наступним додаванням декількох крапель кислоти сульфатної або фосфорної з’являється червоне або зелене, синьо-зелене забарвлення. У ході реакції під дією кислот концентрованих цукровий компонент утворює фурфурол або його похідні, які конденсуються з ксантгідролом або антроном.

Ідентифікувати лікарські речовини з групи серцевих глікозидів можна за питомим обертанням. Перспективний також спосіб, що базується на побудові хроматографічних діаграм, які показують залежність R_f від системи розчинників. Використовують також ІЧ- і УФ-спектроскопію.

Кількісне визначення. Проводять спектрофотометрично,

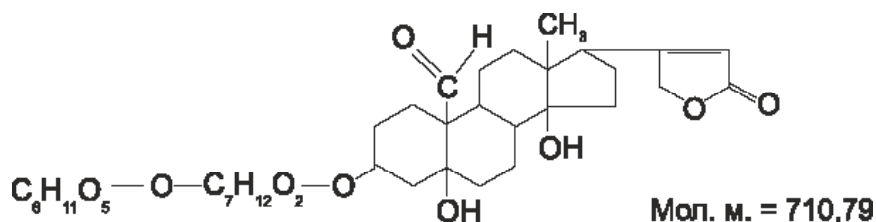
фотоколориметрично за продуктами взаємодії в лужному середовищі з нітропохідними ароматичного ряду. Якісну і кількісну оцінку серцевих глікозидів проводять також за допомогою методу вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), що дозволяє визначити не тільки основні, але й супутні глікозиди.

Біологічним методом контролю встановлюють найменші дози стандартної і досліджуваної речовин, що викликають систолічну зупинку серця піддослідних тварин. Потім розраховують вміст жаб'ячих одиниць дії (ЖОД), котячих (КОД), голубиних (ГОД) в одному грамі речовини, що досліджується, в одній таблетці або в одному мілілітрі розчину.

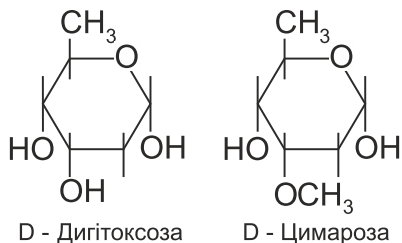
Зберігання. Серцеві глікозиди та їх препарати зберігають у закупореній тарі, що оберігає від дії світла і вологи.

Застосування. Як кардіотонічні засоби. Відрізняються вони за силою, тривалістю, швидкістю проявлення дії, впливом на центральну нервову систему.

Строфантин (Strophanthinum)



Строфантин (К-строфантин-β) являє собою строфантобіозид строфантинину. Аглюконом (карденолідом) цього глікозиду є строфантинин, який містить три гідроксильні, одну метильну і одну альдегідну групи. Цукрову частину глікозиду становить дисахарид строфантобіоза, яка є D-цимарозидо-β-D-глюкозою, тобто складається з D-цимарози і D-глюкози. Цукор цимароза належить до групи дезоксицукрів і являє собою 3-0-метильний ефір дигітоксози:



Строфантин добувають з насіння рослини *Strophanthus Kombe* родини барвінкових (Аросупасеae). Насіння екстрагують спиртом, спирт з екстракту відганяють, залишок розчиняють у воді, фільтрують і осаджують з нього баластні речовини ацетатом свинцю. Після відфільтрування осаду видаляють надлишок свинцю сірководнем, фільтрат насичують карбонатом кальцію і випарюють що малого об'єму. З залишку осаджують серцеві глікозиди сульфатом амонію та розділяють їх на хімічні індивідуальні речовини хроматографічним методом або фракційною кристалізацією. Так добувають генуїнний глікозид К-строфантозид та продукти його часткового гідролізу — К-строфантин-β і цимарин.

Стероїдний цикл у карденолідах виявляють також флуориметричним методом, використовуючи як реактив суміш кислот фосфорної і сульфатної з феруму (III) хлоридом; розчин феруму перхлорату в кислоті сульфатній і т. ін.

3. Антиаритмічні засоби.

Протиаритмічні засоби - це препарати, які використовують для зняття та профілактики серцевих аритмій. Причинами виникнення серцевих аритмій (порушень частоти, ритмічності та послідовності збудження і скорочення відділів серця) бувають найрізноманітніші кардіальні та екстракардіальні фактори. До перших належать міокардити, кардіоміопатії, міокардіодистрофії, ІХС, до других - нейрорефлекторні впливи на серцево-судинну систему, нейроциркуляторна дистонія, захворювання центральної і вегетативної нервової системи, порушення елек-

тролітного балансу, гіпоксія і гіпоксемія, вплив токсичних речовин (оксиду вуглецю, алкоголю, нікотину тощо), інтоксикації ліками (серцевими глікозидами, β -адреноміметиками та ін.). Крім того, деякі протиаритмічні препарати за певних умов можуть проявляти аритмогенну дію - посилювати вихідну аритмію або викликають нові порушення серцевого ритму.

Патофізіологічні механізми аритмій бувають трьох видів: а) зумовлені порушенням автоматизму, тобто утворення імпульсу; б) зумовлені порушенням проведення імпульсу; в) при комбінації цих двох факторів.

Аритмії поділяють на тахіаритмії та брадіаритмії. Існує декілька основних механізмів виникнення тахіаритмій серця. Вони можуть бути пов'язані із збільшенням швидкості спонтанної діастолічної деполяризації (кальцієвого типу) у Р-клітинах синусового вузла (автоматизм Р-клітин синусового вузла пов'язаний із надходженням Ca^{2+} всередину клітин по "повільних" кальцієвих каналах). Такий тип порушень ритму серця часто розвивається під впливом надлишкової кількості катехоламінів, зокрема при тиреотоксикозі.

В інших випадках спостерігається виникнення натрієвого («швидкого») типу спонтанної деполяризації в елементах провідної системи серця, які в нормальних умовах не мають автоматизму. Це призводить до появи ектопічного вогнища збудження і спостерігається при порушеннях іонного балансу (гіпокаліємії, гіпомagneмії), ішемії, гіпоксії міокарда, інтоксикації серцевими глікозидами та ін. **В основі механізму дії протиаритмічних препаратів 1 класу лежить здатність блокувати «швидкі» натрієві канали у мембранах клітин міокарда із гальмуванням надходження Na^+ всередину клітин.**

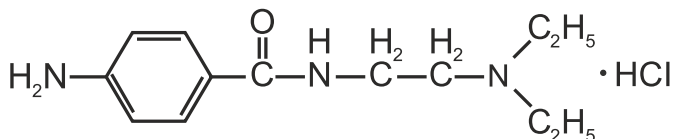
Класифікація протиаритмічних препаратів

(за: Вільямс і Харрісон, 1970, 1981, з доповненнями)

Клас	Механізм дії	Препарати
1	Мембраностабілізуючі, блокатори натрієвих каналів	
1 А	Помірно сповільнюють вхід в клітини (фаза 0 потенціалудії), значно подовжують (за рахунок фази 3) потенціалдії і тривалість реполяризації	Хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, аймалін, імипрамін, праймалін та ін.
1 В	Слабо впливають на вхід Ca^{2+} , вкорочують тривалість реполяризації і потенціалдії	Лідокаїн, тримеккаїн, мексилетин, токаїнід, дифенін
1 С	Значно пригнічують вхід Ca^{2+} , але майже не впливають на період реполяризації і тривалість потенціалудії	Флекаїнід, енкаїнід, етмозин, етацизин, алапінін, пропафенон
2	Блокатори бета-адренергічних рецепторів	Анаприлін, надролол, есмолол, атенолол, метопролол, бисопролол
3	Подовжують реполяризацію і потенціалдії (блокатори кальцевих каналів)	Аміодарон, бретиліум, д-сопалол, кібенган
4	Блокатори кальцевих каналів	Верапаміл, гальпаміл, дилтіазем, фелодипіл
Деякі автори виділяють ще 2 класи:		
5	Брадикардичні агенти	Алінідин
6	Стимулятори пуринергічних рецепторів	Аденозин, АТФ

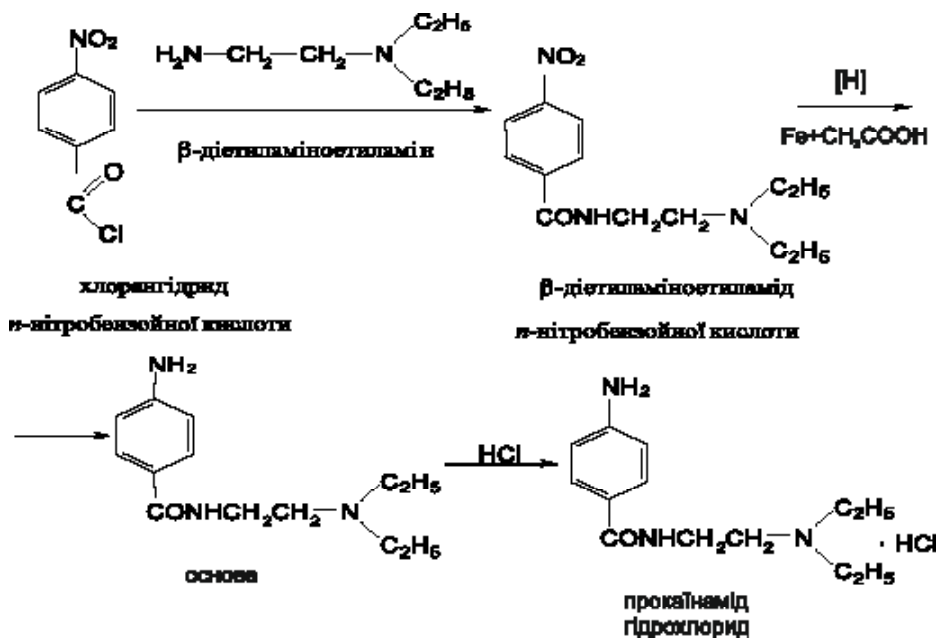
У механізмі протиаритмічної дії препаратів 2-го класу головну роль відіграє блокада β -адренорецепторів серця, оскільки катехоламіни мають сильну аритмогенну активність. Препарати зменшують швидкість спонтанної діастолічної деполяризації, що сприяє зниженню автоматизму та збудливості міокарда, гальмують проведення імпульсів по провідній системі серця.

Прокаїнамід гідрохлорид (ДФУ)
 Procainamidi hydrochloridum
 Новокаїнамід (N) Novocainamidum (N)



4-Аміно-N-[2-(діетиламіно)етил]бензаміду гідрохлорид

Одержання. Здійснюють за схемою:



Властивості. Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-етанолі, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.
2. Субстанція дає реакції на хлориди.

3. Спубстанція дає реакції на первинні ароматичні аміни.

Нефармакопейна реакція з амонію ванадатом. До розчину лікарського засобу додають амонію ванадат NH_4VO_3 , кислоту сульфатну концентровану і нагрівають – з'являється вишнево-червоне забарвлення (на відміну від прокаїну гідрохлориду).

Кількісне визначення. 1. Нітриметрія, $s=1$.

2. Алкаліметрія в присутності хлороформу, $s=1$.

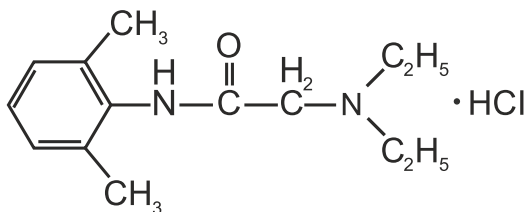
3. Аргентометрія за Фольгардом, $s=1$.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Застосування. Антиаритмічний засіб. За хімічною будовою близький до прокаїну гідрохлориду; замість естерної групи $-\text{RCOOR}$ прокаїнаміду гідрохлорид містить амідну групу $-\text{CO-NH}-$.

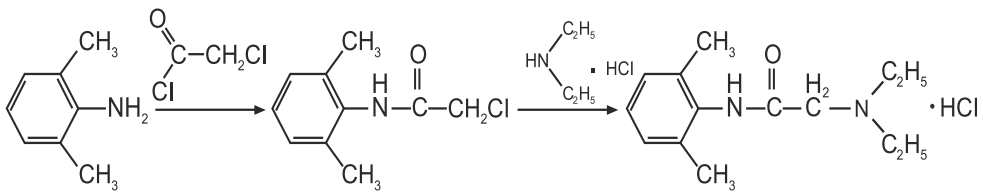
Тому прокаїнаміду гідрохлорид стійкіший, ніж прокаїну гідрохлорид, повільніше розкладається ферментами і менш токсичний. Виявляє незначну місцевоанестезуючу дію, однак найбільш важливою фармакологічною особливістю є його здатність знижувати збудливість і провідність серцевого м'яза при розладах серцевого ритму.

Лідокаїну гідрохлорид (Lidocaini hydrochloridum) (ДФУ) Ксикаїн (Xucainum)



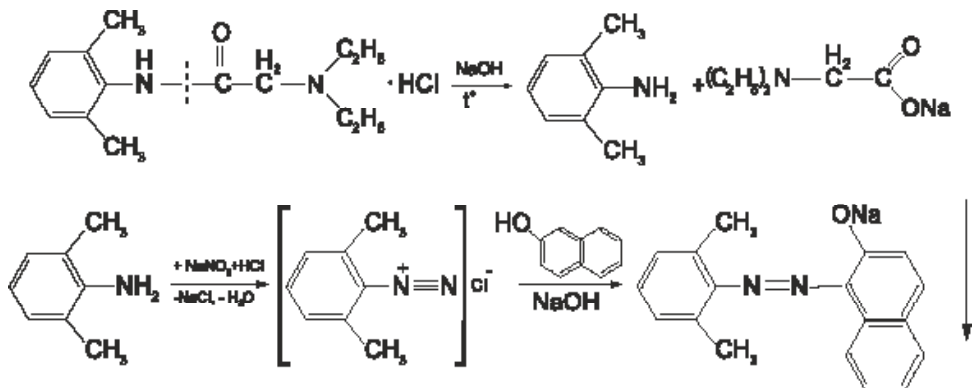
β -діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид

Одержання. 2,6-Диметиланілін ацилюють хлорангідридом хлороцтової кислоти в оцтовокислому середовищі, каталізатор – натрію ацетат. Потім отриманий 2,6-диметилхлорацетанілід кип'яють у бензолі з діетиламіном гідрохлоридом.



Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Лужний гідроліз субстанції з наступною ідентифікацією 2,6-диметиланіліну. Утворення азобарвника (жовтогогарячий або червоний кольори) при реакції діазотування з наступним азо-сполученням (наявність первинної ароматичної аміногрупи):



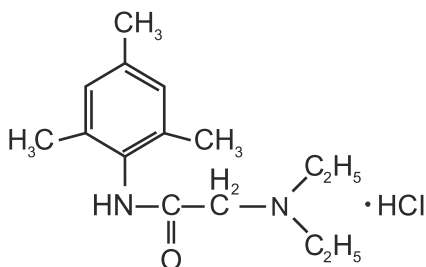
Кількісні визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.
2. Аргентометрія, зворотне титрування, $s = 1$.
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, $s = 1$.
4. Нітритометрія після кислотного гідролізу, $s = 1$.

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

Застосування. Місцевий анестетик. На відміну від прокаїну гідрохлориду, не є антагоністом сульфаніламідних лікарських засобів. Має антиаритмічну дію.

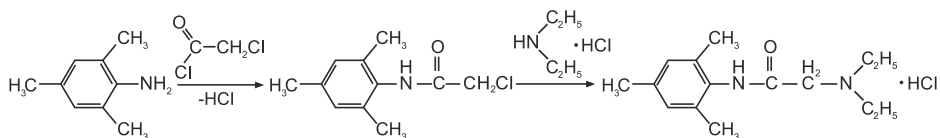
Тримекаїн (Trimecainum)
Trimecaine hydrochloride*



β - Діетиламіно-2,4,6-триметилацетаніліду гідрохлорид

Одержання. Аналогічно ксикаїну. Взаємодія хлорангідриду хлорацетатної кислоти

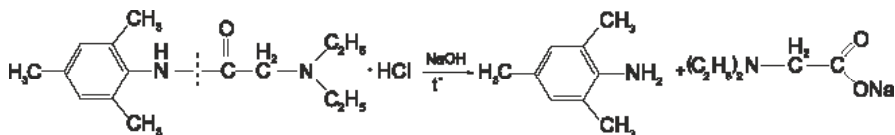
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$ з 2,4,6-триметиланіліном (мезидином), а потім конденсація з діетиламіном $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ у присутності хлоридної кислоти HCl :

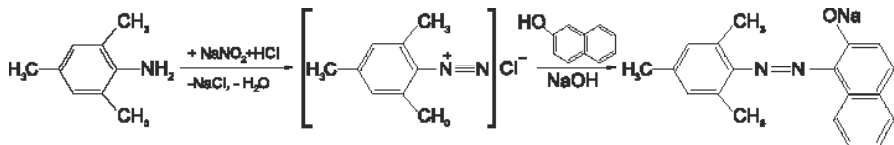


Властивості. Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Дуже легко розчинний у воді, легкокорозинний у етанолі та хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Кислотний або лужний гідроліз субстанції з наступною ідентифікацією 2,4,6-триметиланіліну (наявність первинної ароматичної аміногрупи):





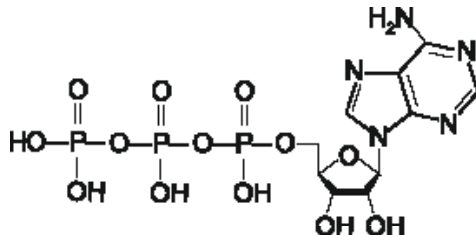
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.
2. Аргентометрія, зворотне титрування $s = 1$.
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, $s = 1$.
4. Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, $s = 1$.

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

Застосування. Місцевий анестетик. За силою і тривалістю дії перевершує прокаїну гідрохлорид.

Кислота аденозинтрифосфорна (Acidum adenosintri-phosphoricum) АТФ Fosfobion



*Аденозин-5'-трифосфорна кислота або трифосфорний естер
9-β-D-рибофуранозиду*

АТФ – природна складова частина тканин організму людини і тварин, утворюється при реакціях окиснення і в процесі гліколітичного розщеплення вуглеводів. Бере участь у багатьох процесах обміну речовин.

Властивості. Білий кристалічний гігроскопічний порошок. Для медичного застосування випускається розчин натрію аденозинтрифосфату 1 %-ний для ін'єкцій (Solutio Natrii adenosintri-phosphatis 1 % pro injectionibus) – безбарвна або

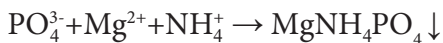
злегка жовтувата рідина з рН = 7,0–7,3.

Ідентифікація.

1. Залишок рибози виявляють, діючи на речовину розчином феруму (III) хлориду в кислоті хлористоводневій концентрованої і розчином орцину. Після нагрівання на киплячому водяному нагрівнику протягом 20 хвилин суміш набуває зеленого забарвлення.

2. Іон натрію визначають за забарвленням полум'я в жовтий колір.

3. Фосфати виявляють при нагріванні речовини на водяному нагрівнику з магnezіальною сумішшю:



Випробування на чистоту. Виявляють наявність домішок інших похідних пурину.

Кількісне визначення натрію аденозинтрифосфату двозаміщеного проводять спектрофотометрично після попереднього відділення хроматографічним методом домішок аденозину, аденозинмонофосфату і аденозиндифосфату.

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

Застосування. При дистрофії й атрофії м'язів, спазмах периферичних судин, при хронічній коронарній недостатності у вигляді 1%-ного розчину.

Лекція 4

Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН.

1. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин, периферичні вазодилатори.
2. Антагоністи йонів кальцію.
3. Активатори калієвих каналів.
4. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.
5. Ангіопротектори, гіпотензивні та гіпертензивні засоби.
6. Антиоксиданти.

1. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин, периферичні вазодилатори.

Кровопостачання та метаболізм в міокарді, найважливіші фактори, які забезпечують нормальне функціонування серцево-судинної системи. Їх порушення призводять до ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда.

Одною з форм прояву ішемічної хвороби серця є стенокардія.

Принципи медикаментозного лікування стенокардії

Своєчасне зняття нападу стенокардії.

Досягнення ремісії у період загострення захворювання.

Попередження ускладнень і прогресування захворювання, розвитку інфаркту міокарда і раптової смерті.

Для досягнення цих завдань використовують різні групи лікарських препаратів, які здатні підсилити вінцевий кровообіг, знизити потребу міокарда в кисні, покращити реологічні властивості крові та метаболічні процеси у серцевому м'язі. Головною з них є група антиангінальних засобів.

Антиангінальні, або коронароактивні, засоби - це гру-

па лікарських препаратів, які за рахунок різних механізмів вирівнюють невідповідність між потребою міокарда в кисні та його постачанням по вінцевих судинах. Клінічно це проявляється зняттям або попередженням нападів стенокардії, тобто покращенням перебігу захворювання, та підвищенням толерантності хворих до фізичного навантаження.

Сучасні антиангінальні препарати поділяють на такі групи:

Нітрати й близькі до них сидноніміни.

Бета-адреноблокатори.

Антагоністи іонів кальцію.

Активатори калієвих каналів.

Крім того, для лікування хворих на стенокардію використовують інгібітори АПФ, антиагреганти і антикоагулянти, засоби метаболічного впливу на міокард.

Периферичні вазодилататори

Найбільше значення у лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця мають такі нітрати: нітрогліцерин, ізосорбід динітрат та ізосорбід-5-мононітрат.

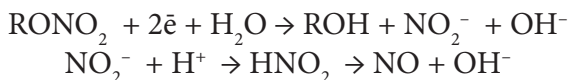
Усі нітрати мають спільний механізм дії. Потрапляючи всередину клітин гладеньких м'язів судин, вони взаємодіють із сульфгідрильними (-SH) групами (нітратними рецепторами). При цьому стимулюється утворення ендотеліального фактора релаксації судин (ЕФР, ERF), який за своєю хімічною природою є оксидом азоту (NO). Під впливом NO у клітинах гладеньких м'язів судин знижується вміст іонізованого Ca^{2+} , що призводить до їх розслаблення і вазодилатації, у тому числі вінцевих судин.

Нітрогліцерин іноді застосовують для так званої короткочасної профілактики нападу стенокардії.

До пролонгованих форм нітрогліцерину належать тринітронг, сустак та нітронг.

Слід відзначити, що нітрати – це джерело NO. Вони викликають спазмолітичну дію в різних м'язах (шлунково-кишкового тракту, жовчних шляхів, сечових протоків, бронхів). Трансформація нітратів в NO потребує процесу відновлення, який, певно, і *in vitro* і *in vivo*, відбувається за наступною загальною

схемою (\bar{e} –електрон; перенос електронів – обов'язкова стадія відновлювального процесу):

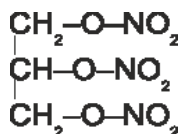


Із групи сиднонімінів у клінічній практиці використовують *молсидомін* (корватон, сиднофарм), який належить до периферичних вазодилаторів і за механізмом дії подібний до нітратів. При потраплянні в організм молсидомін метаболізується у печінці з утворенням сполуки, що містить вільну групу NO, яка спонтанно відщеплюється. Цей процес не потребує попередньої взаємодії препарату із сульфгідрильними групами. Оксид азоту, який утворився, стимулює гуанілатциклазу, що активує синтез цГМФ.

Гліцерину тринітрату розчин (ДФУ)

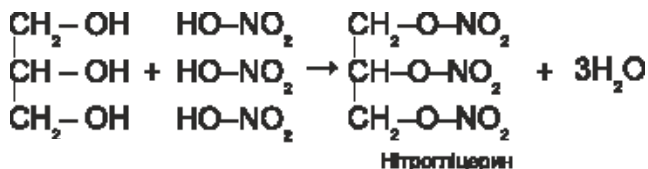
(*Glyceroli trinitratis solutio*)

Розчин нітрогліцерину (*Solutio Nitroglycerini*)



Пропан-1,2,3-триїлу тринітрат

Одержання. Синтезують нітрогліцерин при -15°C , пропускаючи (тонким струменем) безводний гліцерин через суміш кислот сульфатної та нітратної концентрованих:



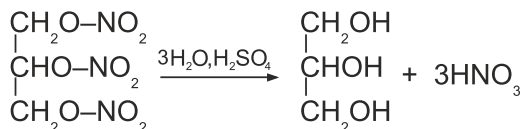
Властивості. Етанольний розчин гліцерину тринітрату є прозорою, безбарвною або світло-жовтого кольору рідиною. Змішується з ацетоном і етанолом. (Чистий гліцерину тринітрат – безбарвна рідина. Легко розчинний в етанолі, змішується

з ацетоном і не змішується з водою).

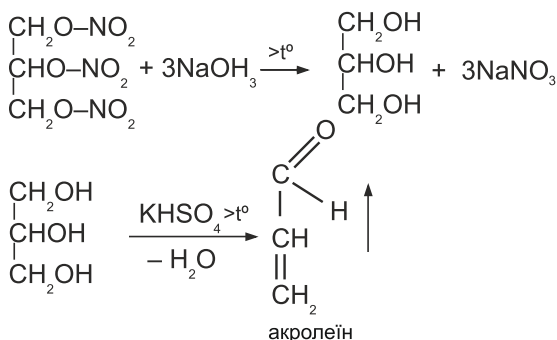
Ідентифікація.

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

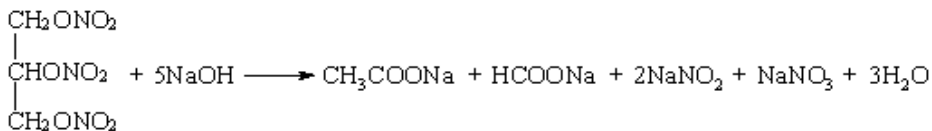
2. Нефармакопейні реакції: а) з розчином дифеніламіну в кислоті сульфатній концентрованій (залишки кислоти нітратної) утворюється сине забарвлення (див. ідентифікація нітратів).



б) реакція на залишок гліцерину після лужного гідролізу лікарської речовини – спирт відганяють, залишок нагрівають з калію гідросульфатом – з’являється запах акролеїну.



Кількісне визначення. Абсорбційна спектрофотометрія у видимій області спектра ($\lambda = 540$ нм). Метод базується на визначенні оптичної густини забарвленого продукту, який утворюється після лужного гідролізу речовини взаємодією з розчином кислоти сульфанілової у кислому середовищі і розчином нафтилетилендіаміну дигідрохлориду (ДФУ, доповнення):



Вміст гліцерину тринітрату, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$\frac{A_T \cdot m_S \cdot C}{A_R \cdot m_T \cdot 60,8 \cdot 100}$$

де: A_T – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл випробуваного розчину;

m_T – маса наважки субстанції, у міліграмах;

C – вміст NaNO_2 в натрію нітриті, у відсотках;

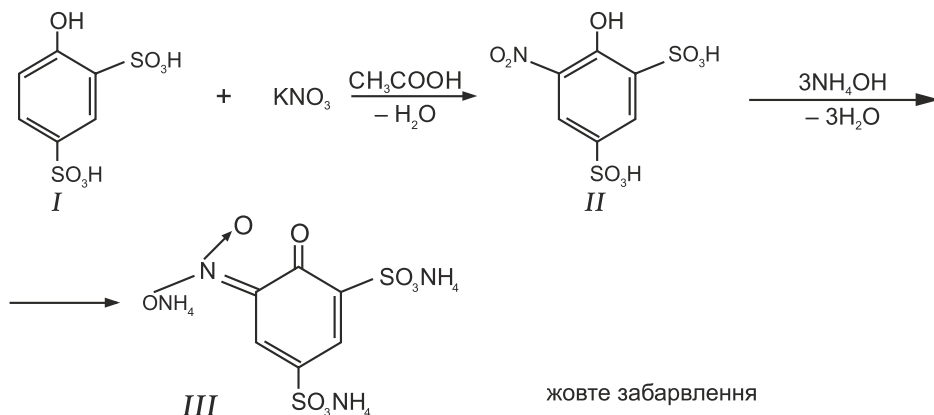
A_R – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл розчину порівняння;

60,8 – коефіцієнт перерахунку натрію нітриту на нітрогліцерин з урахуванням мольних співвідношень.

m_S – маса наважки натрію нітриту, у міліграмах.

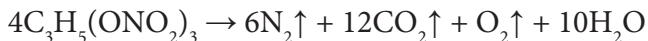
2. Алкаліметрія у неводному середовищі (у піридині), титрант- тетрабутиламоній гідроксид (ДФУ). Титрують потенціометрично ($s=1/3$).

3. Фотометрія, яка базується на вимірюванні світлопоглинання ($\lambda = 410$ нм) продукту взаємодії нітратів, утворених у результаті гідролізу нітрогліцерину з фенол-2,4-дисульфокислотою. Концентрацію нітрогліцерину визначають за допомогою калібрувального графіка, який побудовано за продуктом взаємодії реактиву з хімічно чистим калію нітратом:



Зберігання. Розведені розчини зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від 2°C до 15 °C. Більш концентровані розчини зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від 15 °C до 20 °C. При одержанні і зберіганні лікар-

ського засобу необхідно бути обережним, оскільки при нагріванні до 180 °С або від удару він вибухає:

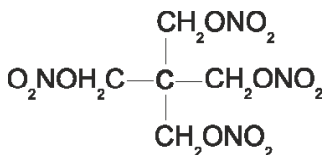


Розлиті нітрогліцерин або його розчин необхідно відразу ж залити лугом!

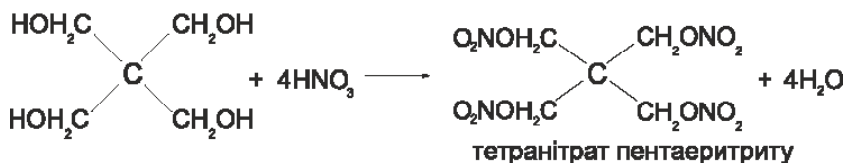
При контакті зі шкірою може викликати головний біль.

Застосування. Спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб. Лікарські засоби нітрогліцерину пролонгованої дії – сустак, нітронг.

Ериніт (Erynitum)
Pentaerythritol tetranitrate



Синтез. Реакцією естерифікації пентаеритриту кислотою нітратною:



Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, ефірі та ацетоні.

Ідентифікація.

1. Після гідролізу реакція на нітрати з дифеніламіном .
2. Спиртовий фрагмент ериніту після гідролізу виявляють реакцією бензоїлування. Одержаний пентаеритриту тетрабензоат має температуру плавлення 99–101 °С.

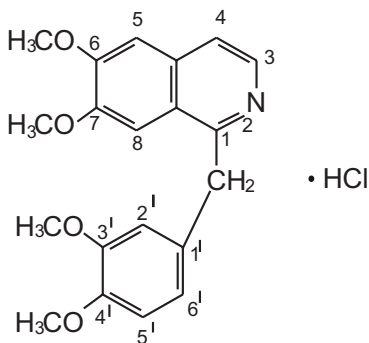
Кількісне визначення ериніту в таблетках проводять гравіметрично після екстракції ацетоном і упарювання розчину. При розрахунку беруть до уваги вміст стеаринової кислоти (допоміжна речовина), яку відтитровують натрію гідроксидом у ДМФА або ацетоні.

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

Ериніт, як і нітрогліцерин, – вибухонебезпечна речовина.

Застосування. Спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб.

**Папаверину гідрохлорид (ДФУ)
(Papaverini hydrochloridum)**



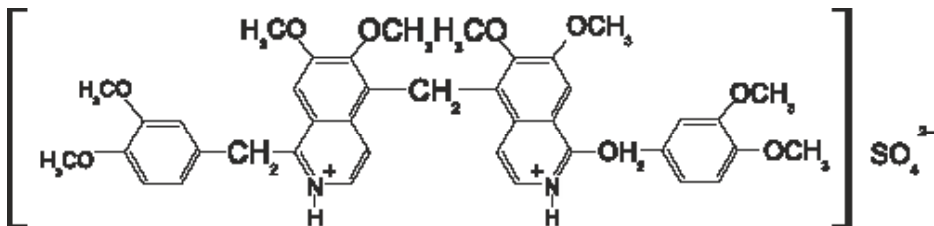
1-(3',4'-Диметоксibenзил)-6,7-диметоксиізохіноліну гідрохлорид

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: УФ-спектроскопія.
2. За температурою плавлення основи папаверину після осадження розчином амоніаку.
3. Після нагрівання субстанції з оцтовим ангідридом та кислотою сульфатною розчин забарвлюється у жовтий колір із зеленою флуоресценцією.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Нефармакопейні реакції:
 - а) з кислотою нітратною концентрованою утворюється жовте забарвлення, що переходить в оранжеве при нагріванні (реакцію проводять у фарфоровій чашці);
 - б) при нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою субстанція забарвлюється у фіолетовий колір;
 - в) з реактивом Маркі спочатку утворюється червоне забарвлення, потім жовте і яскраво-оранжеве. Під дією бромної води

та амоніаку з'являється фіолетовий осад, який розчиняється в спирті і дає фіолетово-червоне забарвлення.

У ході реакції утворюється метиленбіспаверину сульфат, який потім окиснюється:



Цю реакцію можна використовувати для кількісного визначення папаверину гідрохлориду методом фотоколориметрії.

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$ (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (див. хініну гідрохлорид).

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

3. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі без використання хлороформу, бо папаверин – дуже слабка основа, $s = 1$.

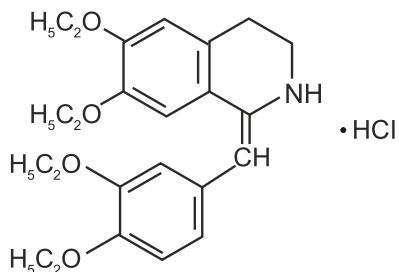
4. Спектрофотометрія (в лікарських формах).

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

Застосування. Спазмолітичний засіб з гіпотензивним ефектом.

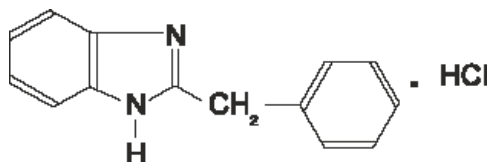
Близьким за структурою і фармакологічною дією до папаверину гідрохлориду є дротаверину гідрохлорид.

Дротаверину гідрохлорид (Drotaverini hydrochloride*)
НО-ШПА (Nospanum)



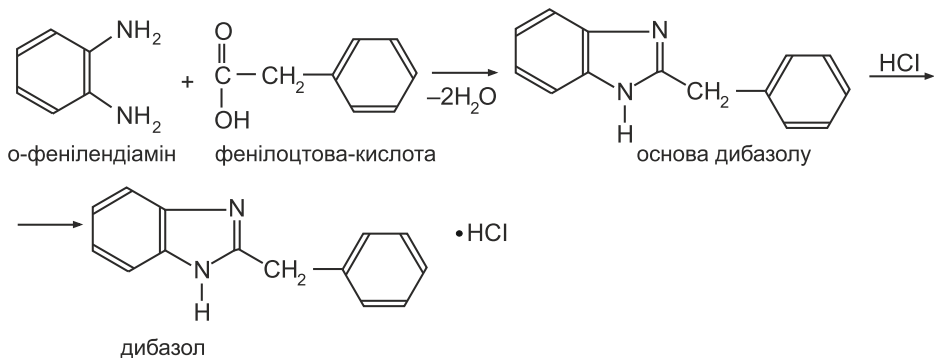
1-(3',4'-Діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

Дибазол (Dibazolium) Bendazol*



2-Бензилбензімідазолу гідрохлорид

Одержання . Дибазол синтезують конденсацією *o*-фенілендіаміну з фенілоцтовою кислотою:



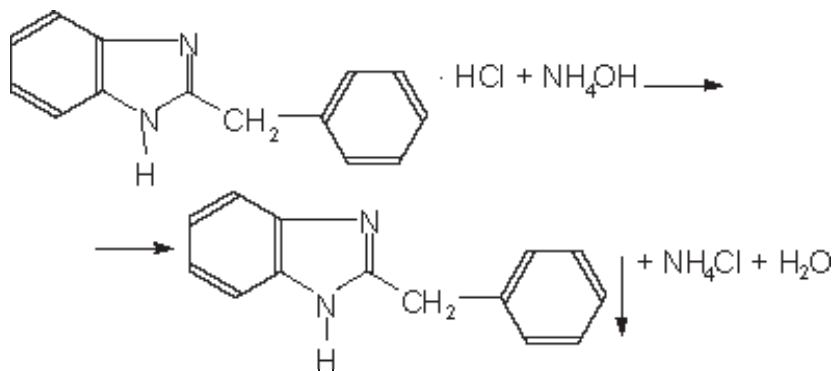
Властивості. Білий, іноді з ледь сіруватим чи жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гірко-солоний на смак. Гі-

гроскопичний. На відміну від інших гідрохлоридів, важкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті і важкорозчинний у хлороформі, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний у ефірі.

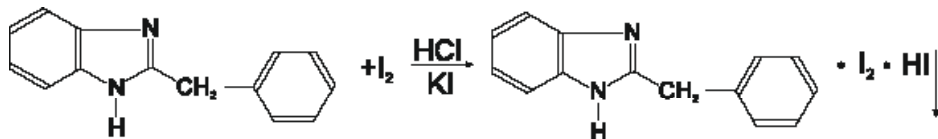
Ідентифікація.

1. УФ-спектроскопія.

2. Після осадження основи дибазолу амоніаком у фільтраті визначають хлориди із аргентуму нітратом:



3. Наявність гетероциклічних атомів Нітрогену зумовлює реакцію з розчином йоду в кислому середовищі – утворюється осад червонувато - сріблястого кольору (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 25 °С):



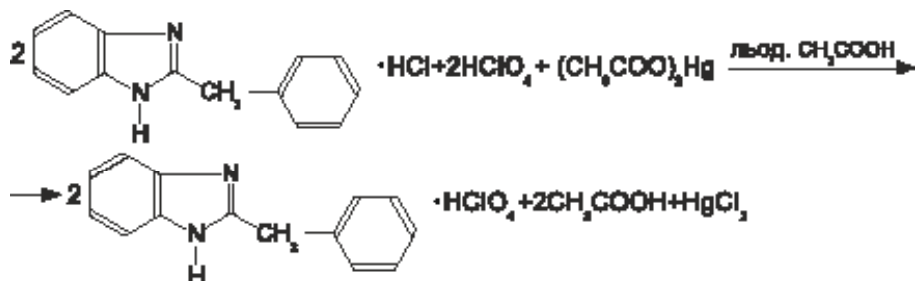
4. Субстанція взаємодіє зі спиртовим розчином кобальту (II) нітрату з утворенням блакитного забарвлення.

5. В присутності хлороформу дибазол взаємодіє з розчином амонію ванадату в кислоті сульфатній концентрованій. Шар хлороформу поступово забарвлюється у вишневий колір.

Випробування на чистоту. Специфічну домішку – *o*-феніллендіамін визначають реакцією з феруму (III) хлоридом у кислому середовищі – не повинно з'являтися рожеве забарвлення.

Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату,

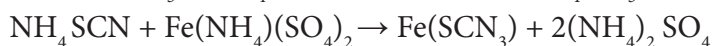
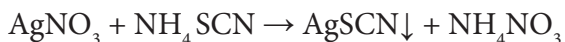
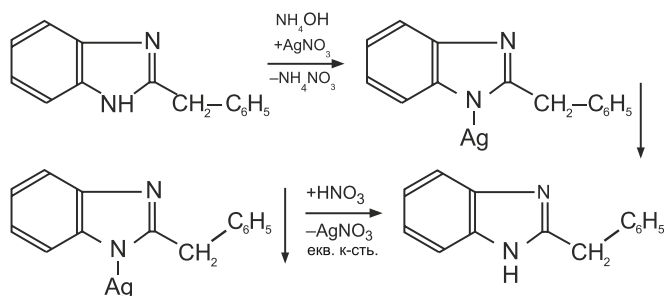
індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.



Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Тіоціанатометрія за замісником. При дії на спиртовий розчин субстанції розчином аргентуму нітрату концентрованим у присутності амонію гідроксиду утворюється білий осад аргентумової солі дибазолу.

Осад на фільтрі розчиняють в кислоті нітратній. Еквівалентну кількість аргентуму нітрату, що утворився, титрують розчином амонію тіоціанату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, $s = 1$.



3. Аргентометрія, пряме титрування в присутності ацетону та розчину натрію ацетату, індикатор – калію хромат, $s = 1/2$.

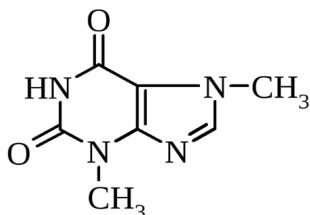
4. Алкаліметрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, $s = 1$.

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

Застосування. Дибазол – синтетичний аналог папаверину. Застосовується як спазмолітичний засіб при спазмах кровоносних судин (при коронарній недостатності, гіпертонічних кризах, виразковій хворобі шлунка, спазмах кишечника) у вигляді

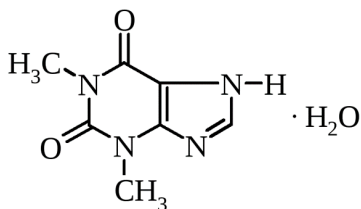
таблеток по 0,02 г та ін'єкційних розчинів (1–2 % підшкірно).
Має гіпотензивну дію; останнім часом уживають як імуностимулятор.

Теобромін (Theobrominum) (ДФУ)



3,7-диметилксантин

Теофілін моногідрат (Theophyllinum monohydricum) (ДФУ)

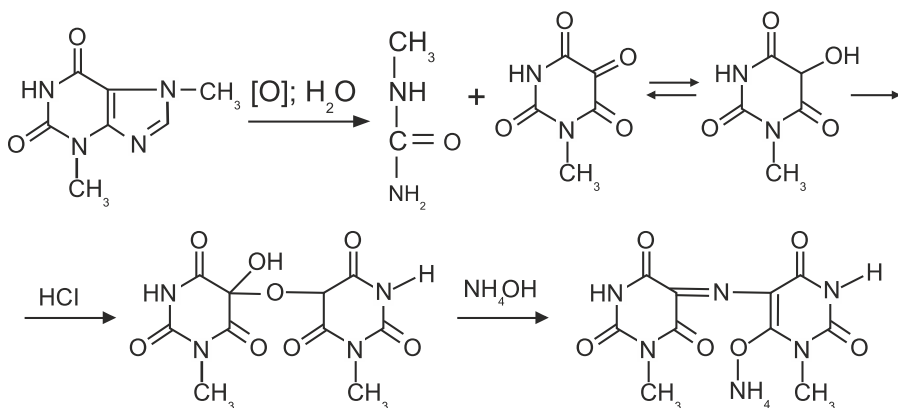


1,3-диметилксантин

Властивості.

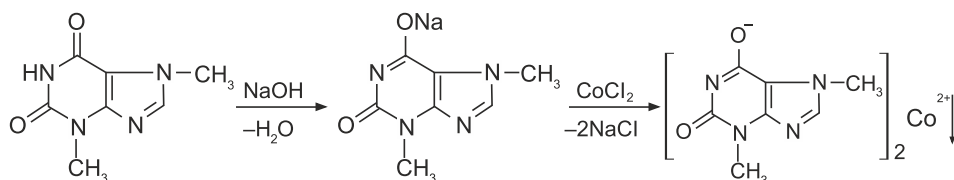
Теобромін і теофілін – амфотерні сполуки з переважанням кислотних властивостей (за рахунок рухомого атома гідрогену при нітрогені в положенні 1 або 7).

Ідентифікація: Групова фармакопейна реакція – реакція на ксантини (мурексидна проба або реакція на алкалоїди пуринового ряду). Субстанцію у фарфоровій чашці обробляють окисником (H_2O_2 , Br_2 , конц. HNO_3 або ін.) і випарюють на водяному нагрівнику досуха. При змочуванні залишка 1–2 краплями розчину амоніаку з'являється пурпурово-червоне забарвлення.

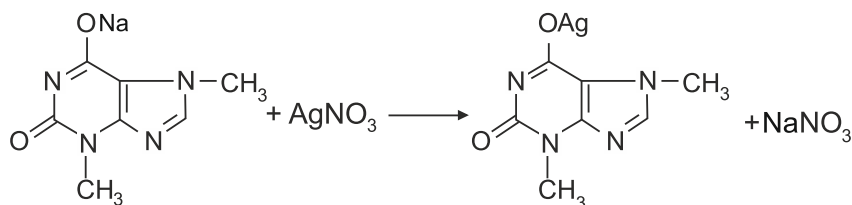


Теобромін:

1. Реакція його натрієвої солі, отриманої при взаємодії натрію гідроксиду з надлишком теоброміну (використовують фільтрат), з розчином кобальту (II) хлориду – з'являється інтенсивне фіолетове забарвлення, яке швидко зникає, і утворюється осад сірчато-блакитного кольору:



2. Реакція натрієвої солі теоброміну з розчином аргентуму нітрату – утворюється густа желатиноподібна маса (аргентумова сіль), яка розріджується при нагріванні до 80° С і знову застигає при охолодженні.



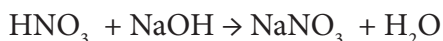
Теофілін:

1. Реакція натрієвої солі теофіліну з розчином кобальту (II) хлориду – утворюється білий з рожевим відтінком осад кобальтової солі.

2. З лужним розчином натрію нітропрусиду утворюється зелене забарвлення, яке зникає при додаванні надлишку кислоти хлористоводневої.

Кількісне визначення.

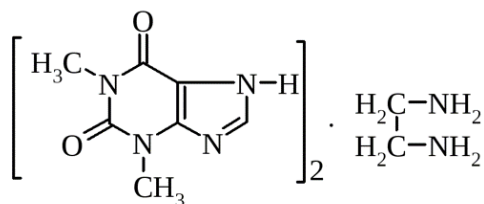
Теобромін і теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником (непряма алкаліметрія), який ґрунтується на утворенні солей аргентуму із виділенням еквівалентних кількостей кислоти нітратної, котру відтитровують розчином натрію гідроксиду, індикатор – феноловий червоний, $s = 1$:



Зберігання. Лікарські засоби пуринових алкалоїдів зберігають у закупореній тарі. Теофілін оберігають від дії світла.

Застосування. Теобромін і теофілін – спазмолітичні (судино-, бронхорозширювальні) та діуретичні засоби.

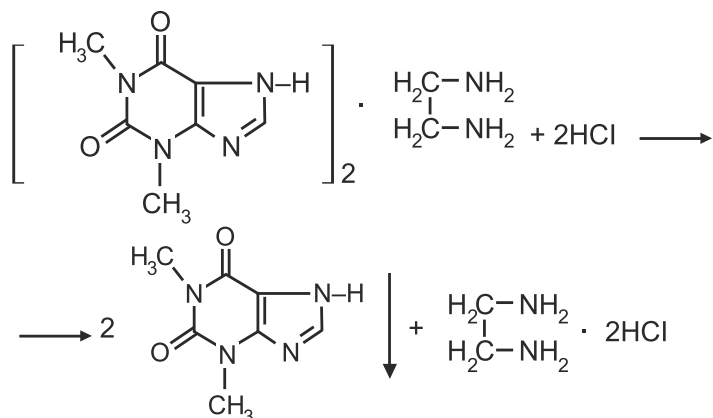
Еуфілін (Euphyllinum) Aminophylline*



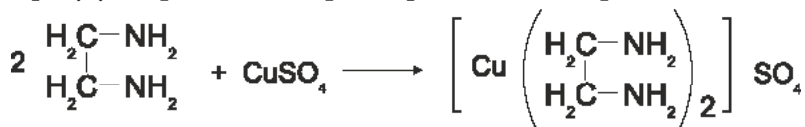
Теофілін з 1,2 - етилендіаміном

Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок з слабким амоніачним запахом. На повітрі поглинає вуглекислоту, при цьому зменшується його розчинність. Розчинний у воді, водні розчини мають лужну реакцію.

Ідентифікація. Теофілін в еуфіліні ідентифікують: а) мурексидною пробою; б) за температурою плавлення теофіліну (269 – 274°C) після підкислення кислотою хлоридною до рН 4-5.

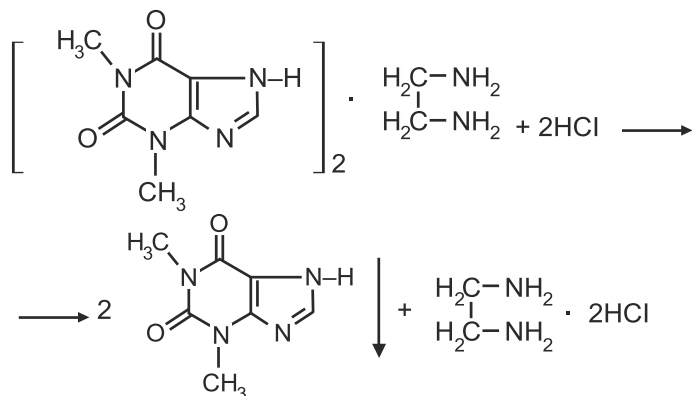


2. Етилендіамін ідентифікують з розчином купруму (II) сульфату утворюється яскраво-фіолетове забарвлення:



Кількісне визначення:

1. Етилендіамін визначають ацидиметрично, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1/2$:



Етилендіаміну в еуфіліні має бути 14–18 % або в еуфіліні для ін'єкцій – 18–22 %.

2. Теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником після висушування наважки в сушильній шафі при 125–130 °С до зникнення запаху амінів, $s = 1$.

Вміст безводного теофіліну в еуфіліні має бути 80,0–85,0 %, в еуфіліні для ін'єкцій – 75–82 %.

У лікарських формах еуфілін найчастіше визначають за етилендіаміном з урахуванням його нормативного відсоткового вмісту в речовині.

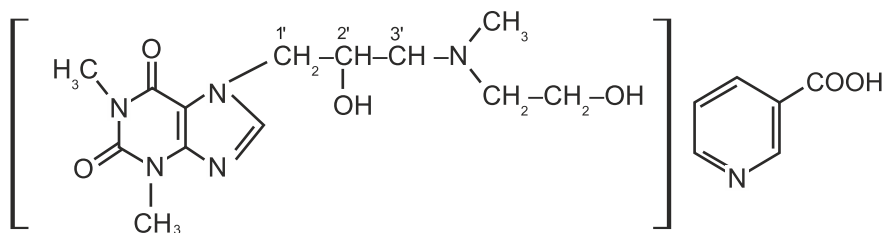
Зберігання. Враховуючи здатність поглинати вуглекислий газ, зберігають у закупореній заповненій доверху тарі, оберігаючи від дії світла і вологи.

Застосування. Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб. Вживають перорально, внутрішньом'язово (12 і 24%-ні розчини) і внутрішньовенно (2,4 %-ний розчин).

Близькі до теофіліну за дією і структурою синтетичні речовини – дипрофілін і ксантинолу нікотинат.

Ксантинолу нікотинат (Xantynoli nicotinas)

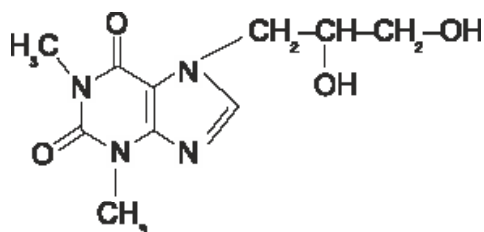
Компламін, Теонікол



7-[2'-гідрокси-3'-(N-метил-β-гідроксиетиламіно)-пропіл]-теофіліну нікотинат

Застосування. Засіб для покращення периферичного і церебрального кровообігу.

Дипрофілін (Diprophyllinum)



7-(2',3'-Дигідроксипропіл)-теофілін

Застосування. Менш токсичний, ніж теофілін. Використовують при спазмах коронарних судин, серцевій і бронхіальній астмі, гіпертонічній хворобі.

2. Антагоністи іонів кальцію.

Антагоністи іонів кальцію, залежно від хімічної будови, поділяють на такі групи:

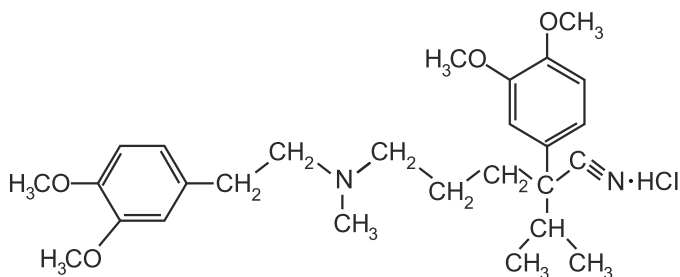
Похідні дифенілалкіламіну (верапаміл).

Похідні бензотіазепіну (дилтіазем).

Похідні дигідропіридину (ніфедипін, амлодипін, нікардипін, ісрадипін, німодипін).

Похідні дифенілпіперазину (цинаризин, флунаризин).

Верапамілу гідрохлорид (Verapamili hydrochloridum)



(RS)-5-[2-(3,4-Диметоксифеніл)етил]метиламіно-2-(3,4-диметоксифеніл)-2-ізопропілвалеронітрилу гідрохлорид.

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий кристалічний порошок, розчинний у воді, помірнорозчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі; Тпл = 144 °С.

Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; за характерною реакцією на хлориди; методом ТШХ.

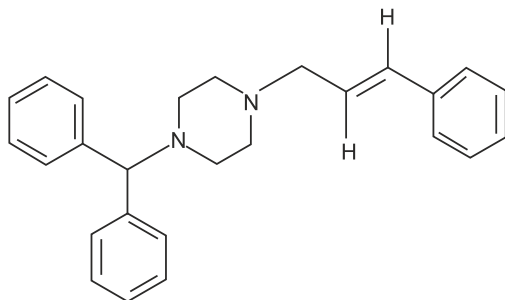
Кількісно визначають методом неводного титрування в безводній оцтовій кислоті в присутності меркурій (II) ацетату,

точку еквівалентності визначають потенціометрично.

Зберігання. У герметично закупореній тарі.

Застосування. Гіпертонічна хвороба, гіпертонічний криз, стенокардія, профілактика пароксизмальної надшлуночкової тахікардії, передсердна екстрасистолія, гіпертрофічна кардіоміопатія, фібриляція та тріпотіння передсердь.

Цинаризин (Cinnarizinum)



(E)-1- (дифенілметил)- 4-(3'-фенілпроп-2'- еніл)-піперазин.

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у метиленхлориді, розчинний в ацетоні, малорозчинний в етанолі та метанолі. Тпл — від 118 до 122 °С.

Ідентифікують за Тпл; ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ, за появою пурпурового забарвлення при додаванні розчину безводної лимонної кислоти в оцтовому ангідридi.

Кількісно визначають методом неводної ацидиметрії (індикатор — нафтолбензеїн).

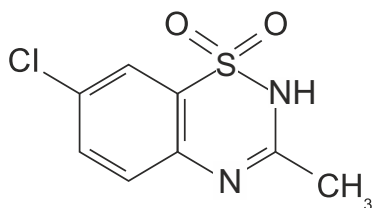
Зберігання. У добре закупореному контейнері в захищеному від світла місці.

Застосування. Порушення мозкового кровообігу. Лабіринтові порушення. Профілактика нападів мігрені. Хвороба Мен'єра. Профілактика і лікування порушень периферичного кровообігу.

3. Активатори калієвих каналів.

До активаторів калієвих каналів, які застосовуються у хворих на ІХС, належить нікорандил. Нікорандил, активуючи ці Ca^{2+} -залежні канали, спричиняє розслаблення гладеньких м'язів судин із розвитком коронарної, артеріолярної та венозної вазодилатації. При цьому покращується кровопостачання міокарда, зменшується перед- і післянавантаження на серце, що супроводжується зменшенням потреби міокарда у кисні, обмеженням зони ішемічного пошкодження. Інші препарати з групи активаторів калієвих каналів (міноксидил, діазоксид) використовуються для лікування артеріальної гіпертензії.

Діазоксид (Diazoxidum)



7-хлор-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді та ефірі, легкокорозинний у ДМФА, малорозчинний у спирті, розчинний у розчинах гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними методами: УФ-спектроскопія, ТШХ.
2. За реакцією утворення азобарвника після кип'ятіння з цинковим пилом у кислому середовищі.

Кількісно визначають методом алкаліметрії в суміші води та ДМФА потенціометрично.

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

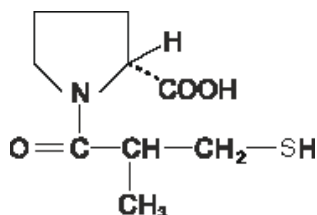
Застосування. Тяжка симптоматична гіпертензія; гіпертонічна хвороба, стійка до дії блокаторів β -адренорецепторів,

симпатолітиків та діуретиків; гіпертонічні кризи, що пов'язані з гострою енцефалопатією, гострим гломерулонефритом; еклампсія.

4. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.

До препаратів, які здатні попередити ефекти такого потужного ендogenous судинозвужуючого агента, як ангіотензин II, належать інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II). До ІАПФ належать каптоприл, еналаприл, раміприл, фозиноприл тощо. У механізмі їх антигіпертензивної дії насамперед відіграє роль здатність блокувати ангіотензинперетворюючий (конвертуючий) фермент, з наступним гальмуванням утворення ангіотензину II з ангіотензину I. Це, у свою чергу, призводить до зменшення синтезу альдостерону в корі надниркових залоз, що супроводжується збільшенням виділення натрію і води з організму. Під впливом ІАПФ покращуються нирковий кровотік і процеси фільтрації у нирках.

Каптоприл (Captoprilum)



(2S)-1-[(2S)-3'-меркапто-2'-метилпропанойл]піролідин-2-карбонова кислота

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, метиленхлориді та метанолі. Розчиняється в розбавлених роз-

чинах лугів. Тпл. — 105...108 °С. $[\alpha]_D^{20}$ = від -156° до -161° (2% водний розчин).

Ідентифікують за Тпл., ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ, за знебарвленням розчину йоду, утворення пікрату.

Кількісно визначають методом йодометричного титрування з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

Зберігаюння. У добре закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

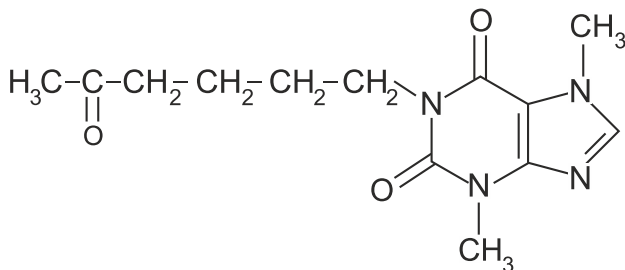
Застосування. Есенціальна артеріальна гіпертензія. Є препаратом вибору при артеріальній гіпертензії у пацієнтів з бронхіальною астмою, цукровим діабетом і у хворих літнього віку.

5. Ангіопротектори. Гіпотензивні та гіпертензивні засоби.

Ангіопротектори (грец. angeion — судина + лат. protector — захисник) — це група ЛП, що поліпшують мікроциркуляцію, нормалізують проникність судин, зменшують набряклість тканин і поліпшують метаболічні процеси в стінках судин. Поряд із вищезазначеними ефектами ангіопротектори виявляють спазмолітичну активність, зумовлюють розширення судин, нормалізують реологічні властивості крові та проникність судин, підвищують резистентність капілярів.

У механізмі дії ангіопротекторів певну роль відіграє інгібування гіалуронідази, гальмування біосинтезу простагландинів, антибрадикінінова активність та інші фактори. Ангіопротекторну дію чинять вітаміни (рутин, рутозид, аскорбінова кислота, нікотинова кислота, троксерутин), глюкокортикоїди і НПЗП (ацетилсаліцилова кислота, диклофенак натрію), пірикарбат, натрію дезоксирибонуклеат, діосмін, етамзилат, нікетамід, дипіридамомл, екстракт гінкго білоба, пентоксифілін, алпростадил, бетагістин, вазаламін, кальцію добезилат, трибенозид, препарати плодів кінського каштана та ін.

Пентоксифілін (Pentoxifyllinum)



3,7-дигідро-3,7-диметил-1-(5'-оксогексил)-1H-пурін-2,6-діон

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, розчинний у воді, легко-розчинний у дихлорметані, малорозчинний в етанолі, важко-розчинний в ефірі; Тпл = 103–107 °С.

Ідентифікують за Тпл; за ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; реакцією на ксантини.

Кількісно визначають методом неводного титрування в оцтовій кислоті й оцтовому ангідриді, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

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

Застосування. Порушення периферичного і мозкового (атеросклероз) кровообігу; ішемічне порушення після перенесеного інфаркту, діабетична ангіопатія, судинна патологія очей, функціональне порушення слуху.

Антигіпотензивні препарати (гіпертензивні) препарати (лат. antihypotensiva) — ЛП, що сприяють підвищенню системного артеріального тиску.

Антигіпотензивні препарати, що застосовуються при артеріальних гіпотензивних станах, класифікують:

ЛП, що стимулюють судиноруховий центр (аналептики — кофеїн, сульфокамфокаїн, кордіамін);

Лікарські препарати, що тонізують ЦНС і серцево-судинну системи (адаптогени — настойки та рідкі екстракти елеутерококу, заманихи, аралії, женьшеню та ін.);

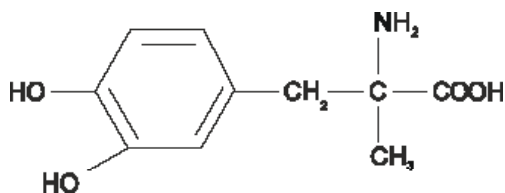
ЛП периферичної судинозвужувальної дії (стимулятори α -адренорецепторів — мезатон, норадреналіну гідротартрат; гормональні препарати — вазопресин; стимулятори ангіотензинових рецепторів — ангіотензинамід);

Лікарські препарати, що підвищують серцевий викид і тонус периферичних судин (стимулятори α - і β -адренорецепторів судин і серця — адреналіну гідрохлорид);

Кардіотонічні препарати (глікозидні — строфантин, неглікозидні — дофамін, добутамін).

Антигіпотензивні препарати мають різний механізм дії та фармакологічні властивості. Збуджують судиноруховий та дихальний центри довгастого мозку (аналептики); підтримують тонус судин завдяки забезпеченню фізіологічно активними речовинами та достатньому кровопостачанню (адаптогени); стимулюють α -адренорецептори судин (артеріол і венул) шкіри, підшкірної клітковини, внутрішніх органів черевної порожнини (мезатон); збуджують α - і β -адренорецептори судин та серця (адреналіну гідрохлорид); звужують периферичні судини (вазопресин); стимулюють ангіотензинові рецептори артеріол (ангіотензин); збуджують дофамінові рецептори, у високих дозах α - і β -адренорецептори (дофамін).

Метилдопа (Methyldopum)



(2S)-2-Аміно-3-(3',4'-дигідроксифеніл)-2-метилпропанова кислота

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий або жовтувато-білий кристалічний порошок, або безбарвні кристали, малорозчинний у воді, дуже малорозчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі, легко розчинний у розведених

мінеральних кислотах.

Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; проводять реакцію з заліза(III) хлоридом (зелене забарвлення), з амонію молібдатом у кислому середовищі (жовте забарвлення), як α -амінокислоти дають реакцію з нінгідрином, з купрум(II) сульфатом в лужному середовищі.

Кількісно визначають ацидиметрично 0,1 М розчином кислоти хлорної в середовищі кислоти оцтової льодяної.

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

Застосування. Легка й помірна артеріальна гіпертензія.

6. Антиоксиданти.

Антиоксиданти (лат. *antioxydanta* < грец. *anti* — проти + *oxy[genium]* — кисень; син.: антиокисники, антиоксигени) — це поліфункціональні сполуки різної природи, здатні усувати або гальмувати вільнорадикальне окиснення (ВРО) органічних речовин мономолекулярним киснем.

Антиоксиданти класифікуються за трьома принципами: походженням, хімічною будовою та механізмом дії.

За походженням антиоксиданти поділяють на природні (біоантиокисники) і синтетичні. В основу хімічної класифікації покладено число ароматичних кілець у структурі сполуки, яка має антиокиснювальну активність, і кількість замісників та кілець.

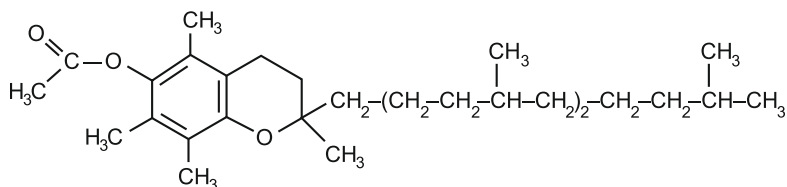
До біоантиокисників в основному належать:

– ферментні антиоксиданти — супероксиддисмутази (СОД), каталаза, пероксидаза, глутатіон-редуктаза;

– макромолекулярні неферментативні компоненти: білок — переносник заліза (трансферин) та інші білки сироватки крові, здатні зв'язувати іони заліза (церулоплазмін, гаптоглобін, гемопексин);

– низькомолекулярні компоненти (тироксин, флавоноїди, стероїдні гормони, вітаміни А, Е, D, убіхінон, низькомолекулярні SH-сполуки та аскорбінова кислота).

Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetat)

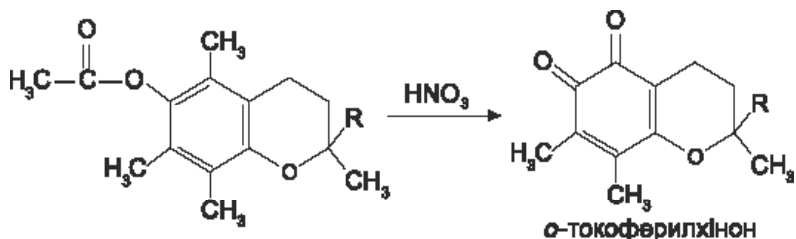


(±)-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

Властивості. Світло-жовта, прозора, густа, масляниста рідина зі слабким запахом. Практично нерозчинна у воді, розчинна в 96 %-ному етанолі і дуже легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі та оліях. Під дією світла токоферолу ацетат окиснюється і темніє.

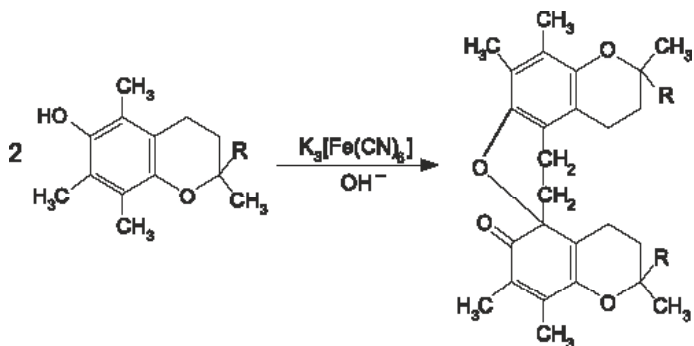
Ідентифікація.

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

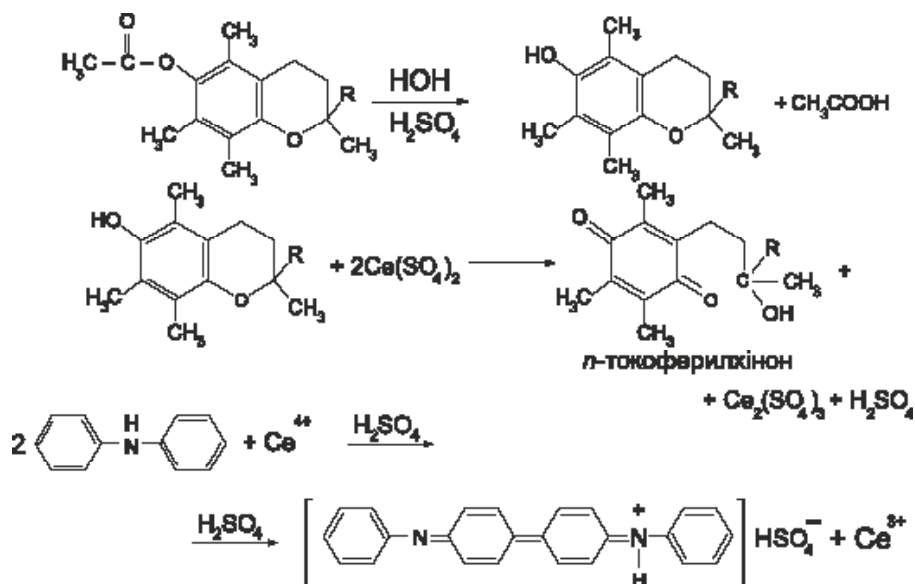


2. Токоферолу ацетат гідролізують розчином калію гідроксиду в абсолютному спирті (при нагріванні), потім додають кислоту сульфатну концентровану – відчувається запах етилацетату.

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



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



В КТТ – синє забарвлення.

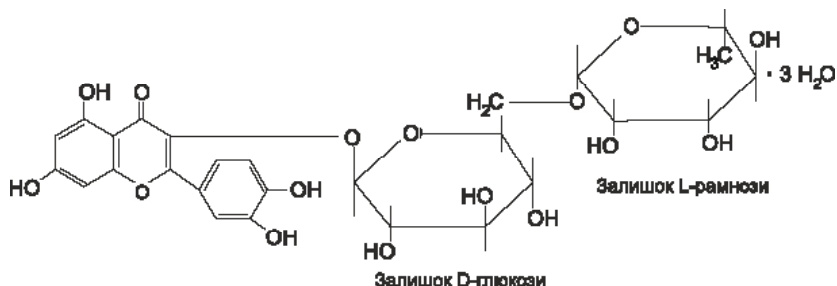
Паралельно проводять контрольний дослід.

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

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

Застосування. При нервових захворюваннях, м'язових дистрофіях, склерозі, для поліпшення зору, при променевої хворобі.

Рутин (Rutinum)

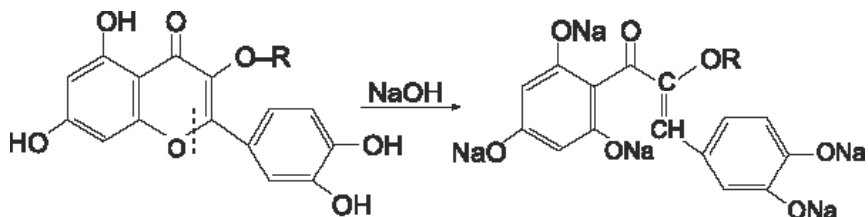


3-Рутинозид кверцетину або 3-рамноглікозил-3,5,7,3',4'-пентагідроксифлаво́н

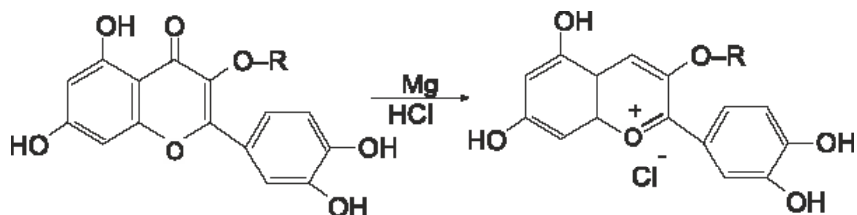
Властивості. Зеленкувато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у спирті, важкорозчинний у киплячому спирті, практично нерозчинний у розчинах кислот, ефірі, хлороформі, ацетоні та бензолі, розчинний у розбавлених розчинах гідроксидів лужних металів.

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

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



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



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

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

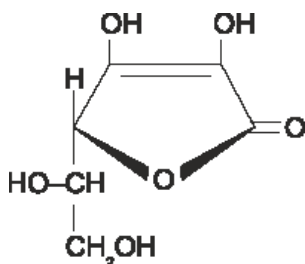
5. Реакція з ферум (III) хлоридом - виникає темно-зелене забарвлення (наявність фенольних гідроксилів).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

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

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

Кислота аскорбінова (Acidum ascorbicum) (ДФУ)



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

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря і вологи. Легкорозчинний у воді, розчинний у

96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190°C із розкладанням.

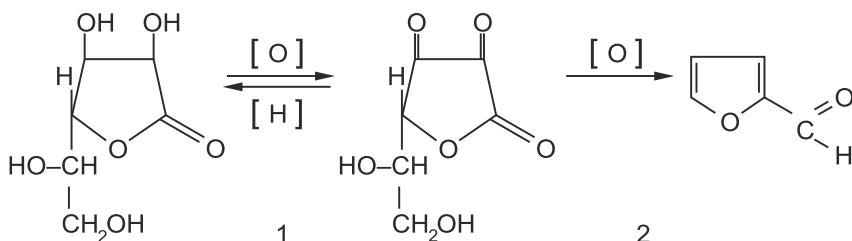
За рахунок ендіольного угруповання кислота аскорбінова проявляє відновні й кислотні властивості.

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

Аскорбінова кислота окиснюється у дві стадії:

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

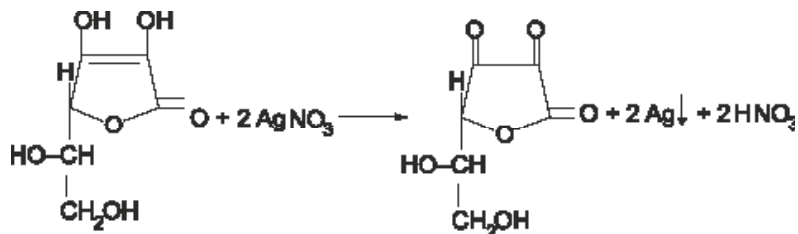
2) необоротний процес окиснення, який врешті-решт призводить до утворення фурфуролу:



Ідентифікація.

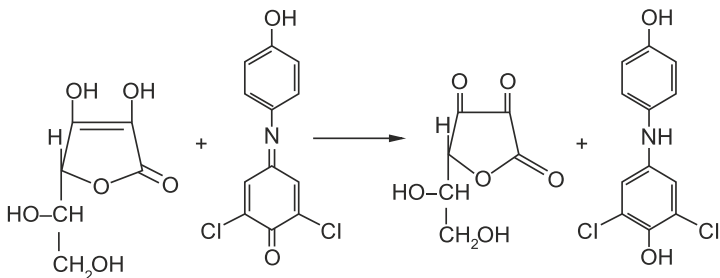
1. Фізико-хімічними методами: УФ- та ІЧ-спектроскопія, визначення рН та питомого оптичного обернення.

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

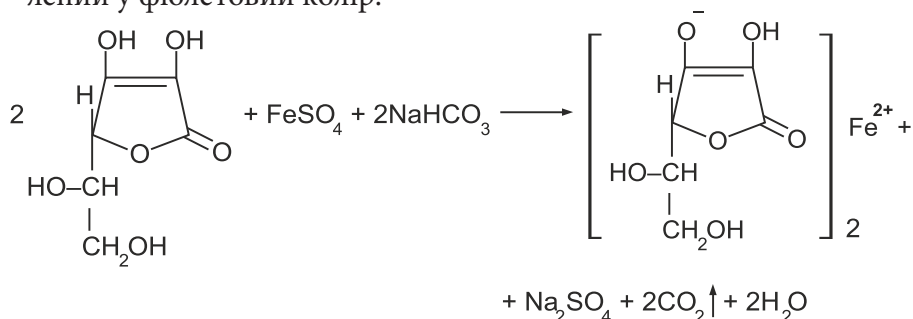


Нефармакопейні реакції:

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

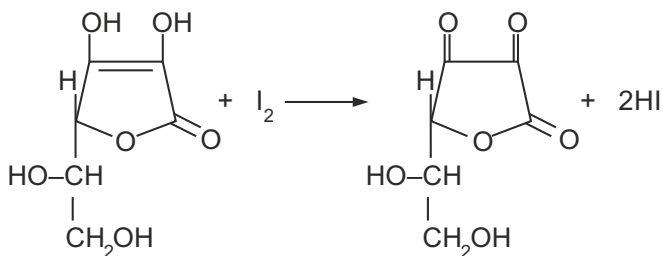


б) Кислота аскорбінова з феруму (II) сульфатом у присутності натрію гідрокарбонату утворює феруму аскорбінат, забарвлений у фіолетовий колір:

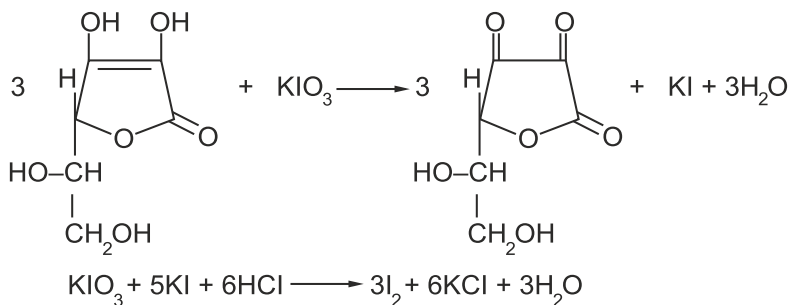


Кількісне визначення.

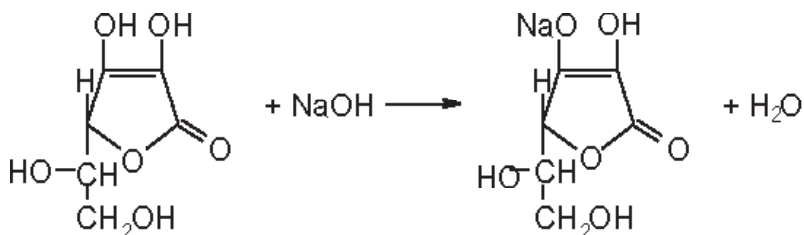
1. Йодометрія в присутності кислоти сульфатної розведеної, пряме титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



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



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



4. Титрування розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту, $s=1$.

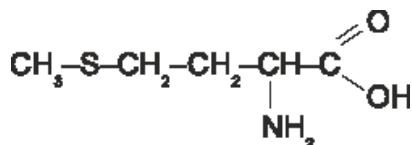
Метод використовують для визначення вмісту кислоти аскорбінової в рослинній сировині.

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

Зберігання. У закупореній тарі із темного скла.

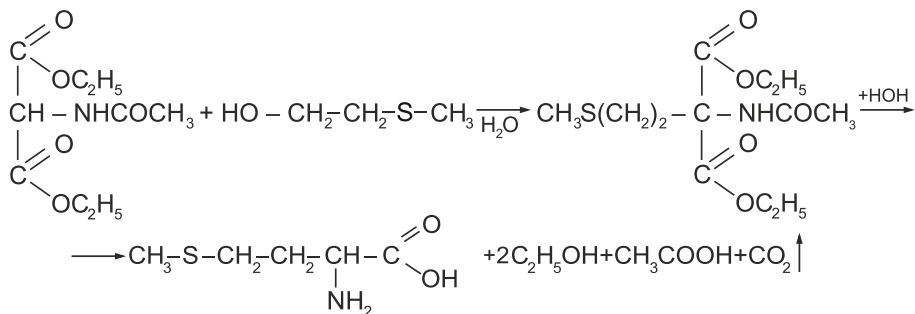
Застосування. У профілактичних і лікувальних цілях при скорбуті (цинзі), кровотечах різної етіології, інфекційних захворюваннях та інтоксикаціях, захворюваннях печінки та нирок.

Метіонін (Methioninum) (ДФУ)



(S)-2-аміно-4-(метилтіо)бутанова кислота

Отримання. Синтезують конденсацією ацетиламінмалонового естеру та β -метилтіостанолу з подальшим гідролізом і декарбоксілюванням утвореної сполуки:

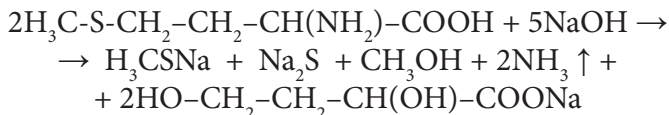


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 % етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Реакція з натрію гідроксидом та натрію нітропрусидом у присутності гліцину:



Натрію сульфід, що утворився, з натрію нітропрусидом дає темно-червоне забарвлення:



Нефармакопейні реакції:

а) після лужного гідролізу реакційну суміш підкислюють; з'являється запах гідрогенсульфіду та меркаптану:



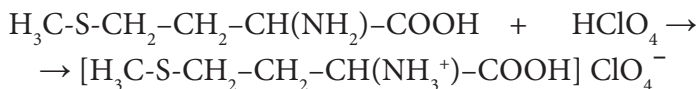
б) при нагріванні лікарського засобу з розчином нінгідрину з'являється синьо-фіолетове забарвлення;

в) із розчином купруму (II) сульфату в присутності натрію ацетату утворюється бузково-синій осад.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі (ДФУ), пряме титрування, з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки

титрування, $s = 1$:



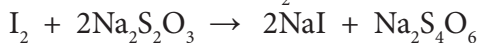
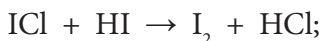
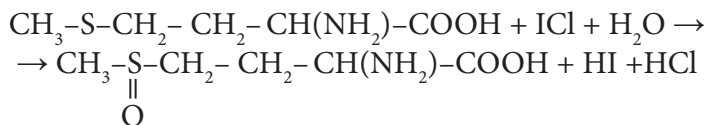
2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), $s = 1$.

4. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор-кромаль.

До досліджуваного розчину субстанції додають надлишок стандартного розчину йодомонохлориду ICl , індикатор кромаль.

Не прореагований йодомонохлорид ICl реагує з йодидною кислотою HI , що утворилася, з виділенням йоду I_2 , який титрують стандартним розчином натрій тіосульфату $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ до зникнення синього забарвлення в КТТ.



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

Застосування. Як антиоксидант і детоксикуючий засіб. Для лікування і попередження захворювань і токсичних уражень печінки (цироз, ураження сполуками арсену, хлороформом, бензолом та ін.), а також в основі комбінованої терапії при хронічному алкоголізмі, цукровому діабеті, для лікування дистрофії, що розвивається при білковій недостатності після дизентерії та інфекційних захворювань, атеросклерозу, при тяжких хірургічних операціях, опіках.

Лекція 5

Гіполіпідемічні засоби. Діуретичні засоби. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Гіполіпідемічні засоби.
2. Діуретичні засоби.
3. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові.

1. Гіполіпідемічні засоби.

Протиатеросклеротичні засоби - це лікарські препарати, які застосовують для профілактики і лікування атеросклерозу і його ускладнень - ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, порушень церебрального кровообігу. Оскільки провідним клініко-біохімічним синдромом атеросклерозу є гіперліпопротеїнемія, тобто підвищення вмісту певних класів ліпопротеїнів (ЛП), тригліцеридів та холестерину в плазмі крові, ці лікарські засоби отримали також назву *антигіперліпопротеїнемічних*. Характер їх впливу на появу і розвиток різних форм гіперліпопротеїнемії визначається особливостями порушення ліпідного обміну. У наш час профілактика і лікування атеросклерозу передбачає використання таких лікарських засобів, які сприяють зменшенню вмісту в плазмі крові атерогенних і (або) збільшенню концентрації антиатерогенних ліпопротеїнів. Такими засобами можуть бути препарати, які здатні пригнічувати всмоктування харчового холестерину в кишечнику, гальмувати його ендогенний синтез, активувати метаболічне перетворення на жовчні кислоти, вітамін Д і стероїдні гормони, стимулювати екскрецію їх з організму тощо. До антигіперліпопротеїнемічних препаратів відносять:

- 1) засоби, які знижують вміст переважно холестерину в

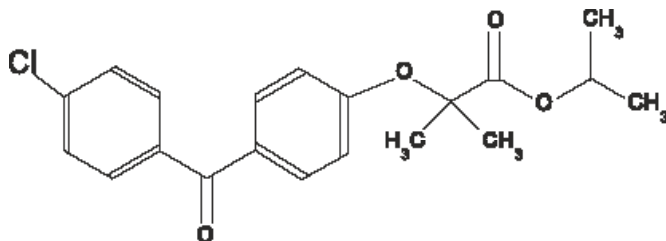
плазмі крові (ЛПНЩ), зокрема, а) інгібітори синтезу холестерину (так звані статини), б) ті, що підвищують екскрецію жовчних кислот і холестерину з організму (секвестранти жовчних кислот), а також в) антиоксиданти (пробукол);

2) засоби, які знижують вміст переважно тригліцеридів у крові (ЛПДНЩ), зокрема похідні фіброєвої кислоти;

3) засоби, які знижують вміст холестерину (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ЛПДНЩ) у крові, зокрема кислота ніотинова.

До засобів, які використовуються при гіперліпопротеїнеміях, належать також ангіопротектори (пармідин тощо).

Фенофібрат (Fenofibratum)



1-метилетил-2-[4'-(4"-хлорбензоїл)фенокси]-2-метилпропаноат

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, малорозчинний у метиленхлориді. Розчинний в ацетоні, ефірі, бензолі, хлороформі. $T_{пл} = 79-89\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають $T_{пл}$ речовини.

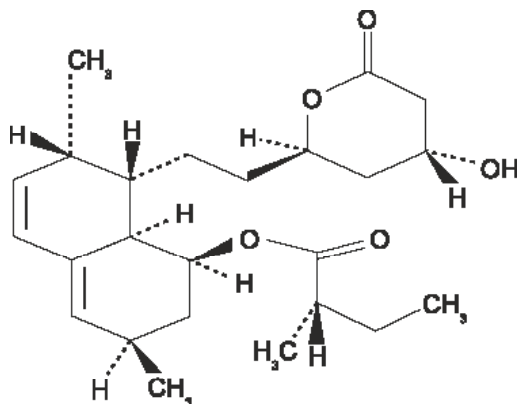
Кількісно визначають методом рідинної хроматографії із спектрофотометричним детектуванням.

Фармакологічні ефекти. При гіперхолестеринемії, гіперліпідемії та гіпертригліцеридемії, ідіопатичному зниженні вмісту ліпопротеїнів низької щільності; знижує агрегацію тромбоцитів та в'язкість крові; знижує рівень сечової кислоти в плазмі крові.

Зберігають у захищеному від світла місці.

Застосування. Склероз коронарних та периферійних судин, судин мозку, при діабетичній ангіопатії та ретинопатії як гіполіпідемічний засіб.

Ловастатин (Lovastatinum)



(1S,3R,7S,8S, 8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-Гідрокси-6-оксотетрагідро-2H-піран-2-іл]етил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a гексагідронафталін-1-іл(2S)-2-метилбуаноат.

Властивості. АФІ природного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, легкорозчинний в етанолі, практично нерозчинний у воді, розчинний в ацетоні; $T_{пл} = 174,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції.

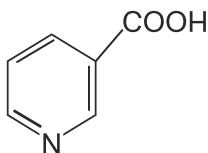
Кількісно визначають методом рідинної хроматографії із спектрофотометричним детектуванням.

Фармакологічні ефекти. Гальмує початкові стадії біосинтезу холестерину у печінці. Після вживання гідролізується до β -гідроксикислоти, яка блокує ГМГ-КоА-редуктазу, фермент, каталізуючий перетворення ГМГ-КоА в мевалонат, що дозволяє блокувати біосинтез холестерину на початковій стадії. Під впливом ловастатину знижується вміст загального холестерину в плазмі крові, концентрація ліпідів низької щільності та ліпідів дуже низької щільності; спостерігається помірне підвищення концентрації ліпідів високої щільності та знижується вміст у плазмі тригліцеридів.

Зберігають у захищеному від світла місці.

Застосування. Гіперхолестеринемія; атеросклероз (у пацієнтів з ішемічною хворобою серця чи гіпертонічною хворобою).

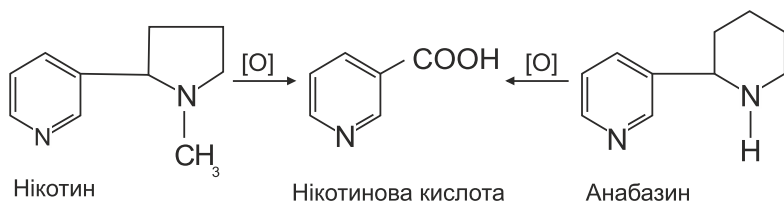
**Кислота нікотинава (Acidum nicotinicum), (ДФУ)
Вітамін РР, Вітамін В5, Ніацин**



піридин-3-карбонова кислота

Одержання.

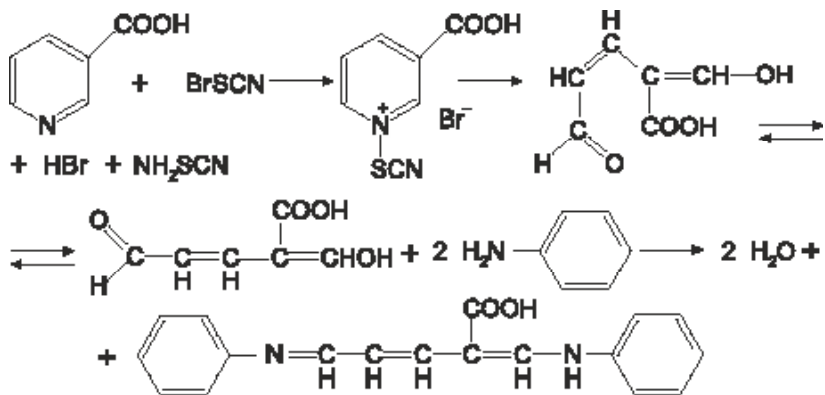
Головне джерело добування нікотинової кислоти – алкалоїд нікотин, який є побічним продуктом виробництва тютюну, та алкалоїд анабазин, що міститься в анабазисі – дикоростучій рослині в Середній Азії. Ці алкалоїди легко окиснюються різними окисниками до нікотинової кислоти:



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

Ідентифікація.

1. Субстанція при взаємодії з розчином тіоціаноброміду (роданобромідом) і подальшому додаванні розчину аніліну утворює жовте забарвлення:

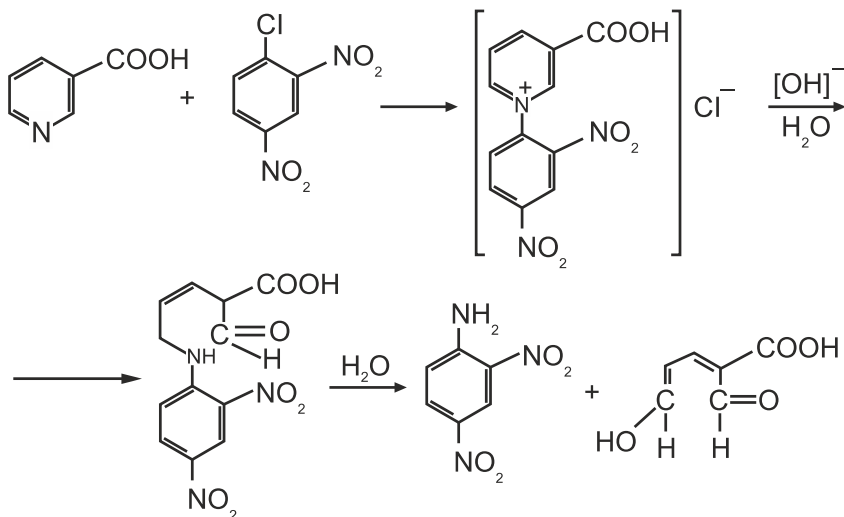


основа Шиффа

2. Температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.

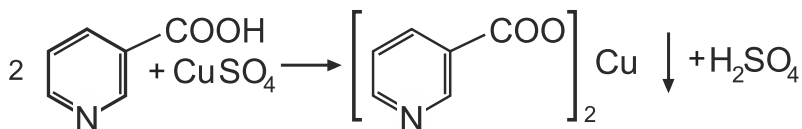
3. Нефармакопейні реакції:

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

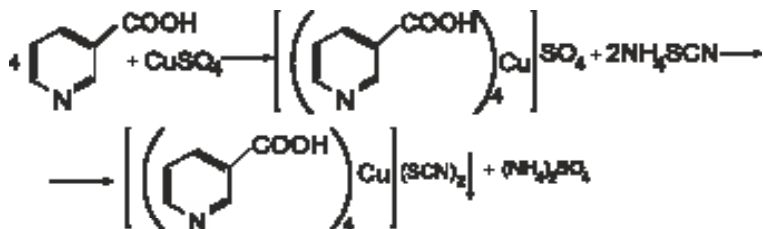


зміна забарвлення

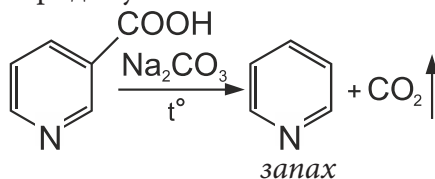
б) утворення купруму нікотинату синього кольору:



в) з розчинами купрум сульфату і амоній тіоціанату - виникає зелене забарвлення осаду:

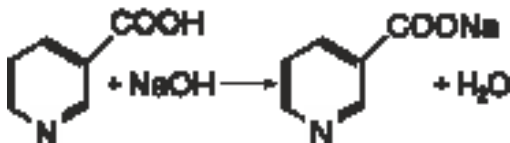


с) при нагріванні речовини з безводним натрію карбонатом виникає запах піридину:

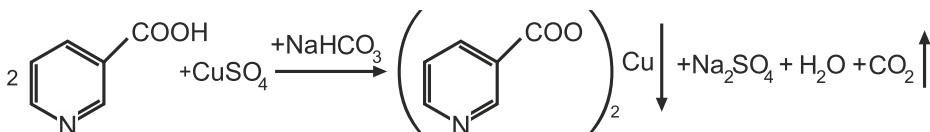


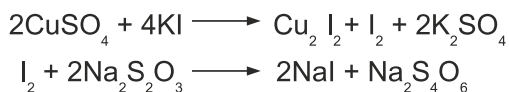
Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор - фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід.



2. У розчинах для ін'єкцій (крім нікотинової кислоти міститься натрію гідрокарбонат) кількісний вміст препарату визначають куприметрично. При цьому до розчину нікотинової кислоти додають титрований розчин купрум (II) сульфату, осад відфільтровують, і у фільтраті визначають надлишок CuSO_4 йодометрично, індикатор – крохмаль. Паралельно проводять контрольний дослід.





3. У розчинах для ін'єкцій – УФ-спектрофотометрія.

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

Застосування. Протипелагричний засіб. Кислота нікотина має судинорозширювальну та гіпохолестеринемічну дію, тому її призначають при захворюваннях печінки, спазмах судин кінцівок, нирок, мозку, при інфекційних захворюваннях.

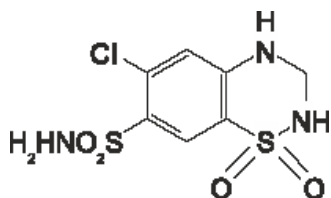
2. Діуретичні засоби.

Сечогінні препарати почали використовувати для лікування артеріальної гіпертензії на початку 50-х років. До сьогодні вони залишаються засобами, які широко застосовують при цій патології. Найбільшу ефективність при гіпертонічній хворобі мають діуретики - тіазидні похідні: дихлотіазид (гіпотіазид), хлорталідон (гігротон), індапамід, клопамід (бринальдикс).

Діуретики гальмують реабсорбцію іонів Na^+ у ниркових канальцях. Це спричиняє зменшення об'єму циркулюючої крові та позаклітинної рідини, серцевого викиду. При тривалому застосуванні зменшується набухання судинної стінки та її чутливість до судинозвужуючих впливів катехоламінів, ангіотензину II (у стінці судин знижується вміст іонів Na^+). Ці зміни лежать в основі гіпотензивної дії діуретиків. Вважають, що найдоцільніше призначати діуретики для зниження артеріального тиску в таких випадках: при похилому віці хворого, ізольованій систолічній гіпертензії, затримці рідини в організмі (пастозність, набряки), супровідній серцевій або нирковій недостатності (петльові діуретики), гіперальдостеронізмі (спіронолактон), остеопорозі (тіазидні діуретики).

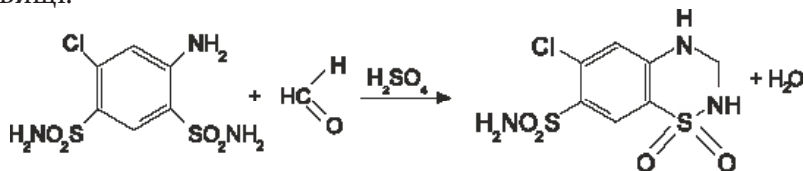
Гідрохлортіазид (Hydrochlorothiazidum) (ДФУ)

Дихлотіазид



6-Хлор-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадиазину-7-сульфонамиду-1,1-діоксид

Одержання. Отримують конденсацією 6-хлор-4-аміно-1,3-бензолдисульфаміду із формальдегідом у кислому середовищі:



Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, розчинний у лугах.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія, ТШХ.

2. Після кислотного гідролізу субстанції формальдегід, який виділяється, визначають реакцією із хромотроповою кислотою за утворенням фіолетового забарвлення.

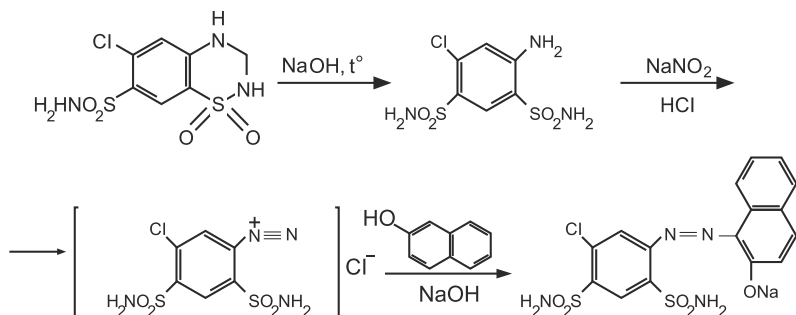
3. Сульфамідну групу визначають за утворенням зеленкувато-блакитного осаду при дії розчином кобальту (II) хлориду на лужний розчин субстанції.

4. При сплавленні з калію гідроксидом виділяється амоніак, який визначають за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового паперу.

5. Атом Сульфуру визначають після мінералізації до сульфатів дією кислоти нітратної концентрованої.

6. Дихлотіазид під дією кислоти сульфатної концентрованої набуває пурпурового забарвлення.

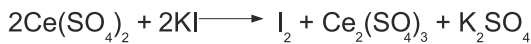
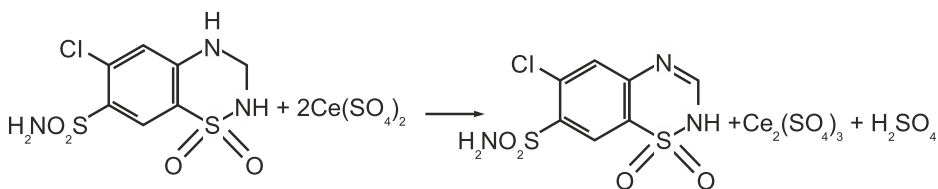
7. Після лужного гідролізу субстанція дає реакцію на первинні ароматичні аміни:



Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія в неводному середовищі. Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі диметилсульфоксиду потенціометрично або розчином натрію метилату в середовищі піридину або 1-бутиламіну (індикатор - розчин азофіолетового в бензолі).

2. Цериметрія, зворотне титрування, індикатор - крохмаль, $s = 1/2$:



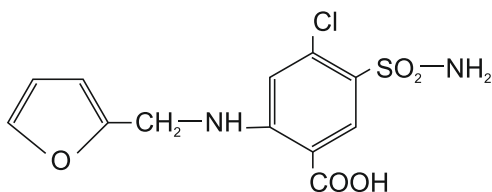
Зберігання. У добре закупорених склянках, у сухому, захищеному від світла місці.

Застосування.

Гідрохлортіазид – діуретичний і салуретичний засіб. Блокує реабсорбцію іонів натрію, хлору і води в дистальних каналцях нефрону. Збільшує виведення іонів калію, магнію, бікарбонату;

зменшує виведення кальцію із сечею в результаті прямої дії на дистальні каналці, що може запобігати утворенню кальцієвих ниркових конкрементів. Препарат сприяє зниженню підвищеного артеріального тиску, викликає зменшення поліурії у хворих з цукровим діабетом (механізм дії остаточно нез'ясований). У ряді випадків препарат знижує внутрішньо очний тиск при глаукомі.

Фуросемід (Furosemidum)



*4-хлор-2-(фурфуриламіно)-5-сульфамойлбензойна кислота
або 4-хлор-N-(2-фурфуриламіно)-5-сульфамойлантранілова
кислота*

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, помірно розчинний в 96% етанолі, розчинний в ацетоні.

Ідентифікація.

1. УФ-спектроскопія:

УФ-спектр поглинання розчину субстанції в розчині 4 г/л натрій гідроксиду NaOH в області від 220 нм до 350 нм повинен містити три максимуми при 228 нм, 270 нм і 333 нм. Відношення оптичної густини в максимумі при 270 нм до оптичної густини в максимумі при 228 нм повинно бути 0,52:0,57.

2. ІЧ-спектроскопія:

ІЧ-спектр поглинання субстанції повинен відповідати спектру ФСЗ фуросеміду.

3. Декілька кристалів субстанції розчиняють в 96 % спирті Р, додають води Р, нагрівають з кислотою хлоридної розведеною Р НСІ в колбі із зворотнім холодильником протягом 15 хв, охолоджують, додають 1 М розчин натрій гідроксиду NaOH, розчин натрій нітриту NaNO₂, витримують протягом 3 хв, додають

розчин кислоти сульфамінової Р і перемішують. Потім додають розчин нафтилетилендіаміну дигідрохлориду Р; з'являється фіолетово-червоне забарвлення (азобарвник).

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, неводне титрування.

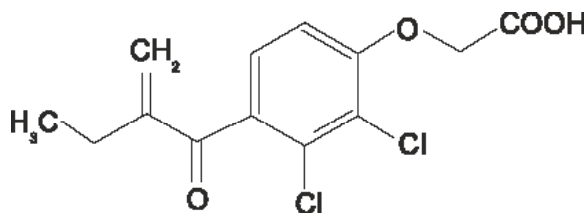
Наважку субстанції (0,250 г) розчиняють в 20 мл диметилформаміду Р (ДМФА) і титрують 0,1 М розчином натрій гідроксиду NaOH у присутності індикатора розчину бромтимолового синього.

Паралельно проводять контрольний дослід.

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

Застосування. Сильний діуретичний засіб швидкої дії.

Кислота етакринова (Acidum etacrynicum)



2-[2',3'-дихлор-4'-(2''-етилакрилоїл)фенокси]оцтова кислота

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, дуже малорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті та ефірі, розчинний у розчині амоніаку, лугів та карбонатів. Тпл. = 121–124 °С. УФ-спектр: $\lambda_{\max} = 270$ нм у суміші 1 М HCl — метанол (1:99).

Ідентифікують за ІЧ- та УФ-спектрами поглинання; за реакцією флуоресценції при $\lambda = 254$ нм після нагрівання в присутності гідроксиламіну гідрохлориду, спиртового розчину калію гідроксиду та води; за реакцією з розчином натрієвої солі кислоти хромотропової після нагрівання субстанції з розчином натрію гідроксиду (фіолетовий ауриновий барвник); пробою Бейльштейна на галоген (синьо-зелене забарвлення полум'я).

Кількісно визначають методом алкаліметрії в суміші мета-

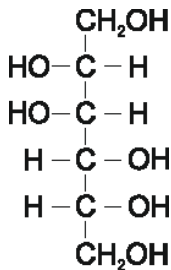
нолу та води з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

Фармакологічні ефекти. Чинить виражену діуретичну дію, блокуючи активну реабсорбцію іонів у проксимальних звитих каналцях і на рівні висхідного коліна петлі Генле. Сприяє підвищенню екскреції з сечею іонів натрію, хлору, калію і кальцію. Знижує системний АТ.

Зберігають у щільно закупореному контейнері.

Застосування. Набряковий синдром різного генезу, зокрема, при хронічній серцевій недостатності II–III стадії, нефротичному синдромі, синдромі портальної гіпертензії. При неефективності інших діуретичних препаратів.

МАНІТ, Mannitolum (PhEur), D-Mannitol



Гексагідринний спирт, споріднений з манозою; ізомерний сорбітолу. У природі в невеликих кількостях міститься практично у всіх овочах.

Отримують із висушеного насіння маніку або іншої природної сировини екстракцією гарячим етанолом або іншими селективними екстрагентами; а також каталітичним електролітичним відновленням моноцукрів, переважно манози та глюкози.

Властивості. Білий кристалічний порошок або сипкі гранули без запаху, з охолоджуючим смаком, який за солодкістю відповідає смаку глюкози і становить половину смаку сахарози. Після кристалізації з водно-спиртового розчину МАНІТ. має вигляд ромбічних голчастих кристалів.

Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; за Тпл; методом ТШХ, за показником питомого обертання 10% водного розчину.

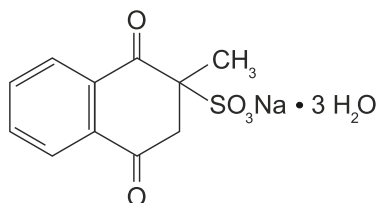
Кількісно визначають методом рідинної хроматографії з рефрактометричним детектуванням.

Зберігається у щільно закритих контейнерах у сухому прохолодному місці.

Застосування. Парентерально як осмотичний діуретик.

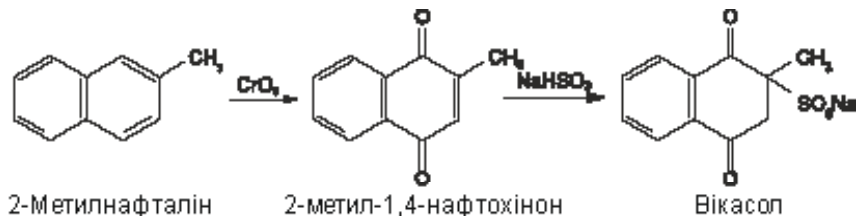
3. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові.

Вікасол (Vikasolum) (Менадіон натрій бісульфіт)



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

Одержання. Вихідною речовиною для синтезу препарату є β -метилнафталін, який добувають з відходів коксовугільної промисловості. Метилнафталін окиснюють в ацетатній кислоті хромовим ангідридом до метилнафтохінону, який нагрівають з водним розчином натрій гідросульфітом:



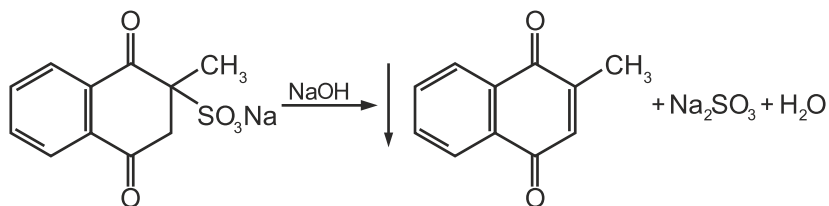
Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

Реакції ідентифікації вікасолу базуються на його лабільності в розчинах лугів та кислот.

1. Субстанція дає реакції на натрій.

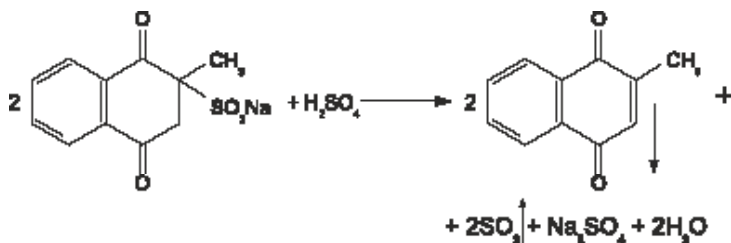
2. При взаємодії з розчином натрію гідроксиду випадає жовтий кристалічний осад 2-метил-1,4-нафтохінону, який екстрагують хлороформом, очищають від домішок і визначають температуру плавлення (104-107 °С):



Сульфит натрію визначають після видалення надлишку луку розчином йоду за реакцією знебарвлення йоду. Сам препарат з йодом не взаємодіє.



3. При взаємодії вікасолу з кислотою сульфатною концентрованою відчувається запах сульфуру діоксиду (сірчастого газу):

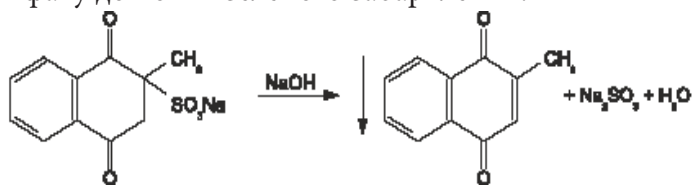


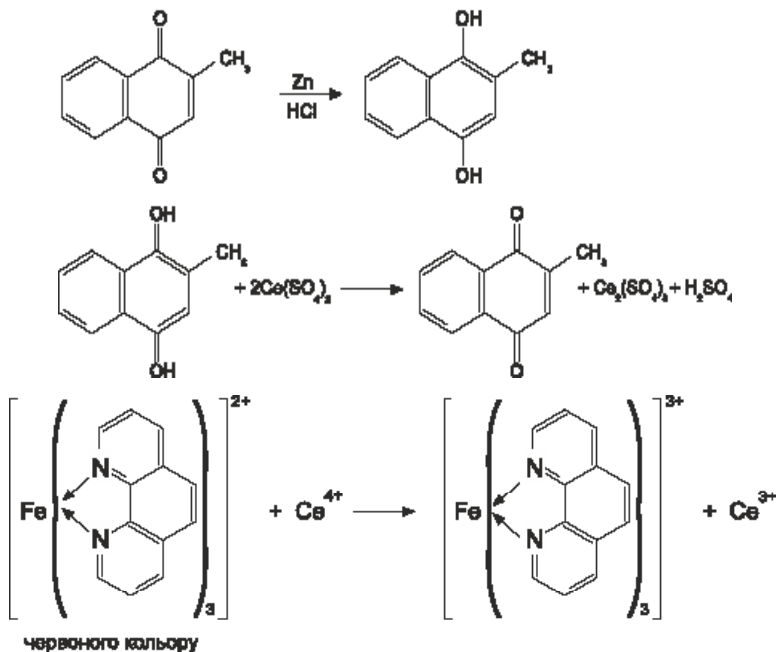
4. Субстанція + етанол + HCl конц. → червоне забарвлення.

5. Водний р-н препарату + етилат натрію → червоно-буре забарвлення, обумовлене утворенням 2-окси-3-метил-нафтохінону (фтіоколу).

Кількісне визначення.

1. Цериметрія, пряме титрування, індикатор-*o*-фенантролін. Взаємодією з натрію гідроксидом осаджують 2-метил-1,4-нафтохінон, який екстрагують хлороформом. Після видалення хлороформу його відновлюють у кислому середовищі до 2-метил-1,4-діоксинафталіну, який потім титрують розчином церію (IV) сульфату до появи зеленого забарвлення:

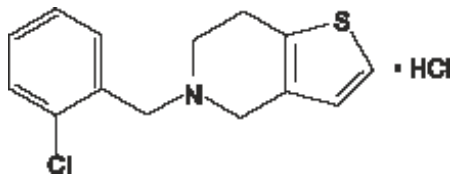




Зберігання. В щільно закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

Застосування. Для підвищення зсідання крові при різноманітних кровотечах. Водорозчинний синтетичний замінник вітамінів групи К, які беруть участь в утворенні печінкою протромбіну та сприяють нормальній коагуляції крові. При гемофільії не діє. Виявляє дію через 12-18 год. після введення.

Тиклопідину гідрохлорид (Ticlopidini hydrochloridum)



5-(2'-хлорбензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридину
гідрохлорид

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий кристалічний порошок, помірно розчинний у воді, спирті, нерозчинний

ний в ефірі. рН 2,5% водного розчину від 3,5 до 4,0. УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}} = 214\text{ нм}$ і 232 нм ; 268 і 275 нм в 0,002% водному розчині.

Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання; визначають $T_{\text{пл}}$; проводять ідентифікацію методом ТШХ (у системі розчинників льодяна оцтова кислота — бутанол — вода (1:4:5), проявник — трикетогідрингенгідрат); при змішуванні кислоти лимонної, оцтового ангідриду та досліджуваної субстанції й подальшому нагріванні на водяному огрівнику спостерігається червоне забарвлення; субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

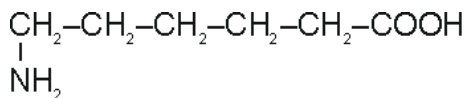
Кількісно визначають методом неводного ацидиметричного титрування в середовищі льодяної оцтової кислоти та оцтового ангідриду, кінець титрування визначають потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Внаслідок інгібування фосфоліпази С зворотно гальмує зв'язування тромбоцитів з фібриногеном (активується аденозин фосфатом) і має антитромботичну та антиагрегантну дію.

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

Застосування. Профілактика тромбозів при ішемічній енцефалопатії, ретинопатії, гострому інфаркті міокарда (реабілітаційний період), нестабільній стенокардії, порушеннях мозкового кровообігу, станах після протезування клапанів серця, аортокоронарному шунтуванні, тяжкому атеросклерозі периферичних артерій, хронічному гломерулонефриті; серпоподібно-клітинна анемія, мікроангіопатія у хворих на цукровий діабет.

Кислота амінокапронова (Acidum aminocaproicum)



6-аміногексанова кислота

Властивості. АФІ синтетичного походження. Безбарвні

кристали або білий кристалічний порошок без запаху, розчинний у воді, важкорозчинний у спирті, нерозчинний в ефірі. $T_{пл}$ — близько $205^{\circ}C$ з розкладанням.

Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; за температурою плавлення гідрохлориду амінокапронової кислоти, яка повинна бути $131-133^{\circ}C$; за реакцією з кислотою аскорбіновою у присутності диметилформаміду з утворення оранжевого забарвлення.

Кількісно визначають методом ацидиметрії в неводному середовищі (кислота оцтова безводна), індикатор — кристалічний фіолетовий.

Фармакологічні ефекти. Гальмує фібриноліз, блокуючи дію активаторів плазміногену та плазміну, що сприяє зупинці кровотечі.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Для зупинки кровотечі після операції, а також при патологічних станах, що зумовлені підвищенням фібринолітичної активності крові та тканин.

Лекція 6

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 аміноглікозидної структури, хлорамфеніколи, інші групи антибіотиків.

Антибіотики (грец. anti - проти, bios - життя) - це хіміо-терапевтичні 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 вибірковість 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-лактамні 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.

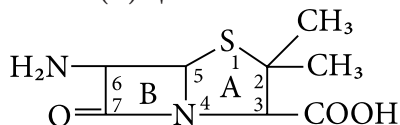
У дану класифікацію включено фторхінолони, які, за установленими поглядами, належать до синтетичних протимікробних препаратів різної хімічної будови. Однак вони широко використовуються, разом з антибіотиками, для лікування бактеріальних інфекцій, у зв'язку з чим віднесені ВООЗ до однієї групи антибактеріальних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

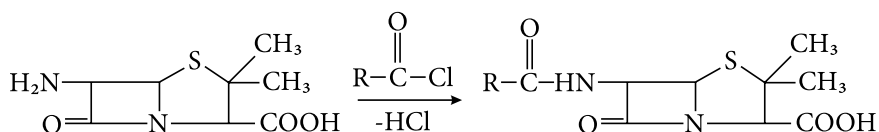
Одержання. Природні пеніциліни отримують мікробіологічним синтезом зі штамів *Penicillium notatum* і *Penicillium chrysogenum*.

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

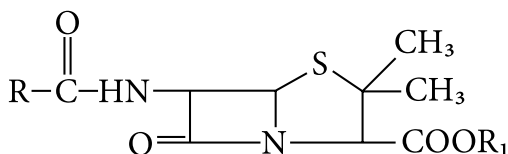
Пеніцилін стоїть біля витоків ери антибіотиків, і у зв'язку з широким використанням зараз 80–90 % штамів стафілококів виробили до нього стійкість, продукуючи фермент пеніциліназу, яка розщеплює β -лактамний цикл.

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:

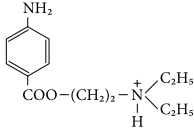
1. Природні (бензилпеніциліну Na, K або новокаїнова сіль, феноксиметилпеніцилін)

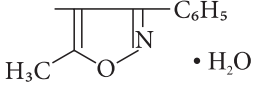
2. Напівсинтетичні пеніциліни (оксацилін, ампіцилін, амоксицилін, диклоксацилін, карбеніцилін та ін.)

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	Назви 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-ізоксазоліпеніциліну моногідрат
-CH- C ₆ H ₅ COONa	Na	Карбеніциліну динатрієва сіль Carbencillinum dinatrium Динатрієва сіль 6-[-2-карбоксі-2-фенілацетамідо]-пеніциланової кислоти
-HC- NH- C \ / C ₆ H ₅ O N O NH	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 Carphecillinum 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.

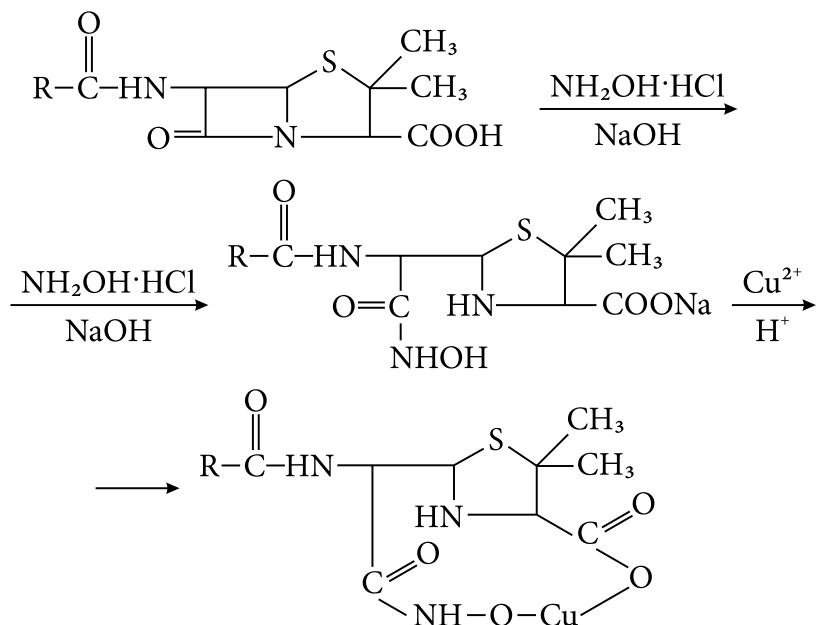
Ідентифікація.

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) пеніцилоїно-гідроксаматів після гідроксиламінолізу β-лактамного циклу:



б) визначення органічно зв'язаного сульфуру після перетворення в сульфід-іон при сплавленні з гідроксидами лужних металів;

в) визначають температуру плавлення *N*-етилпіперидинової 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 густину 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, аномальну токсичність і стерильність.

Кількісне визначення.

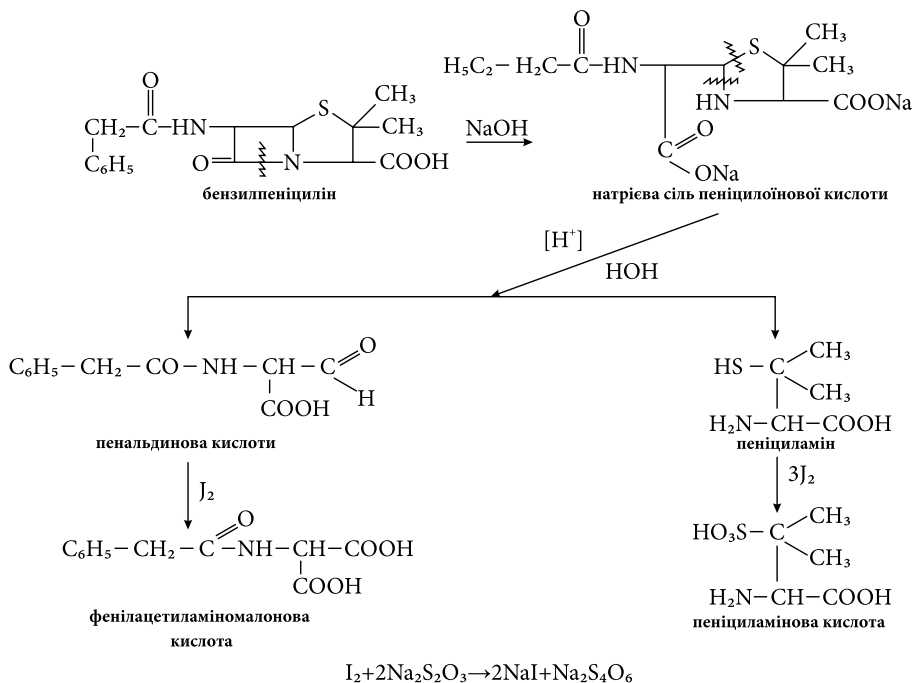
1. Метод рідинної хроматографії (ДФУ).
2. Мікробіологічним методом дифузії в *агар* (відтворюваність результатів – 5–10 %).
3. Хімічним методом у два етапи: а) визначення суми пеніцилінів; б) визначення вмісту відповідної лікарської речовини.
4. Суму пеніцилінів для лікарських засобів природних пеніцилінів 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;

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

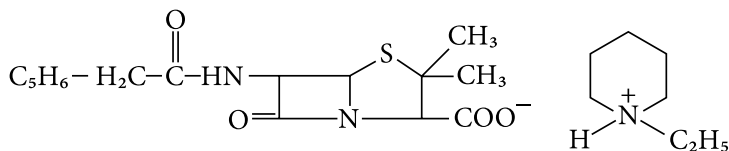
де:

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

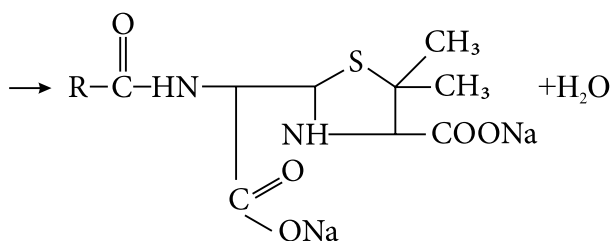
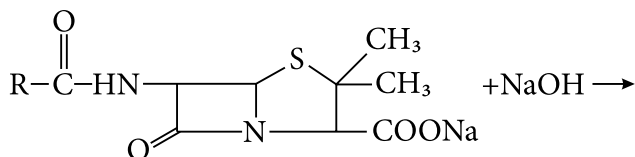
m – наважка, г; 100/5 – розведення.

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).

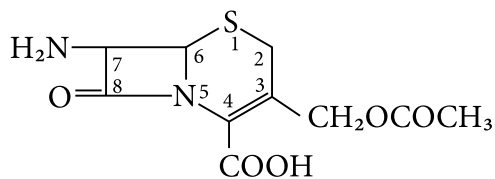
Природні пеніциліни руйнуються під дією пеніцилінази, напівсинтетичні аналоги стійкіші до неї і мають ширший спектр дії.

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

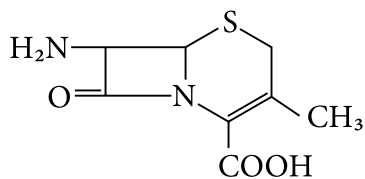
Цефалоспорини

Цефалоспорини також належать до антибіотиків гетероциклічної структури і є похідними 7-аміноцефалоспоронової 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.

Плісеневі 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.

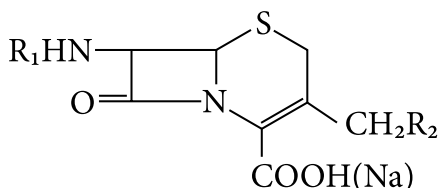
На основі 7-АДЦК синтезовано цефалексин, цефалоридин та ін., а на основі 7-АЦК – цефалотин, цефалогліцин та ін.

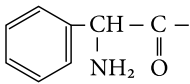
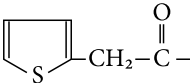
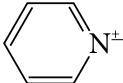
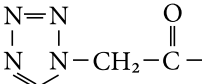
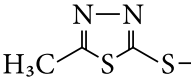
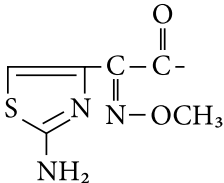
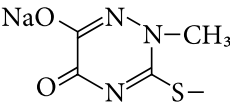
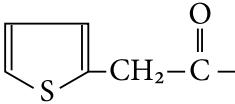
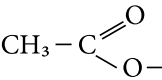
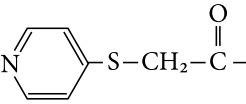
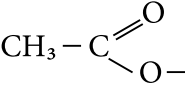
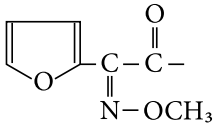
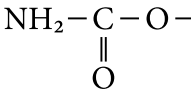
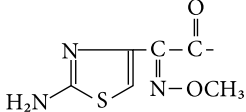
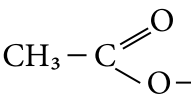
У медичній практиці використовують сучасні напівсинтетичні цефалоспорини *трьох поколінь*:

1. Цефалотин, цефалоридин (цепорин Ю), цефалексин (цепорекс Ю), цефалогліцин, цефазолін (цефамезин, кефзол Ю).
2. Цефуроксим, цефокситим, цефепірин.
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 natriicum 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-триазин-3-іл)-тіометил]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксілата
Похідні 7-АЦК		
		Цефалотин Cefalotinum
		Цефепірин Cefepyrinum
		Цефуроксим Cefurixim
		Цефотаксиму натрієва сіль (ДФУ) Cefotaximum natriicum 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-карбоксілат

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 коричневе).

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-коричневе.

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.

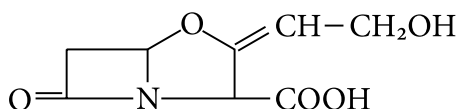
Відмінність у хімічній структурі пеніцилінів і цефалоспоринів зумовлює стійкість цефалоспоринів до стафілокової пеніцилінази і більшу стійкість до дії кислот. Тому цефалоспорини призначають для лікування пеніциліностійких інфекцій.

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.

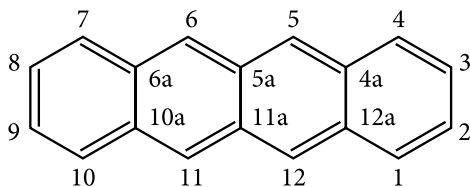
Структура, яка поєднує β -лактамний і оксазолідоновий цикли – клавуланова кислота:



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):

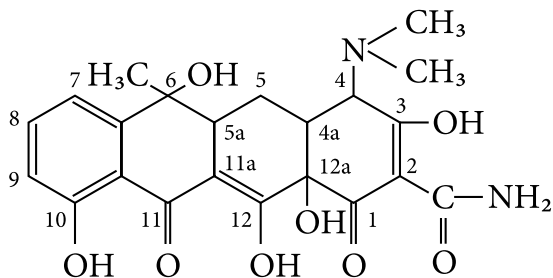


Отримання. Добувають лікарські речовини антибіотиків тетрациклінового ряду зі штамів:

Streptomyces rimosus і *Streptomyces aureofaciens*.

У медичній практиці використовують природні тетрацикліни та їх напівсинтетичні аналоги.

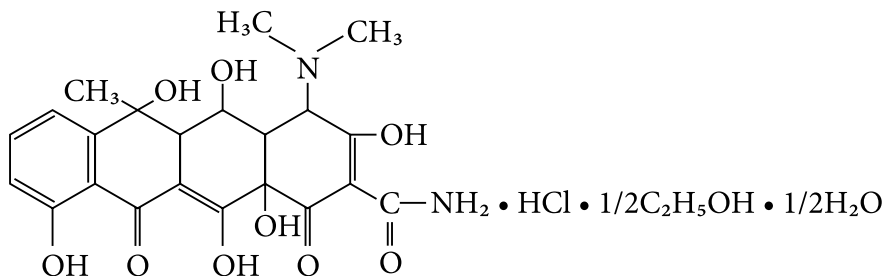
Природні тетрацикліни
Тетрациклін (Tetracyclinum)



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 (Doxycyclini hyclas) (ДФУ)
(Doxycycline 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 роз-

чинний у 96 %-ному етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

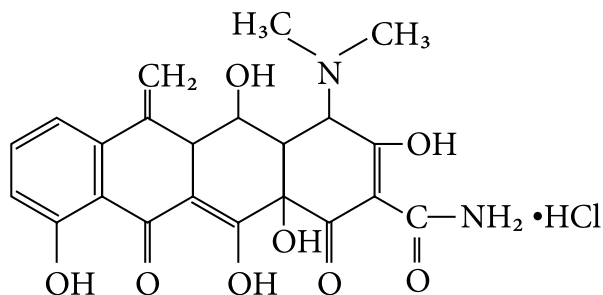
Ідентифікація.

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-пентаокси-6-метилен-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксаміду гідрохлорид

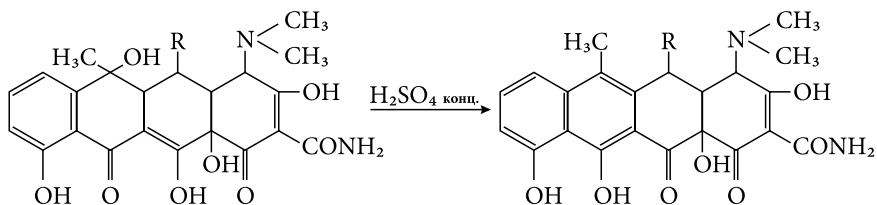
Відомі також комбіновані лікарські засоби: олететрин (тетрациклін + олеандоміцин) або сигмаміцин; вітациклін (тетрациклін + вітаміни С, В1, В2).

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, легко розчинні в розведених мінеральних кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів. Основні властивості зумовлені наявністю диметиламіногрупи в положенні 4, а кислі – фенольного гідроксилу 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-коричневе забарвлення (фенольний гідроксил у положенні 10).

5. Утворення забарвлених комплексів із солями купруму (II), цинку.

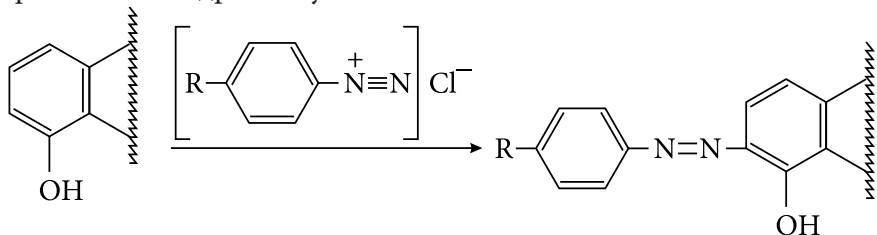
6. Хлористоводневі солі тетрациклінів дають позитивну реакцію на хлориди.

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.

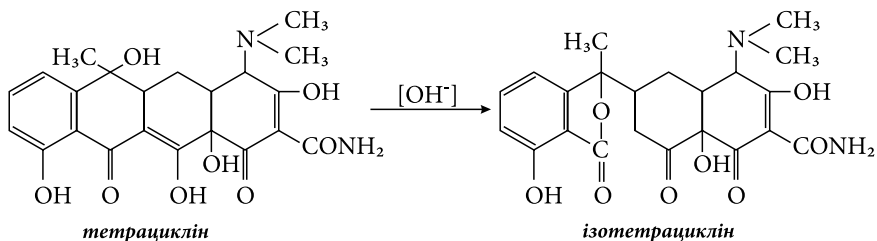
Антибіотики тетрациклінового ряду кількісно визначають біологічним *методом дифузії* в агар. При цьому 1 мкг = 1 ОД, відтак 1,0 г речовини = 1000000 ОД.

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 ангідротетрацикліну 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 слабкислому середовищі розчини гідрохлоридів відносно стійкі, але в розчинах кислот і лугів вони легко руйнуються. Наприклад, у лужному середовищі утворюються ізотетрациклінові 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 високоефективний при інфекціях верхніх дихальних шляхів (bronхіт, плеврит, пневмонія), має пролонговану дію (1–2 прийоми на добу). **Метацикліну гідро-**

хлорид краще всмоктується при пероральному прийомі (капсули), довше зберігається в крові й ефективний при лікуванні гонореї. 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.

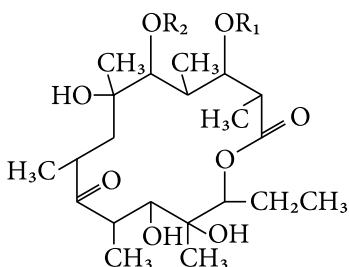
При прийомі цих лікарських засобів не слід вживати молочні продукти, препарати феруму й антациди, які містять солі алюмінію, магнію, кальцію.

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 (*Erythromycini 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.

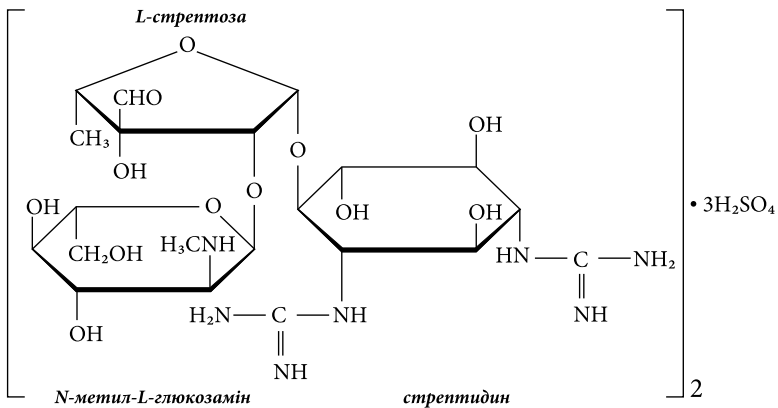
Стрептоміцини

Стрептоміцин відкритий у 1944 році американським вченим З. Ваксманом.

Одержання. Мікробіологічним синтезом із актиноміцета *Streptomyces griseus*.

У медичній практиці застосовується лікарський засіб стрептоміцину сульфат.

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



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.

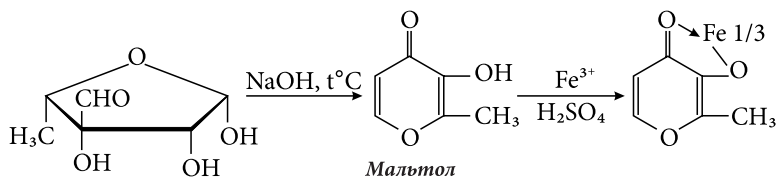
Стрептоміцин проявляє основні властивості завдяки наявності в молекулі нітрогеновмісних груп (дві гуанідинові й одна N-метильна) і тому легко утворює солі.

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.

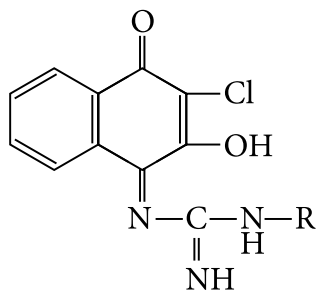
2. Мальтольна проба зумовлена здатністю стрептози у лужному середовищі перетворюватись на мальтол у результаті дегідратації й ізомеризації:



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 слабко-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.

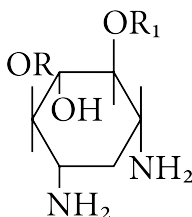
Зберігання. У сухому місці, враховуючи гігроскопічність.

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

3. Антибіотики аміноглікозидної структури, хлорам-феніколи, інші групи антибіотиків.

У медичній практиці використовують гентаміцину сульфат (ДФУ), канаміцину моносольфат (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, R_1 - 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 *алифатичну аміногрупу* канаміцину моносульфату – при нагріванні з *нінгідрином* утворюється фіолетове забарвлення.

3. Субстанції дають реакції на *сульфати*.

4. Для ідентифікації канаміцину моносульфату та неоміцину 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 гетероциклическої структури. Призначають для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, туберкульозу, інфекційних захворювань шкіри, сепсису, інфекцій сечових шляхів.

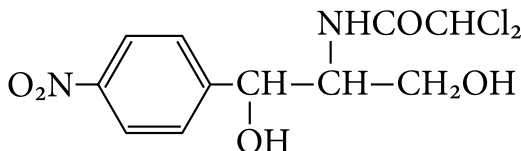
Антибіотики ароматичного ряду

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.

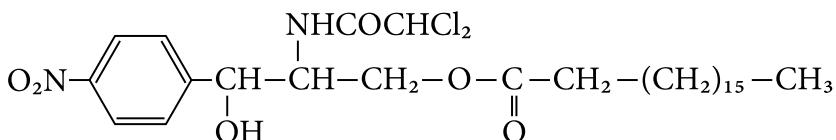
Як лікарські засоби використовують левоміцетин, левоміцетину стеарат, левоміцетину сукцинат розчинний.

Левоміцетин (Levomycesinum)
Хлорамфенікол (Chloramphenicol)*



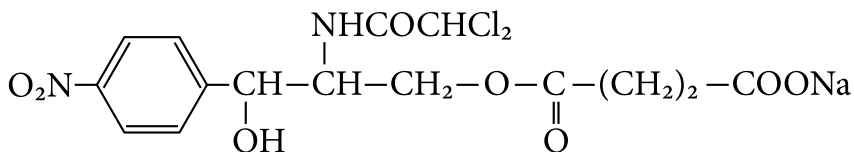
D-(-)-трео-1-п-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіол-1,3

Левоміцетину стеарат (Levomycesini stearas)



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

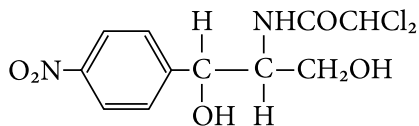
Левоміцетину сукцинат розчинний (Levomycesini succinas solubile)



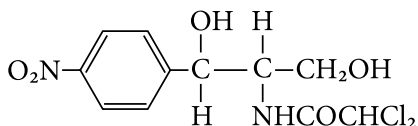
D-(-)-трео-1-п-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-1,3-3-сукцинат натрію

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

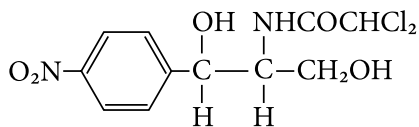
функціональних груп:



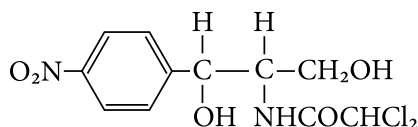
D-(-)-трео-ізомер



L-(+)-трео-ізомер



L-(-)-еритро-ізомер



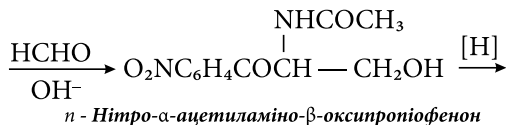
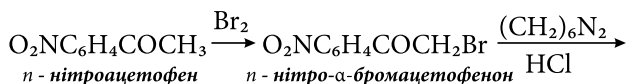
D-(+)-еритро-ізомер

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

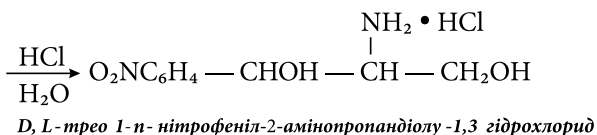
Суміш D(-) і L(+) *трео*-ізомерів левоміцетину – це рацемат, оптично неактивна речовина, відома під назвою синтоміцин (має 50 % фізіологічної активності левоміцетину).

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

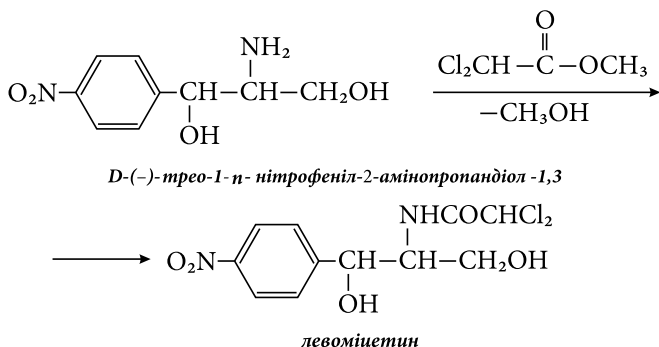
Одержання. Левоміцетин синтезують з *n*-нітроацетофенону, виділяючи на певних етапах синтезу необхідні ізомери



D, L Трео-1-*n*-нітрофеніл-2-ацетамінопропандіол -1,3



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:



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, легко розчинний 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.

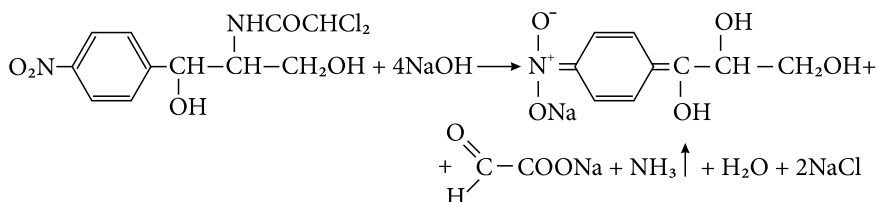
5 %-ні розчини в спирті мають питоме обертання: від +18°

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.

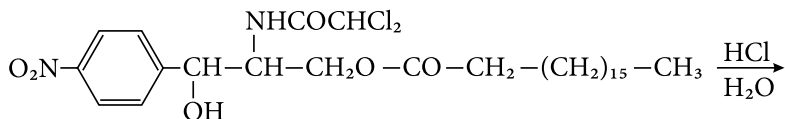
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

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:

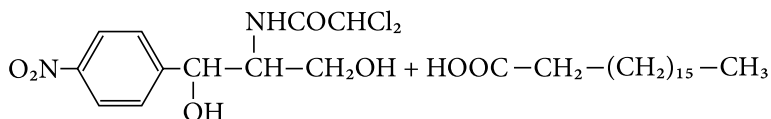


Реакційну суміш фільтрують, у фільтраті підтверджують наявність *хлоридів*.

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

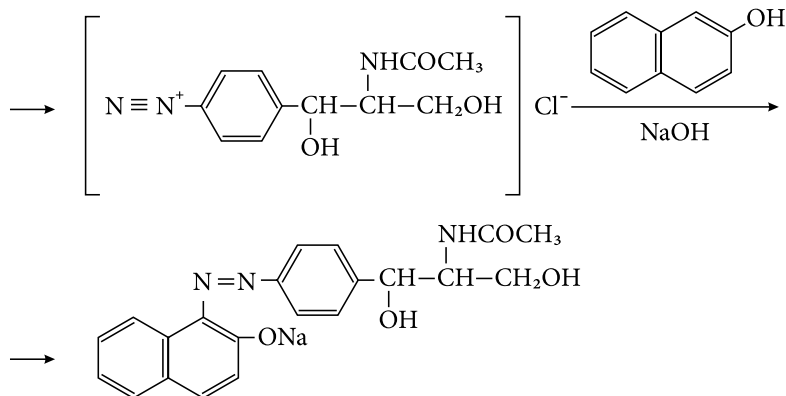
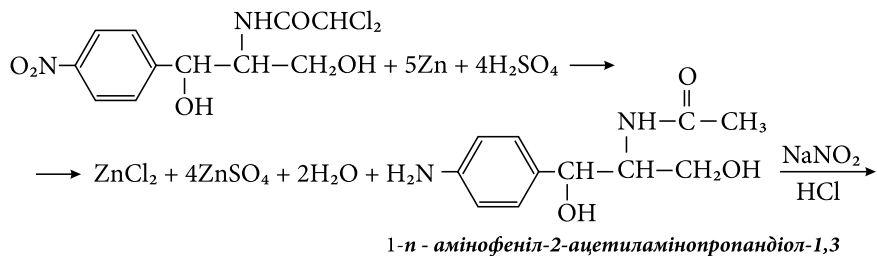


левоміцетин

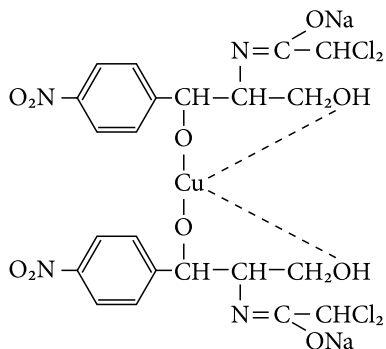
стеаринова кислота

4. За реакцією утворення азобарвника червоного кольору, після відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим ді-

зотуванням і азосполученням:

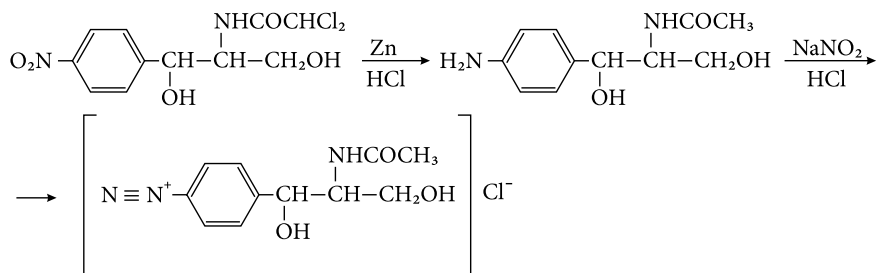


5. В експрес-аналізі використовують реакцію левоміцетину з купруму (II) сульфатом у лужному середовищі в присутності *n*-бутанолу – спиртовий шар забарвлюється в синьо-фіолетовий колір внаслідок утворення комплексної солі, яка, за припущенням, має таку структуру:



Кількісне визначення.

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

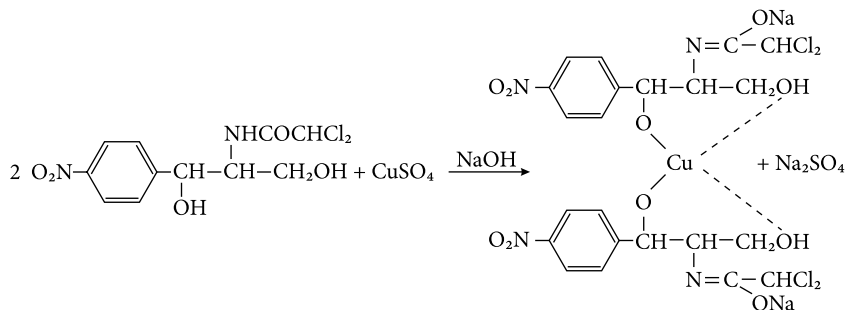


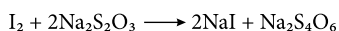
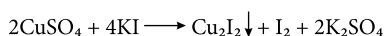
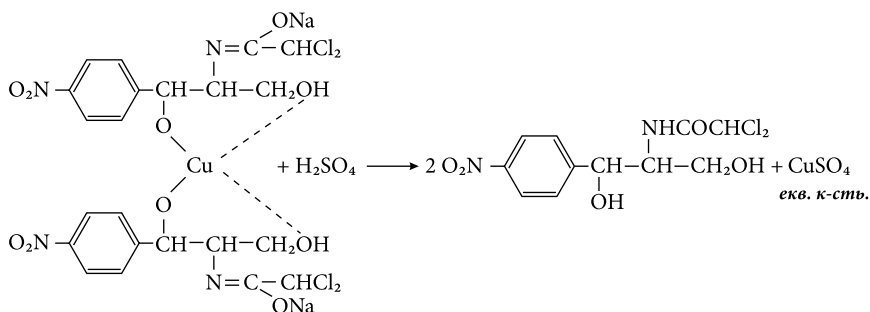
2. Метод рідинної хроматографії.

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 досліду, $s = 2$.

5. Куприйодометрія, 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 встановлено, 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 гіркового 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, стрептоварицини, 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, кандицидин, 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.

Лекція 7

Протимікробні лікарські засоби. Сульфаніламідни. Похідні нафтиридину і хінолонкарбонових кислот. Похідні 8-оксихіноліну, хіноксаліну і нітрофурану. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Сульфаніламідни.
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 бактеріцидну дію. Бактеріостатична - це така дія препарату на мікрофлору, коли зупиняється її ріст і розмноження, а бактеріцидна - коли настає загибель мікроорганізмів. Нерідко прояв бактеріостатичної чи бактеріцидної дії визначається концентрацією (дозою) протимікробного препарату: в невеликій концентрації проявляється бактеріостатичний ефект, а з підвищенням її - бактеріцидний.

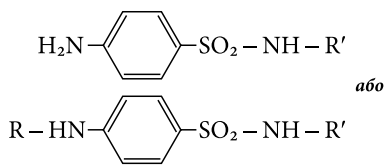
Серед протимікробних засобів розрізняють дезінфекційні, антисептичні і хіміотерапевтичні засоби. Дезінфекційними (des - заперечення, inficere - заражати) називають речовини, що застосовуються для згубного впливу на ті мікроорганізми, які знаходяться в навколишньому середовищі: в приміщенні, на одязі, 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.

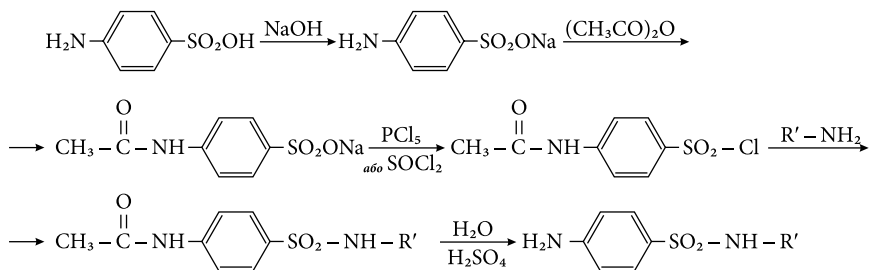
1. Сульфаніламід.

Сульфаніламід – 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:



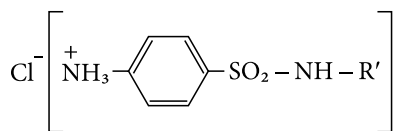
Одержання.

1. Вихідною речовиною служить сульфанілова кислота:



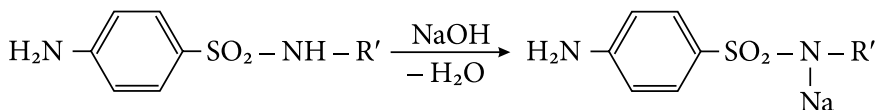
Хімічні властивості та ідентифікація.

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

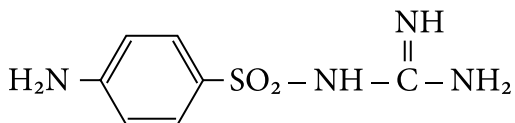


Однак солі у воді сильно гідролізовані і практично не існують.

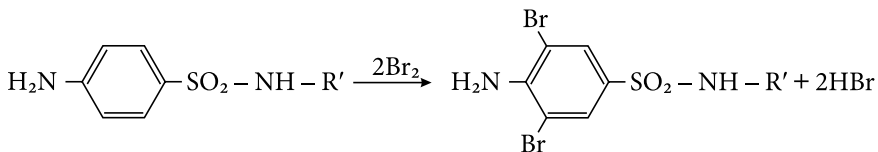
Кислотні властивості зумовлені наявністю рухливого гідрогену в сульфамідній групі, який може заміщуватися на метали з утворенням солей. Лікарські засоби легко розчиняються в лугах і карбонатах лужних металів:



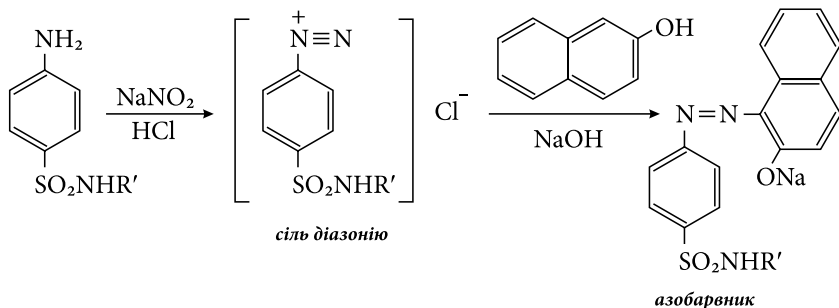
На здатність розчинитися в лугах впливає характер замісника в сульфамідній групі (R'). Якщо радикал проявляє значний позитивний індуктивний ефект, такий лікарський засіб у лугах не розчиняється. Наприклад, сульфгін:



1. Усі сульфаніламідні можуть галогенуватися, нітруватися, сульфуватися за ароматичним кільцем:

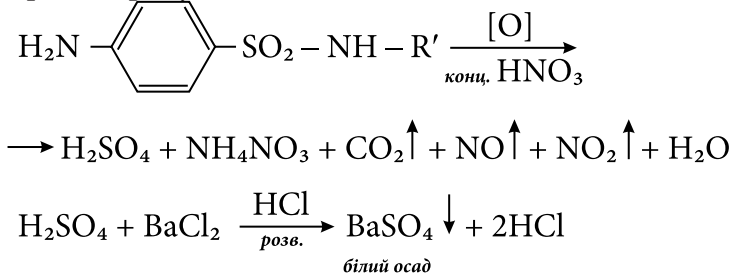


2. За рахунок наявності первинної ароматичної аміногрупи сульфаніламідні вступають у реакції діазотування з наступним азосполученням. У результаті реакції з'являється вишнево-червоне забарвлення або випадає осад оранжево-червоного кольору:

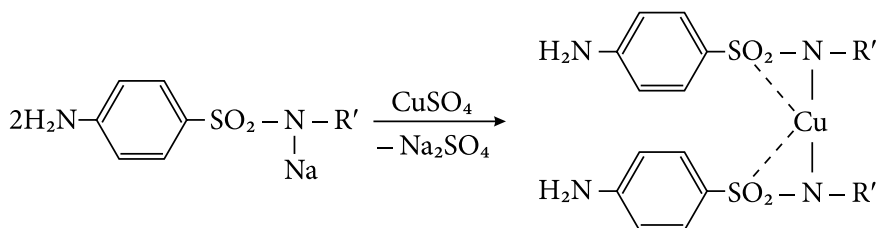


Виняток складають сульфаніаміди, які мають заміщену ароматичну аміногрупу (стрептоцид розчинний, фталазол та ін.). Цю реакцію вони дають після гідролізу.

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 розчинним барію хлориду:



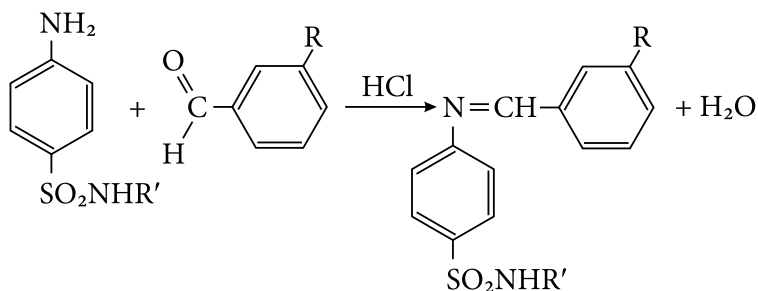
4. Кислотні властивості сульфамідної групи зумовлюють можливість взаємодії з солями важких металів (купрум (II) сульфатом, кобальту (II) хлоридом, феруму (III) хлоридом). При цьому утворюються забарвлені в різний колір комплекси, розчинні або нерозчинні у воді. Лікарський засіб розчиняють у 0,1 М розчині 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 сульфаніаміду 1 %-ного розчину натрію нітропрусиду в присутності натрію гідроксиду і подальшому підкисленні утворюються червоні або червоно-коричневі 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.

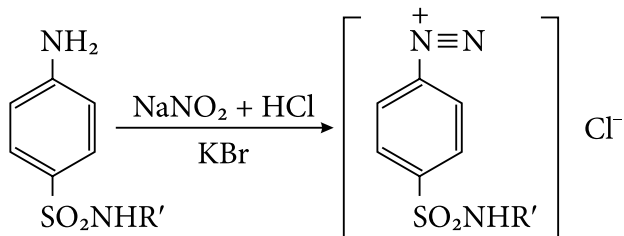
7. Лігнінова проба. Використовується для експрес-аналізу. Проводять на деревині або невивіленому газетному папері, при нанесенні на які сульфаніаміду або іншої речовини з первинною ароматичною аміногрупою й 1 краплі хлористоводневої кислоти з'являється оранжево-червоне забарвлення. У результаті гідролізу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



8. Для ідентифікації сульфаніамідів 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 броміду при температурі не вище за 20 °С. Індикатори – внутрішні або зовнішні; s = 1:

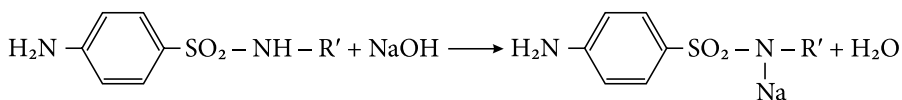


В КТТ - зміна забарвлення Ind.

Формули для обчислень кількісного вмісту:

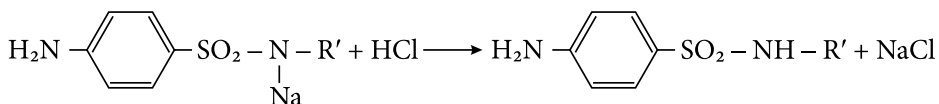
$$T = \frac{C_M \cdot M_M \cdot s}{1000} \quad w = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_{\text{наб}}}$$

2. Алкаліметрія. Ґрунтується на кислотних властивостях сульфамідної групи. Кислотні форми титрують розчином натрію гідроксиду в присутності індикатора - тимолфталейну; $s = 1$:

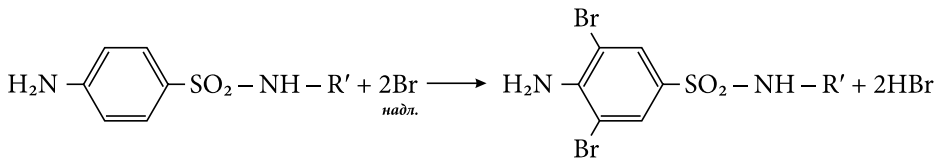


Оскільки натрієва сіль легко гідролізується з утворенням луку, результати виходять занижені. Тому важливим є оптимальний вибір розчинника, який слід здійснювати з урахуванням констант дисоціації (K_a). Лікарські речовини з $K_a=10^{-7}-10^{-8}$ (норсульфазол) розчиняють у водно-ацетоновому розчині або спирті. Лікарські речовини з $K_a=10^{-9}$ (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.

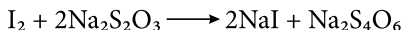
3. Ацидиметрія. Натрієві солі сульфаніламідів можна титрувати кислотою в спиртово-ацетоновому середовищі, індикатор – метиловий оранжевий; $s = 1$:



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

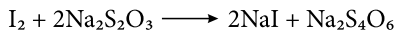
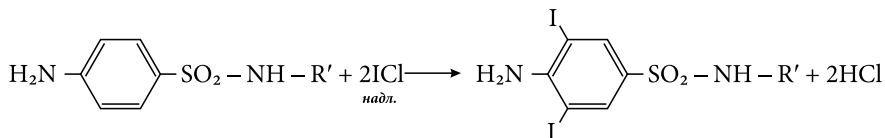


$\text{I}_2 + \text{крохмаль} \longrightarrow \text{синє забарвлення}$

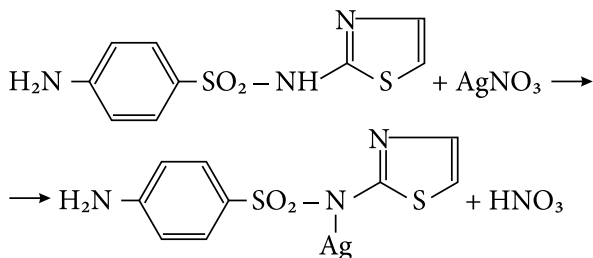


В КТТ - знебарвлення

5. Йодохлорометрія, зворотне титрування. Полягає в галогенуванні лікарських речовин титрованим розчином йодомонохлориду, 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); $s = 1$.

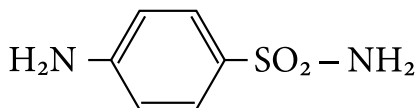
7. Фотоколориметрія. Ґрунтується на здатності сульфаніламідних лікарських засобів утворювати азобарвники.

8. Спектрофотометричні методи кількісного визначення.

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

Механізм дії. Сульфаніаміди мають бактеріостатичну дію. Фармакологічна активність сульфаніамідів 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. Сульфаніамідні 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*

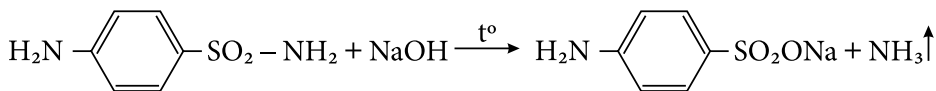


n-Амінобензолсульфамід

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.

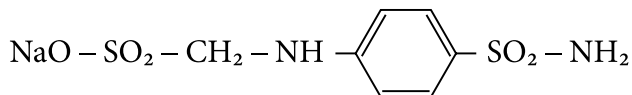
4. При дії окисників (гідрогену пероксиду і феруму (III) хлориду) з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

Кількісне визначення. Нітритометрія 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.

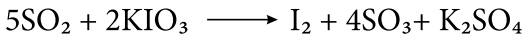
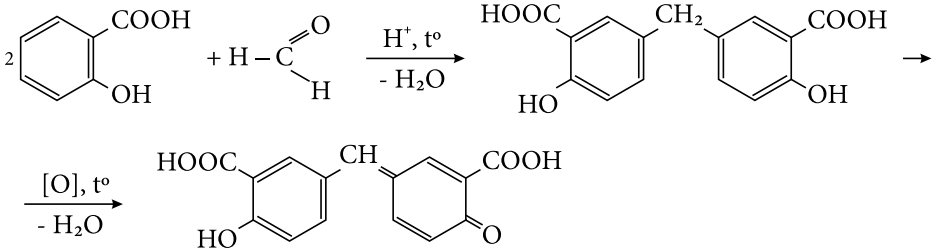
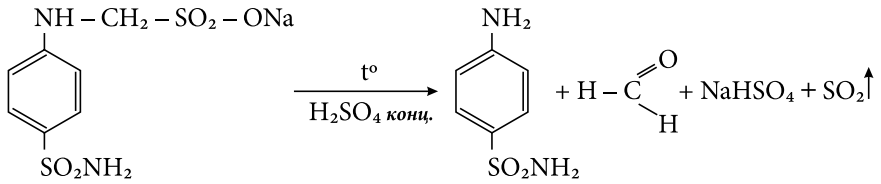
Ідентифікація.

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

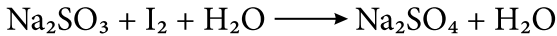
2. Субстанція дає реакції на іони натрію.

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

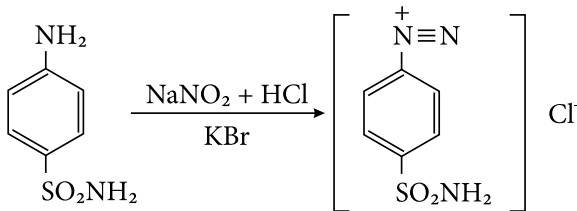
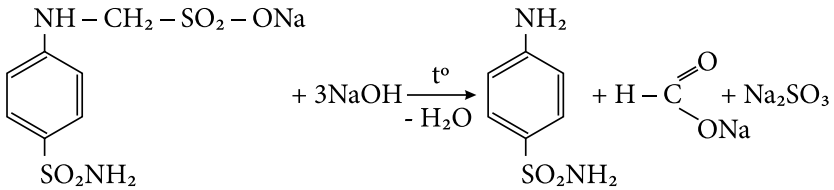
Одночасно виділяється сульфуру (IV) оксид (сірчистий газ), який можна виявити за виділенням йоду після додавання калію йодату:



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



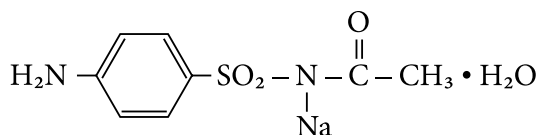
Кількісне визначення. Нїтритометрія після лужного гідролїзу, $s=1$.



Зберігання. У закупореній тарі.

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

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

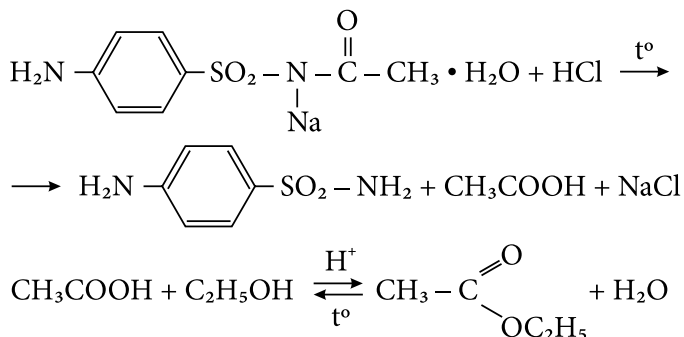


Натрію n-амінобензолсульфоніацетамід

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:

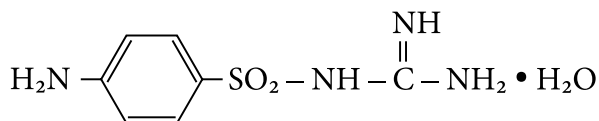


Кількісне визначення. Нітритометрія, ацидиметрія, а також інші методи визначення сульфаніламідів.

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*

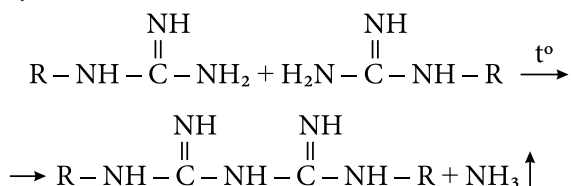


n-Амінобензолсульфонілгуанідин

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.

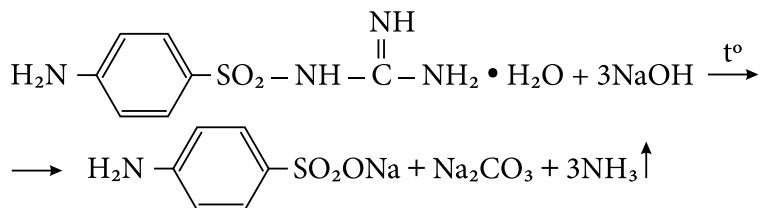
Ідентифікація.

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:

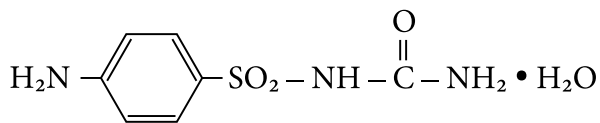


Кількісне визначення. Нітриметрія або інші методи визначення сульфаніламідів, окрім алкаліметрії.

Зберігання. У закупореній тарі.

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

Уросульфан (Urosulfanum)
Sulfacarbamide*



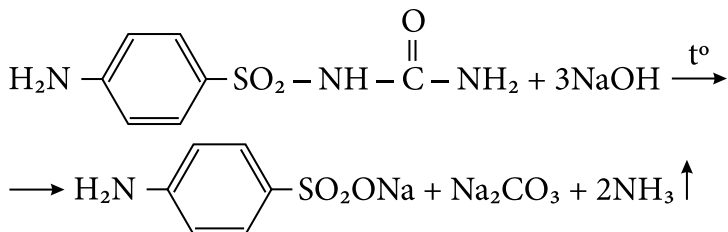
n-Амінобензолсульфонілсечовина

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

Ідентифікація.

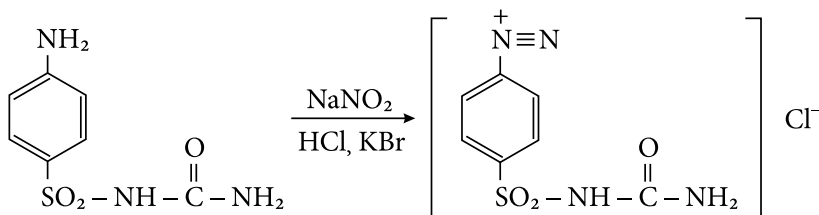
1. Плав фіолетово-червоного кольору, відчувається запах амоніаку (розкладання сечовини).

2. При нагріванні з натрію гідроксидом виділяється амоніак:



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

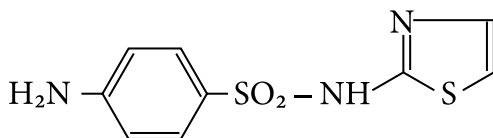
Кількісне визначення. Метод нітритометрії, а також інші методи визначення сульфаніламідів, окрім алкаліметрії.



Зберігання. У закупореній тарі.

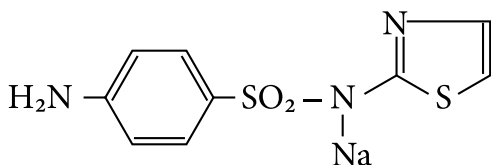
Застосування. Ефективний по відношенню до збудників інфекцій сечовивідних шляхів.

**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 гідроген-

сульфіду (гетероциклічний Сульфур), який визначають за порнінням паперу, змоченого розчином плюмбу (II) ацетату.

4. Субстанції дають реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

5. Норсульфазол-натрій дає реакції на катіон натрію.

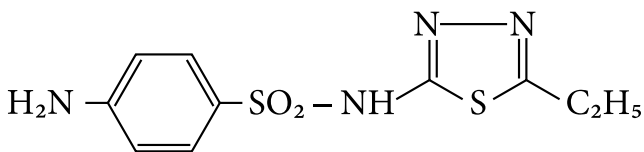
Кількісне визначення. Нїтритометрія та інші методи визначення сульфанїламїдів.

Зберїгання. У закупоренїй тарї, що оберїгає від дїї вологи і свїтла.

Застосування. При пневмонїї, менїнгїті, стафілококовому і стрептококовому сепсисї та інфекційних захворюваннях.

Етазол (Aethazolum)

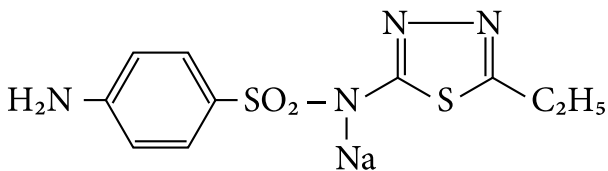
Sulfaethidole*



2-(п-Амінобензолсульфамїдо)-5-етил-1,3,4-тіадїазол

Етазол-натрій (Aethazolum-natrium)

Sulfaethidolum natrium*



Натрію 2-(п-амїнобензолсульфамїдо)-5-етил-1,3,4-тіадїазол

Властивості. Етазол – білий, іноді з ледь жовтуватим відтїнком порошок, без запаху. Практично нерозчинний у водї, важкорозчинний у 96% -етанолї, дуже мало розчинний в ефірї, легкорозчинний у розчинах лугів, малорозчинний у розведених кислотах.

Етазол-натрій – білий кристалїчний порошок. Легкорозчин-

ний у воді, важкорозчинний у 96% -етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

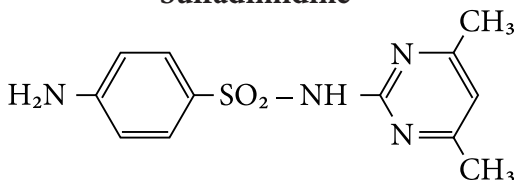
1. З розчином купруму (II) сульфату – осад трав'янисто-зеленого кольору, що переходить у чорний.
2. З розчином кобальту (II) хлориду – білий осад.
3. Плав темно-бурого кольору, відчувається запах гідрогенсульфіду (гетероциклічний Сульфур).
4. Субстанції дають реакції на первинну ароматичну аміногрупу.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

Кількісне визначення. Нітритометрія 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-(p-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.

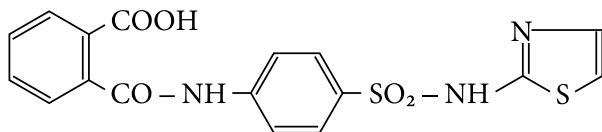
Кількісне визначення. Нітритометрія або інші методи ви-

значення сульфаніламідів.

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

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

Фталазол (Phthalazolium)
Phthalylsulfathiazole*



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

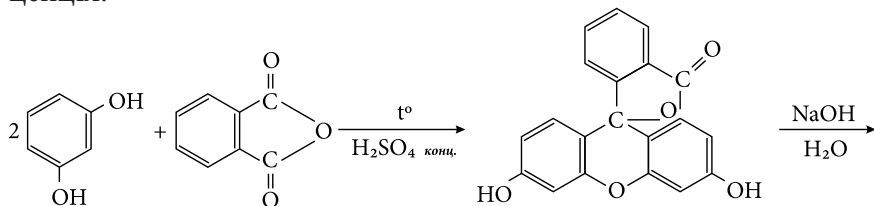
Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок. Практично нерозчинний у воді, ефірі та хлороформі, дуже мало розчинний у 96% -етанолі, розчинний у водних розчинах гідроксидів та карбонатів лужних металів.

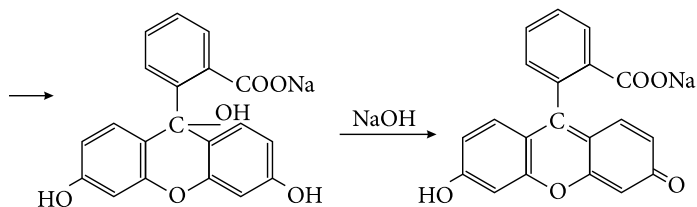
Ідентифікація.

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:



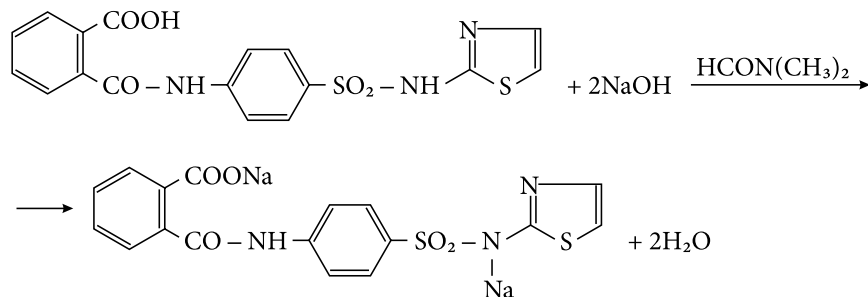


Випробування на чистоту.

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:

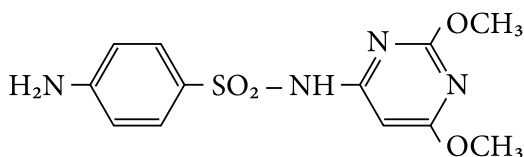


З відсоткового вмісту фталазолу віднімають вміст норсульфазолу, помножений на коефіцієнт 1,58 (відношення молярної маси фталазолу до молярної маси норсульфазолу).

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 розведеної 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.

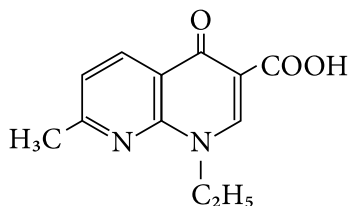
Застосування. Антибактеріальний засіб тривалої дії для лікування пневмоній, бронхітів, тонзилітів, гнійних отитів, гнійних інфекцій сечостатевого шляху та ін.

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 грампозитивних коків і патогенних аеробів неактивна. Діє на сальмонели і шигели у травному каналі. Залежно від кон-

центрації 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)**



1-етил-7-метил-4-оксо-1,4-дигідро-1-нафтиридин-3-карбонова кислота

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*

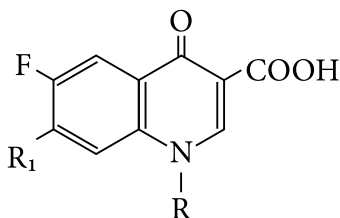
aureginosa, грампозитивні (стафілококи, пневмококи, стрептококи) і анаеробні бактерії.

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

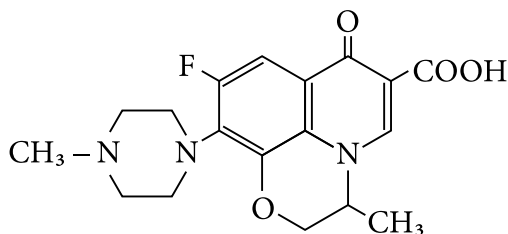
Застосування. Інфекційно-запальні захворювання, переважно ШКТ і сечостатевої системи (у т.ч. пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит; холецистит), викликані чутливими мікроорганізмами. Профілактика інфекційних ускладнень при операційних втручаннях на нирках, сечоводах, сечовому міхурі.

Фторхінолони

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

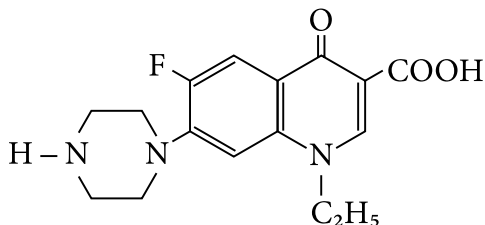


Офлоксацин (Ofloxacinum) Таривід (Tarivid), Зіноцин (Zinocin) Ofloxacin*



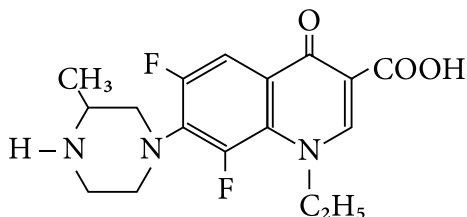
9-флюор-2,3-дигідро-3-метил-10-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-7Н-піридо[1,2,3-d]1,4-бензоксазинкарбонова кислота

Норфлораксацин (Norfloxacin*)



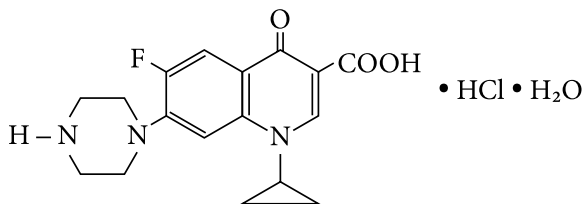
1-Етил-6-флюор-1,4-дигідро-7-(1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

Ломефлораксацин (Lomefloxacin*) Максаквін (Махақуін)



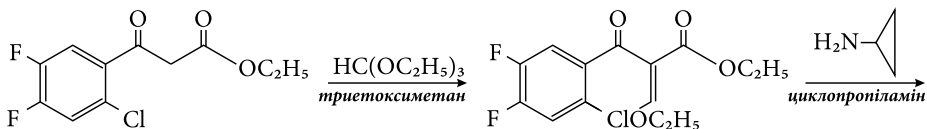
1-Етил-6,8-дифлюор-1,4-дигідро-7-(3-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

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



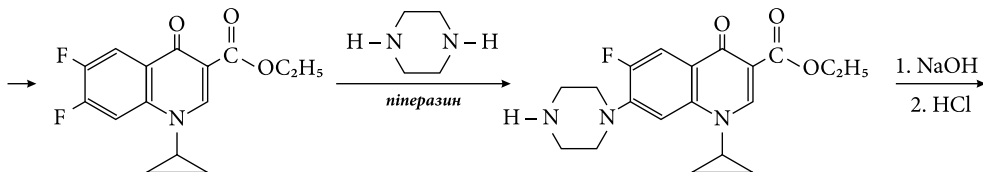
1-Циклопропіл-6-флюор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти гідрохлорид

Одержання. Ципрофлоксацин синтезують за схемою:



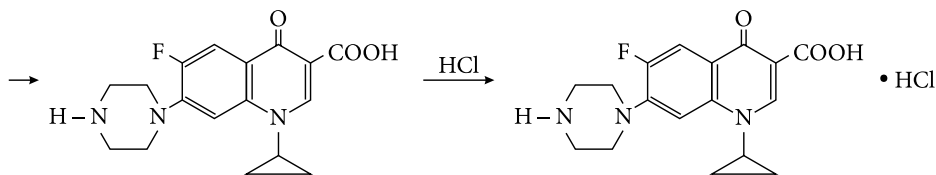
етиловий естер 3-(2-хлор-4,5-дифлюорфеніл)-
3-оксипропіонової кислоти

етиловий естер 3-(2-хлор-4,5-дифлюорбензоїл)-
3-етоксиакрилової кислоти



етиловий естер 1-циклопропіл-6,7-дифлюор-
1,4-дигідро-4-оксохінолін-3-карбонової кислоти

етиловий естер 1-циклопропіл-6-флюор-
1,4-дигідро-4-оксохінолін-3-карбонової кислоти



ципрофлоксацин

ципрофлоксацину гідрохлорид

Властивості. Блідо-жовті кристалічні порошки, з них норфлораксацин та ципрофлоксацин – гігроскопічні. Дуже мало або практично нерозчинні у воді, малорозчинні в 96% -етанолі та ацетоні. Норфлораксацин фоточутливий. Хлористоводневі солі офлораксацину 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. фторура-цил).

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титруван-ня, 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, леґіонел, мікоплазм, хламідій. Активність збільшується в ряду офлоксацин – норфлоксацин – ципрофлоксацин – ломефлоксацин.

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

Заміна етильного радикалу в норфлоксацині на циклопропільний 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.

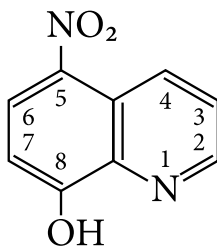
3. Похідні 8-оксихіноліну, хіноксаліну.

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, хініюфон, хінозол, ентеросептол, інтестопан та ін.) і ті, що всмоктуються (нітроксолін).

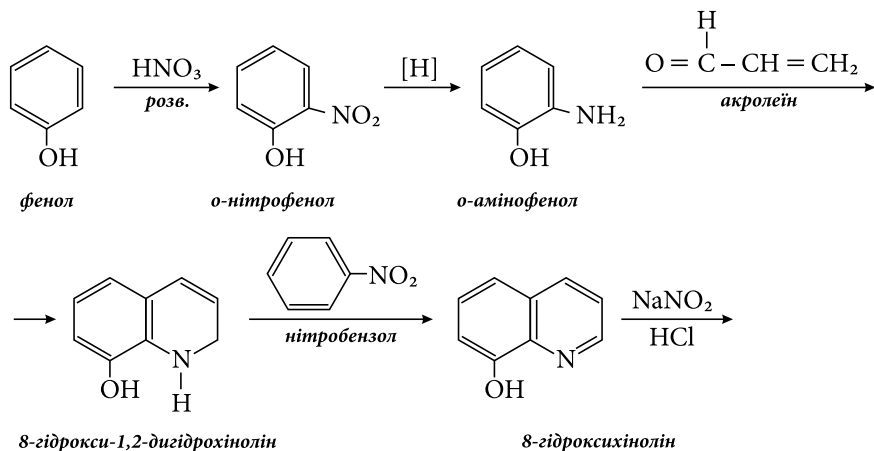
Механізм дії похідних 8-оксихіноліну: вибірково інгібують синтез нуклеїнових кислот і реплікацію ДНК; утворюють комплекси з нуклеїновими кислотами і з металовмісними ферментами мікробної клітини; порушують окиснювально-відновні процеси в клітині, синтез мембранних білків і дихальних ферментів.

Нітроксолін (Nitroxolinum) Nitroxoline*

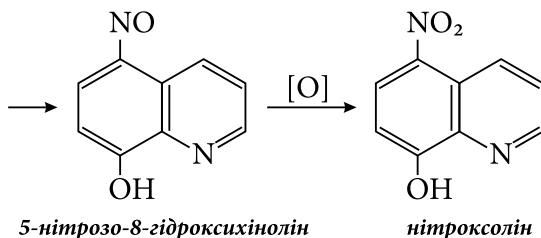


5-Нітро-8-гідроксихінолін

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



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

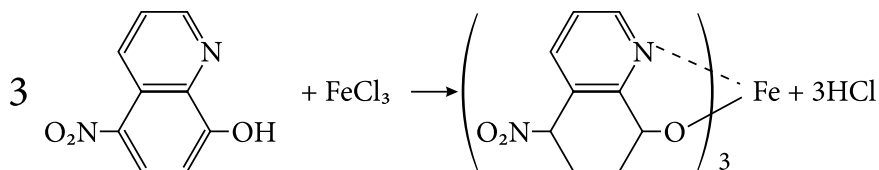


Властивості. Дрібнокристалічний порошок жовтого або

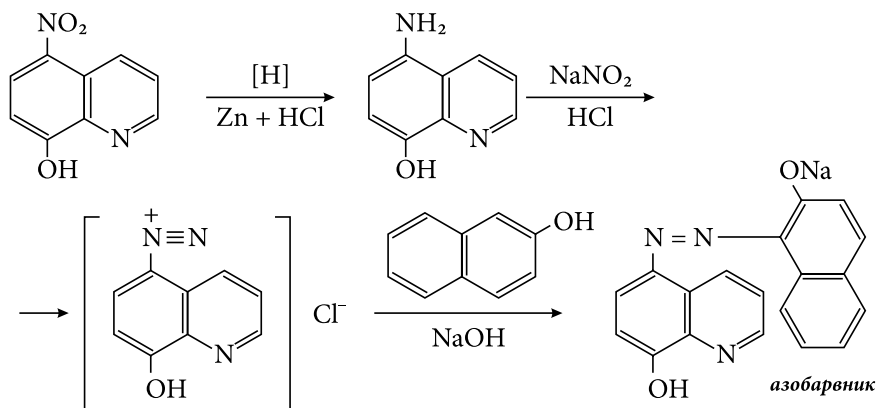
сірувато-жовтого кольору, допускається ледь зеленкуватий відтінок. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний в 96% -етанолі, добре розчинний у лугах.

Ідентифікація.

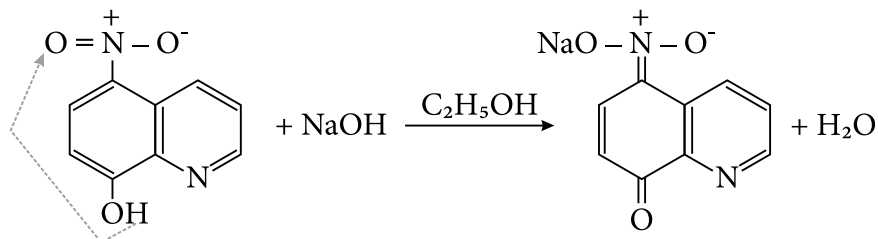
1. УФ-спектроскопія.
2. З розчином феруму (III) хлориду утворюється чорно-зелене забарвлення (наявність фенольного гідроксилу).



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:



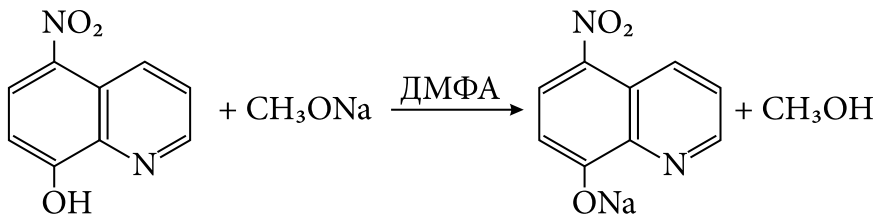
5. Гетероциклічний атом Нітрогену виявляють із насиче-

ним розчином пікринової кислоти.

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

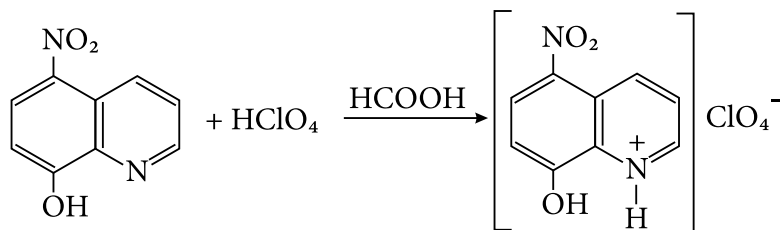
Кількісне визначення.

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, $s = 1$.

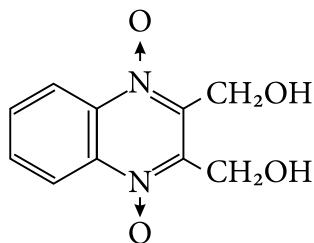
Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

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.

Діоксидин. Dioxydine



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

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 нуклеоїді 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 де-

які великі віруси, трихомонади, лямблїї.

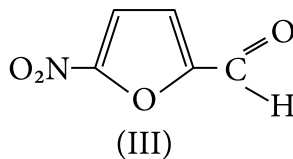
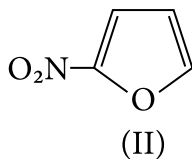
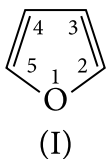
До цієї групи сполук відносяться багато препаратів. Одні використовуються переважно як антисептики для зовнішнього застосування (наприклад, нітрофурал), інші – в основному для лікування інфекцій кишечника і сечовивідних шляхів [ніфуроксид, фуразолідон, нітрофурантоїн (фурадонін), фуразидин (фурагін,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

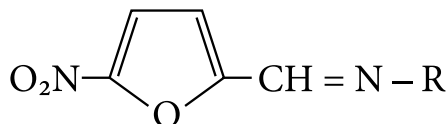
Механізм дії. Нітрофурани як акцептори кисню порушують процес клітинного дихання бактерій, інгібують біосинтез ДНК (у меншій мірі – РНК) в мікробній клітині. В процесі внутрішньоклітинної трансформації (відновлення нітрогрупи під впливом бактерійних флавопротеїнів) утворюються метаболіти нітрофуранів, 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 Оксигену.



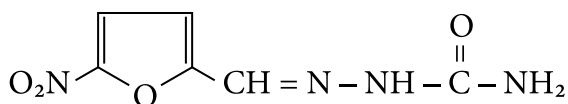
У медичній практиці застосовуються похідні нітрофурану (II), серед яких виділяється група синтетичних похідних 5-ні-

трофурфурулу (III) загальної формули:



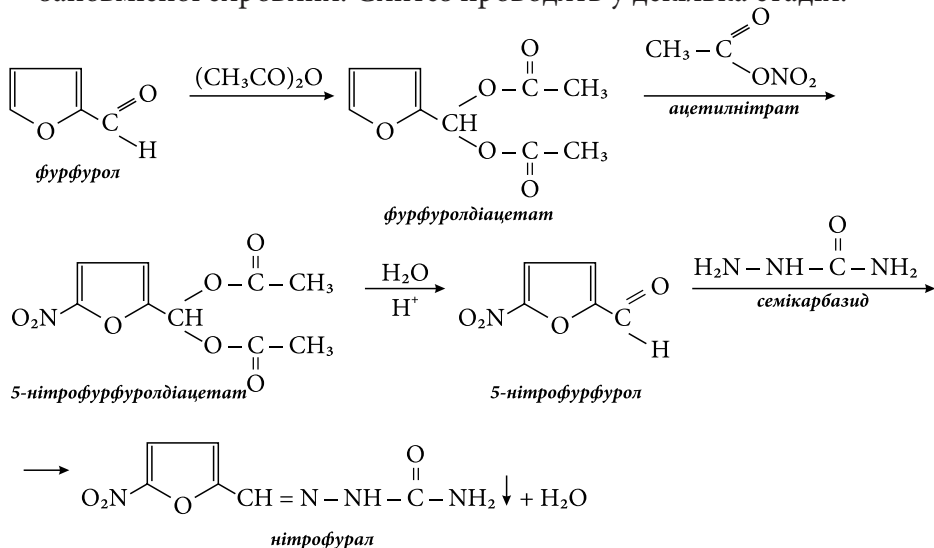
У медицині широко застосовуються нітрофурал, фурадонін, фуразолідон. Схожі за будовою, ці лікарські речовини мають подібні фізичні та хімічні властивості.

Нітрофурал (Nitrofuralum) (ДФУ) Фурацилін (Furacilinum)



5-Нітро-2-фуральдегіду семікарбазон

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



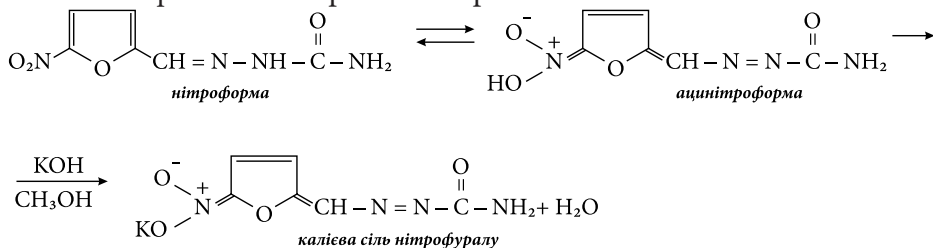
Похідні фурану – ацидофобні речовини, тому для нітрування фурфуролу застосовують не кислоту нітратну, а ацетилнітрат або суміш кислоти нітратної і піридину.

Властивості. Кристалічний порошок жовтого або коричнювато-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:



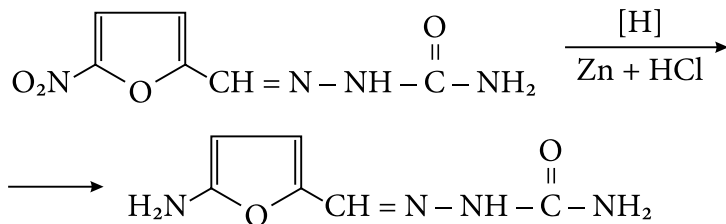
Фурадонін та фуразолідон також утворюють у лужному се-

редовищі забарвлені продукти, тому ця реакція є для них груповою.

4. У літературі описані також інші реакції ідентифікації похідних 5-нітрофурану, 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

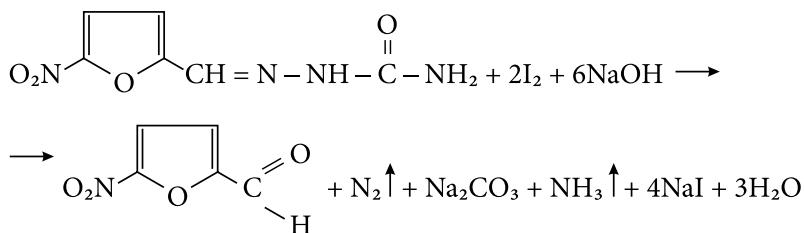
5. При нагріванні у кислому середовищі із цинковим пилом нітрофурал повільно розчиняється і розчин знебарвлюється внаслідок відновлення нітрогрупи до аміногрупи і утворення семікарбазону 5-амінофурфуролу:



Кількісне визначення.

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

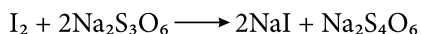
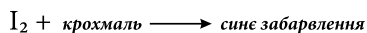
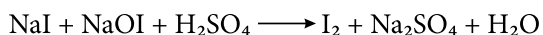
2. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$. Наважку лікарської речовини розчиняють у присутності натрію хлориду у воді в мірній колбі при нагріванні на водяному нагрівнику. До певної кількості розчину додають надлишок титрованого розчину йоду та розчин луку. 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.

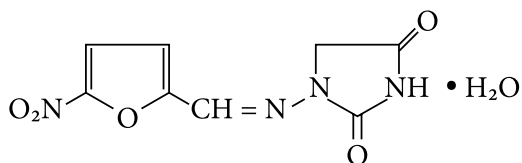
3. Фотокolorиметрія, яка полягає у визначенні оптичної густини забарвленого лужного розчину нітрофуралу.

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'-Нітрофуруриліденаміно)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 фуразоніну 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.

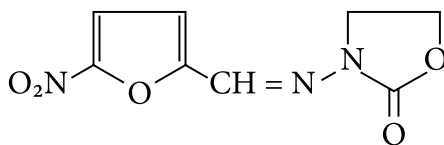
Кількісне визначення.

1. УФ-спектрофотометрія.
2. Фотоколориметрія 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.

Лекція 8

Протитуберкульозні засоби. Засоби для лікування онкологічних захворювань. Противірусні та протималарійні засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

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

1. Протитуберкульозні засоби.

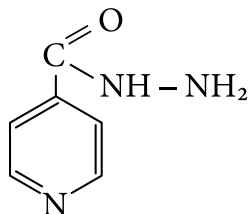
У медикаментозному лікуванні туберкульозу протитуберкульозні препарати займають провідне місце. До них належить ряд синтетичних засобів (ізоніазид, етамбутол, етіонамід, протіонамід, піразинамід, натрію пара-аміносаліцилат, бепаск та ін.) і антибіотиків (стрептоміцину сульфат, рифампіцин, циклосерин,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

За антимікробним спектром ці групи препаратів суттєво відрізняються. Синтетичні засоби гальмують ріст і розмноження лише мікобактерій туберкульозу (деякі - і збудників лепри). А 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 похід-

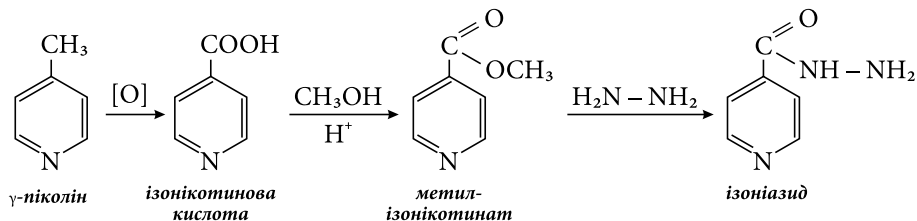
них гідразиду ізонікотинової кислоти можливий за наявності в молекулі гідразидної групи (ізоніазид, фтивазид, опініазид, салюзид розчинний). Похідні ПАСК вибірково конкурують з ПАБК, необхідною для росту та розмноження мікобактерій (натрій-ПАСК, кальцію бензамідосаліцилат). Антибіотики I ряду пригнічують 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 (цикloserин), білка (віоміцин, капреоміцину сульфат), пригнічують фермент ДНК-гіразу (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 (лемефлосаксин). 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 (ізонікотиноїгідразин)

Одержання. Синтезують за такою схемою:

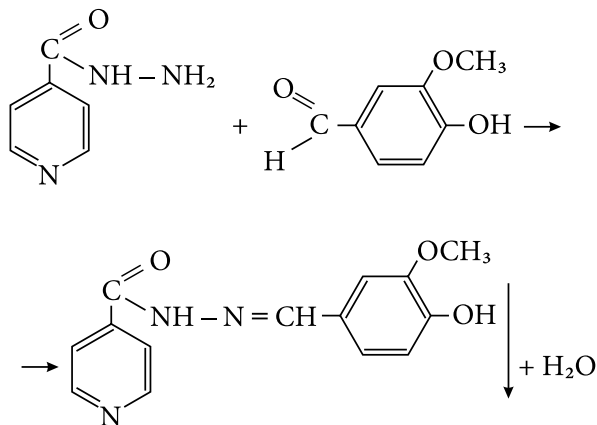


Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у 96% етанолі, дуже мало розчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

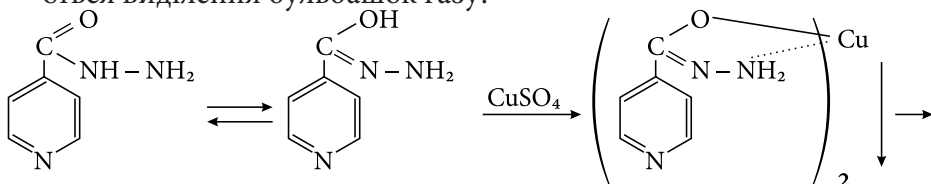
Ідентифікація.

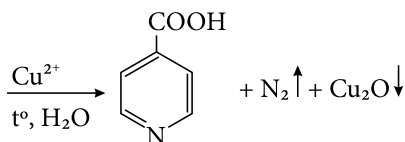
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення ($T_{\text{пл}}=170-174^\circ\text{C}$), ІЧ-спектроскопія.

2. Визначають температуру плавлення гідразону (жовтий осад), отриманого взаємодією з ваніліном:

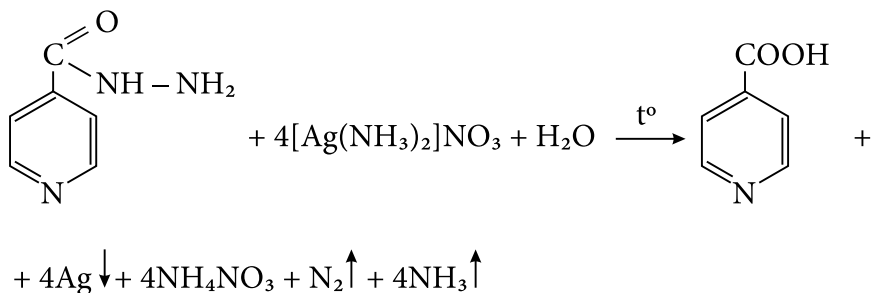


3. З розчином купруму (II) сульфату утворюється блакитне забарвлення й осад; при нагріванні розчин і осад набувають світло-зеленого, а потім жовто-зеленого кольору, спостерігається виділення бульбашок газу:





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

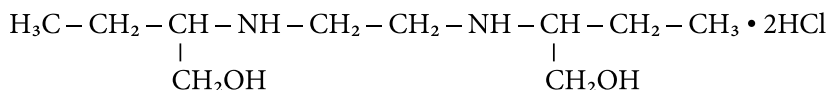


ЛЗ дає реакції на піридиновий цикл (Див. кислота нікотина).

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. $T_{\text{пл}} = 202^\circ\text{C}$.

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

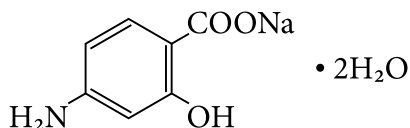
Кількісне визначення. Методом спектрофотометрії.

Фармакологічні ефекти. Синтетична похідна етилендіаміну — чинить специфічну антибактеріальну дію відносно *Mycobacterium tuberculosis* і *Mycobacterium bovis*, а також деяких атипичних (опортуністичних, нетуберкульозних) видів мікобактерій. По відношенню до інших бактерій, а також вірусів і грибів активності не виявляє. Діє бактеріостатично. 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.

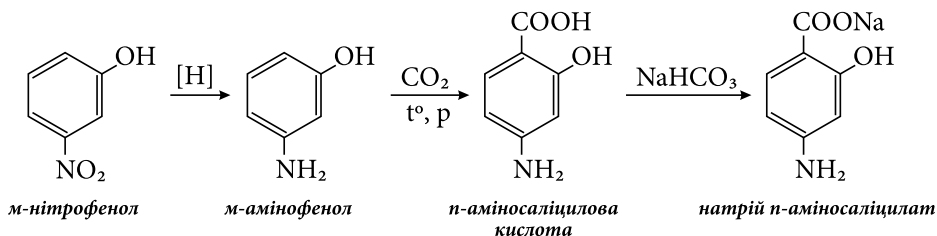
Застосування. Легенева та нелегенева форми туберкульозу (застосовують лише в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами). Інфекції, спричинені чутливими атипичними мікобактеріями.

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:

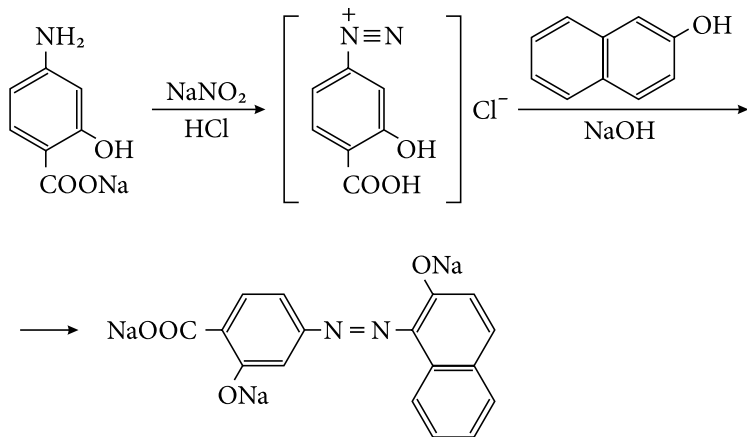


Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим або рожевим

відтинком 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:

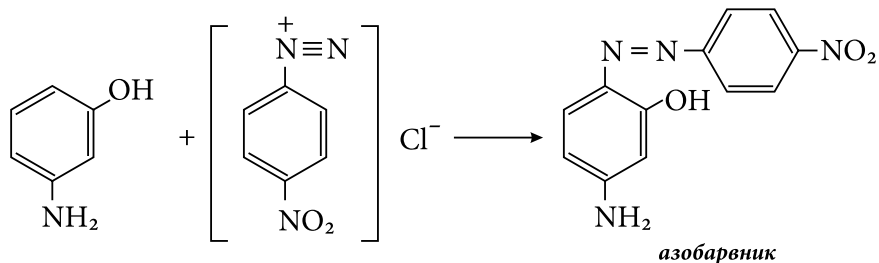


2. З розчином феруму (III) хлориду – фіолетово-червоне забарвлення (реакція на фенольний гідроксил).

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 *p*-нітроаніліном. Інтенсивність забарвлення не повинна перевищувати еталон:



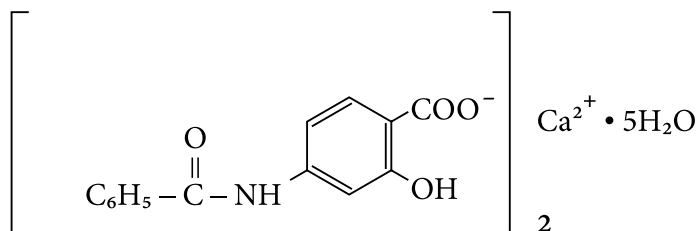
Кількісне визначення.

1. Нітритометрія із зовнішнім індикатором (йодкромальний 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.

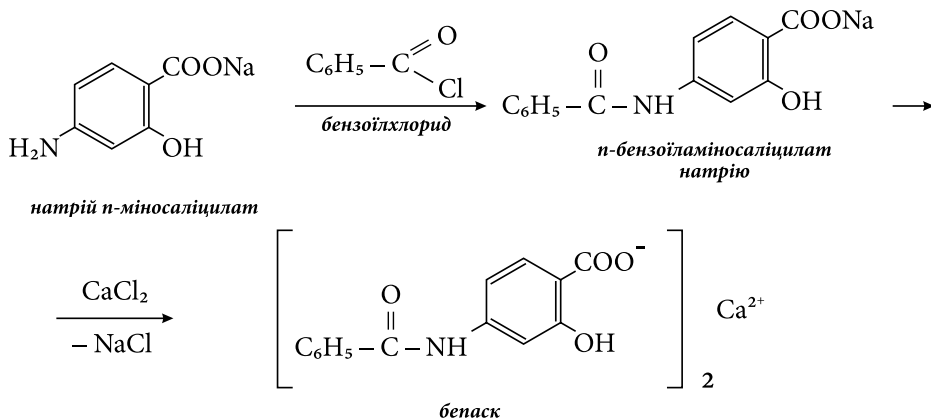
Застосування. Протитуберкульозний засіб. Має антити-реїдну дію: при тривалому застосуванні може спостерігатися побічний ефект.

Бепаск (Bepascum) Calcii Benzamidosalicylas*



Кальцію *n*-бензоїламіносалицилат

Одержання. Здійснюють за такою схемою:



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.

Противухлинні (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.

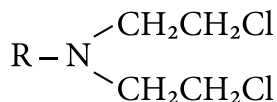
III. Ферментні засоби.

IV. Цитокіни.

V. Радіоактивні ізотопи.

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

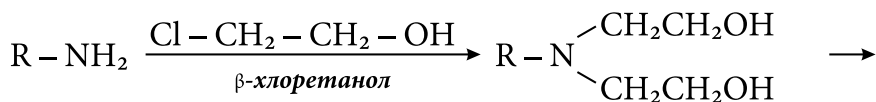
Загальна формула лікарських засобів цієї групи:



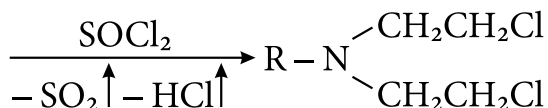
де R – може бути аліфатичним, ароматичним, гетероциклічним радикалом.

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.

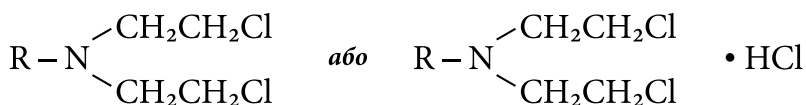
Способи отримання похідних цієї групи мають багато спільного. Як вихідний продукт для синтезу використовують амінопохідну (аліфатичного, ароматичного або гетероциклічного ряду) і за допомогою β-хлоретанолу або етиленоксиду вводять гідроксиетильну групу:



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.

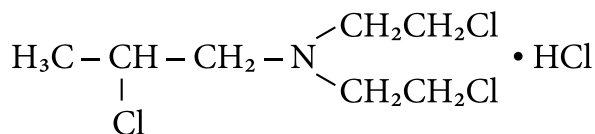


Для ідентифікації лікарських засобів використовують хімічні реакції, за допомогою яких виявляють аліфатичну або ароматичну частину молекули, пов'язану з залишком біс-(β-хлоретил)-аміну. Вибір реакцій залежить від хімічної будови лікарського засобу. Для визначення залишку біс-(β-хлоретил)-аміну використовують реакції з ніотиновою кислотою і бензидином; з діетиламідом ніотинової 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 ніотинової кислоти. Для екстракційної фотометрії сарколізину як реактив використовують натрію еозинат, а циклофосфан визначають у вигляді комплексу з феруму (III) тіоціанатом. Ідентифікація і кількісне ІЧ-спектрофотометричне визначення ґрунтується на використанні смуги валентних коливань С–Cl-зв'язку β-хлоретиламінової групи при 760–770 см⁻¹ (розчинник – ацетон).

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

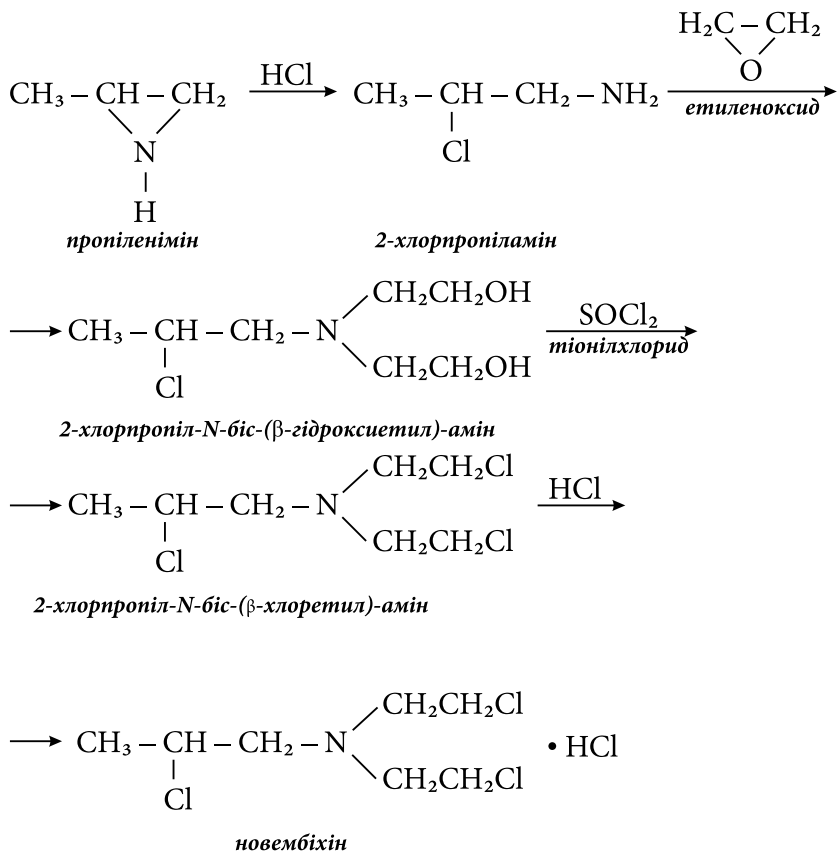
Не можна допускати попадання субстанцій цієї групи на шкіру і слизові оболонки, оскільки вони мають сильну подразнюючу дію.

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.

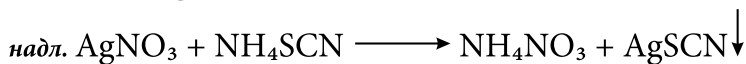
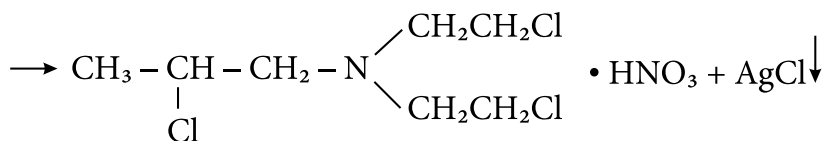
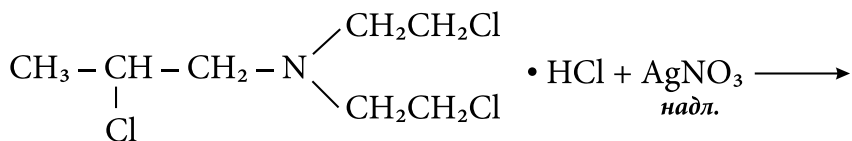
Ідентифікація.

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

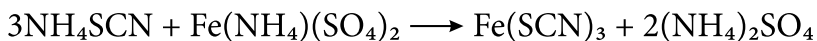
2. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення.

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

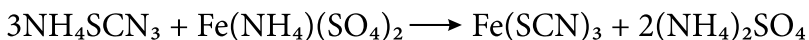
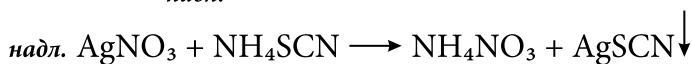
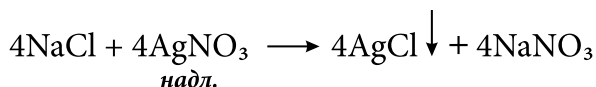
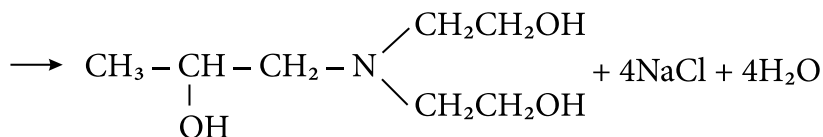
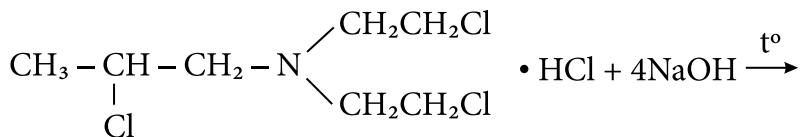


останні краплі титранту взаємодіють з Ind:



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 (протираковий) засіб. Застосовується при лімфогрануломатозі, хронічному лімфолейкозі.

Міелосан (Myelosanum)
Busulfan*



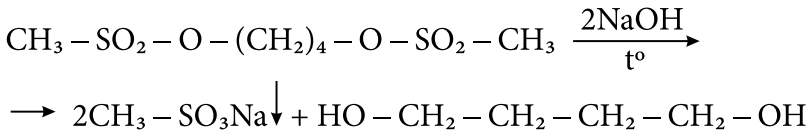
Біс-метилсульфоновий естер бутандіолу-1,4

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

Ідентифікація.

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

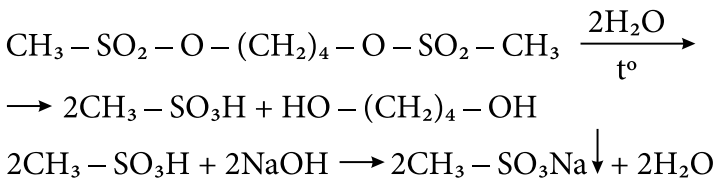
2. При нагріванні лікарського засобу зі спиртовим розчином натрію гідроксиду утворюється білий драглистий осад:



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 оберегають від попадання лікарського засобу на шкіру і слизові оболонки.

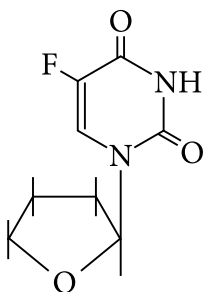
Застосування. Антилейкемічний засіб.

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.

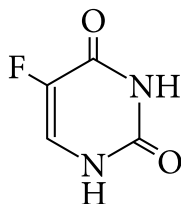
Фторафур (Phthorafurum)

Tegafur*



N'-(2-Фуранідил)-5-флюорурацил

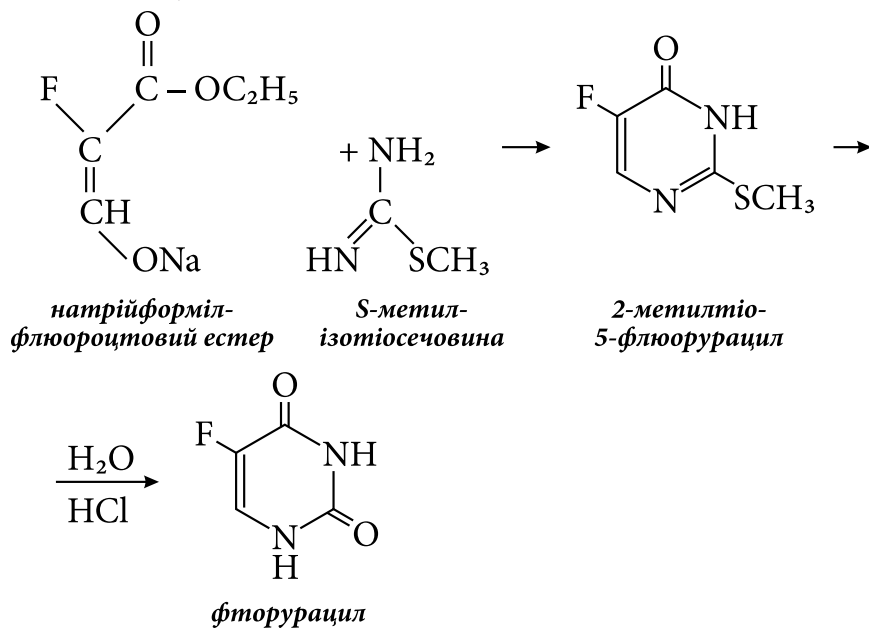
Фторурацил (Fluorouracilum) (ДФУ)



5-Флюор-1H,3H-піримідин-2,4-діон

Одержання. Синтез похідних урацилу базується на циклізації аліфатичних сполук. Вихідні продукти отримання фторурацилу – натрійформілфлюороцтовий ефір та S-метилізотіосечовина. 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.

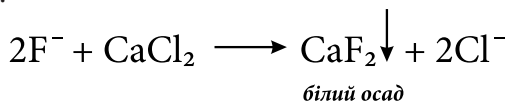
2. Кислотні властивості похідних урацилу дають можливість утворення солей і комплексів із солями важких металів: із аргентуму нітратом і меркурію (II) хлоридом – білі осади, із солями кобальту (II) – фіолетове забарвлення.

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

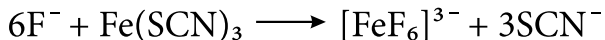
4. Флюор виявляють:

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

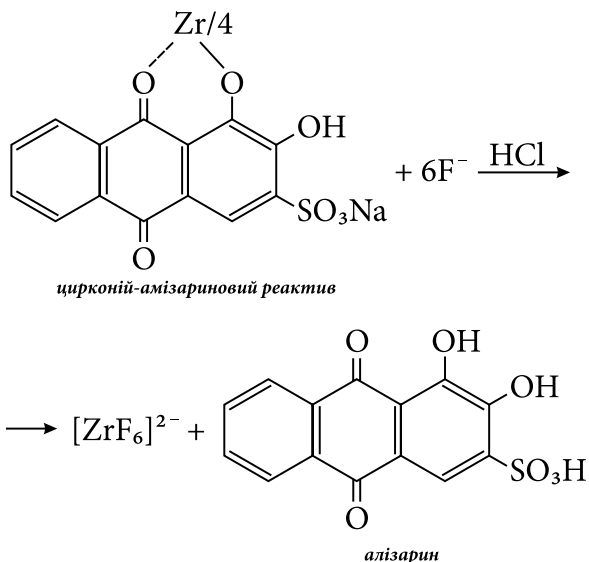
цію хлориду:



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:

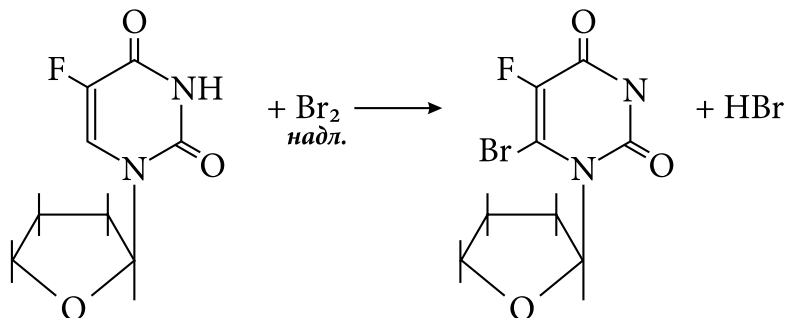
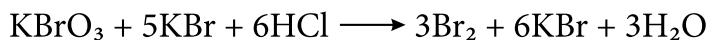


г) ДФУ у фторурацилі рекомендує визначати флюор за реакцією: субстанцію нагрівають з розчином хрому (VI) оксиду у кислоті сульфатній концентрованої до появи білих парів, при перемішуванні розчин повинен стікати по стінках пробірки плівкою.

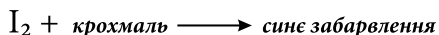
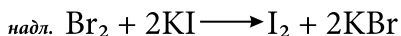
Кількісне визначення.

Фторафур:

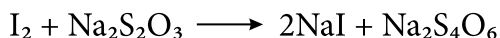
1. Броматометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 3$:



Надлишок бромовизначають йодометрично (додають калію йодиду та крохмалю):



йод, що утворився відтитрують натрію тіосульфатом

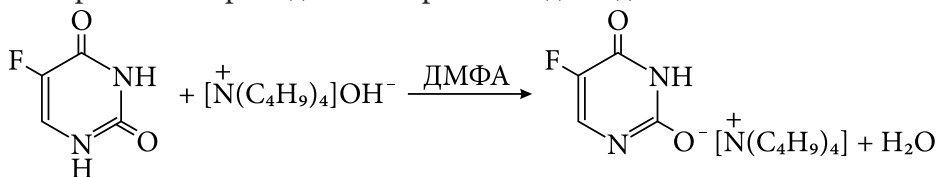


В КТТ - знебарвлення Ind

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:



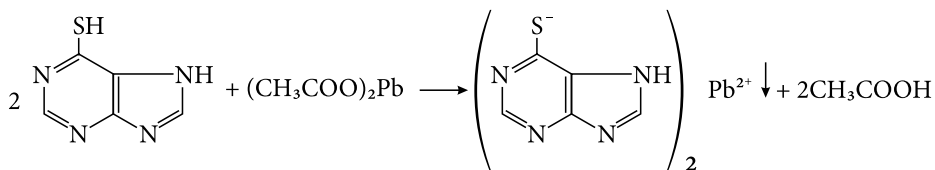
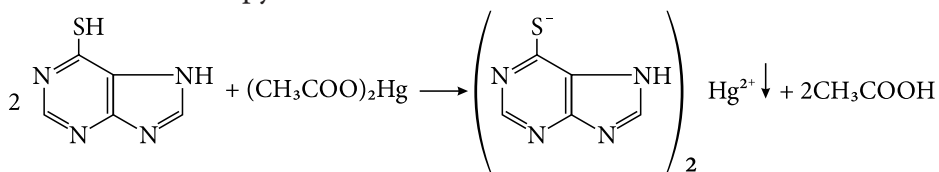
Як титрований розчин можна використати розчин натрію метилату.

Практично нерозчинний у воді та ефірі, мало розчинний у 96%-ному етанолі. Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів.

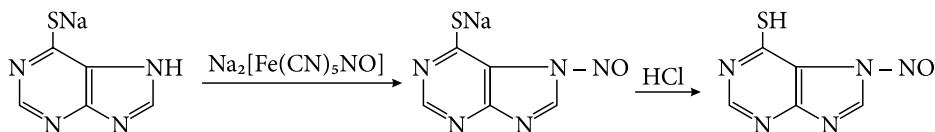
Ідентифікація.

1. УФ-спектроскопія.

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



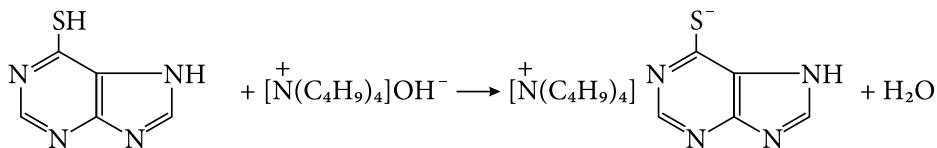
3. Лужний розчин субстанції із розчином натрію нітропрусиду утворює жовто-зелене забарвлення, яке при підкисленні переходить у темно-зелене:



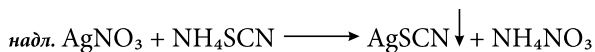
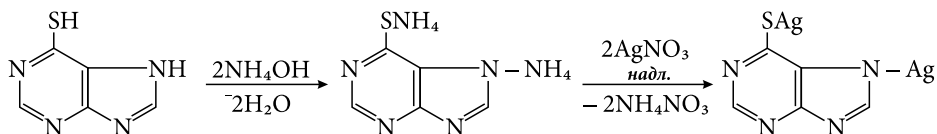
4. При дії на амоніачний розчин субстанції розчинами купруму (II) хлориду і гідроксиламіну гідрохлориду утворюється оранжево-жовтий осад.

Кількісне визначення.

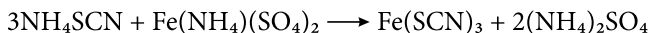
1. Алкаліметрія у неводному середовищі (ДФУ). Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі ДМФА потенціометрично, $s = 1$:



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 протівірусних 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.

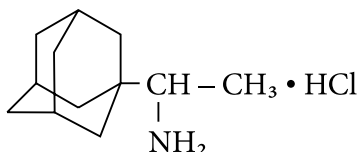
Класифікація сучасних противірусних препаратів

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

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.

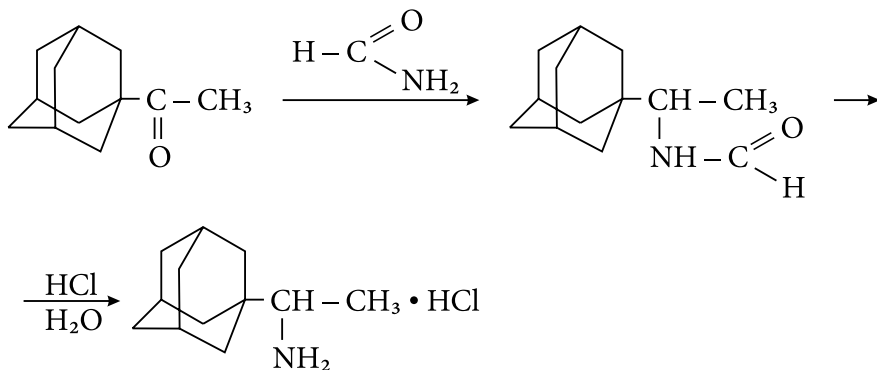
Практичне значення в наш час мають препарати: а) протиретровірусні, б) протигерпетичні, в) протигрипозні, г) інші противірусні засоби.

Ремантадин (Remantadinum) Rimantadine hydrochloride*



α-метил-1-адамантилметиламіну гідрохлорид

Одержання. Шляхом відновлювального амінування адамантилметилкетону формамідом:



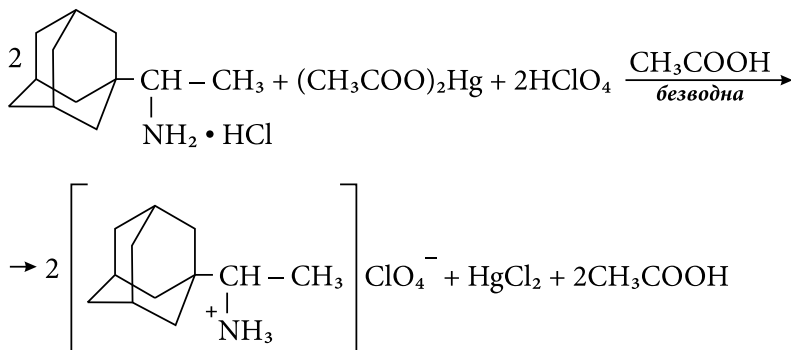
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Важкорозчинний у воді, розчинний в 96% -етанолі, легкорозчинний у хлороформі.

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

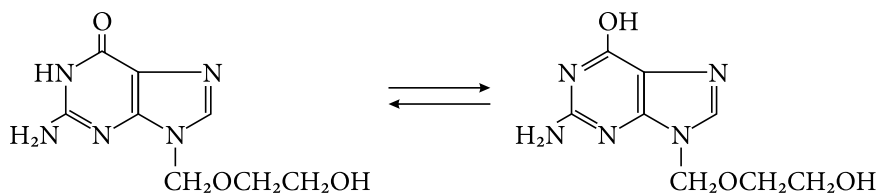
Паралельно проводять контрольний дослід.

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 епідемії.

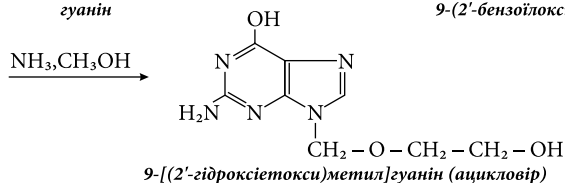
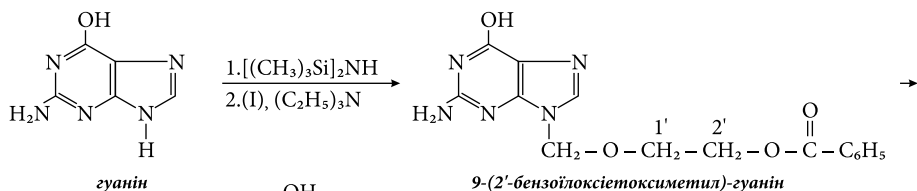
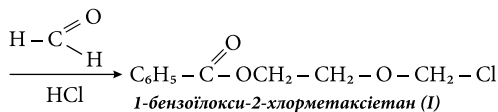
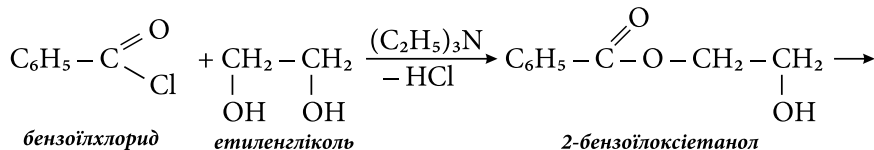
Неефективний при інших гострих респіраторних вірусних інфекціях.

Ацикловір (Aciclovirum) (ДФУ)



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

Одержання. Здійснюють за такою схемою:



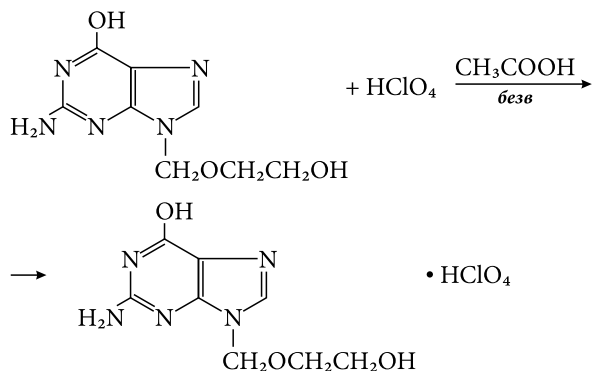
Властивості. Кристалічний порошок білого або май-

же білого кольору. Мало розчинний у воді, легкорозчинний 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.

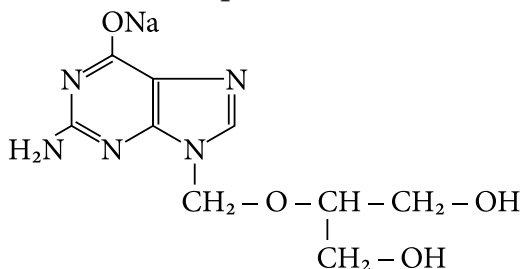
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують розчином кислоти хлорної потенціометрично, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



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 знизеним імунітетом.

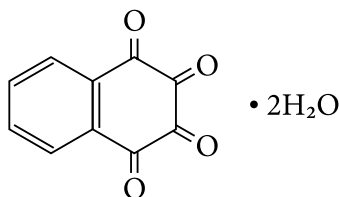
Ганцикловір (Ganciclovirum)



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 імунodefіцитними 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 розчином натрію гідроксиду з'являється сине 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);

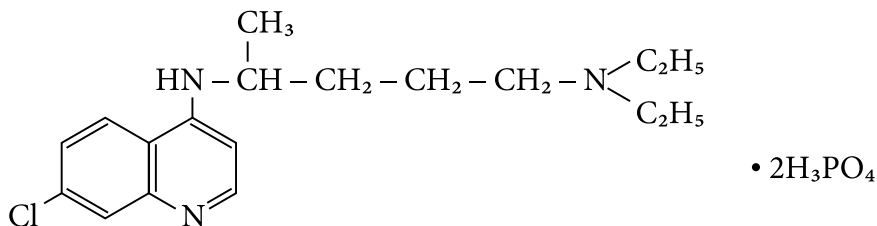
2) засоби, що діють на тканинну стадію розвитку плазмодіїв (хлоридин, примахін, бігумаль, хіноцид);

3) препарати, які діють на гамонти (примахін, хіноцид);

4) комбіновані препарати (фанзидар, фанзимеф).

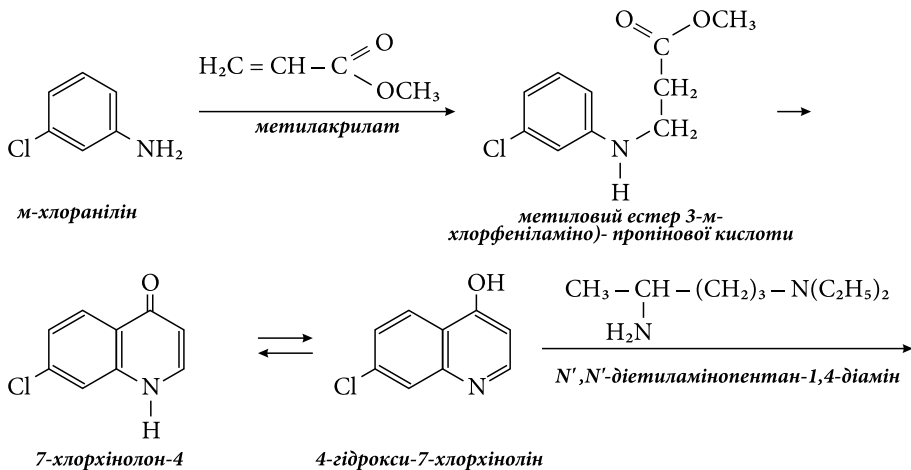
Хінгамін (Chingaminum)

Chloroquine diphosphate*

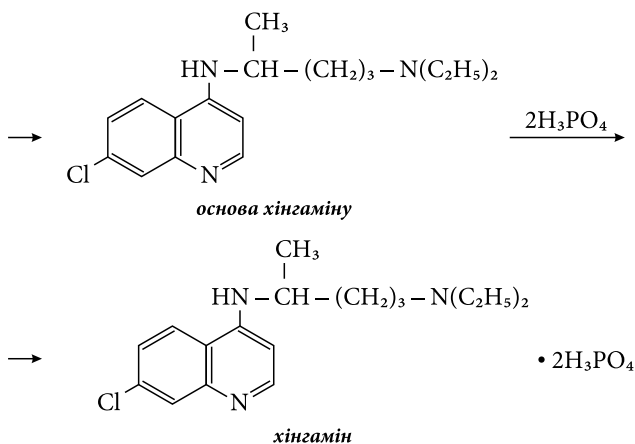


4-(1'-метил-4'-діетиламінобутиламіно)-7-хлорхіноліну
дифосфат

Одержання. Синтезують із м-хлораніліну за схемою:



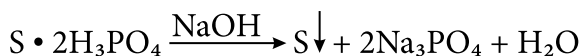
CH₃



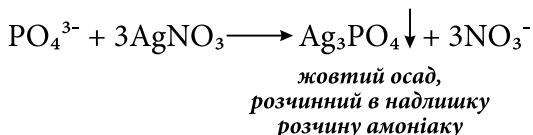
Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху або майже без запаху, гіркий на смак. На світлі поступово змінюється. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 %-ному етанолі, ефірі, хлороформі та бензолі.

Ідентифікація.

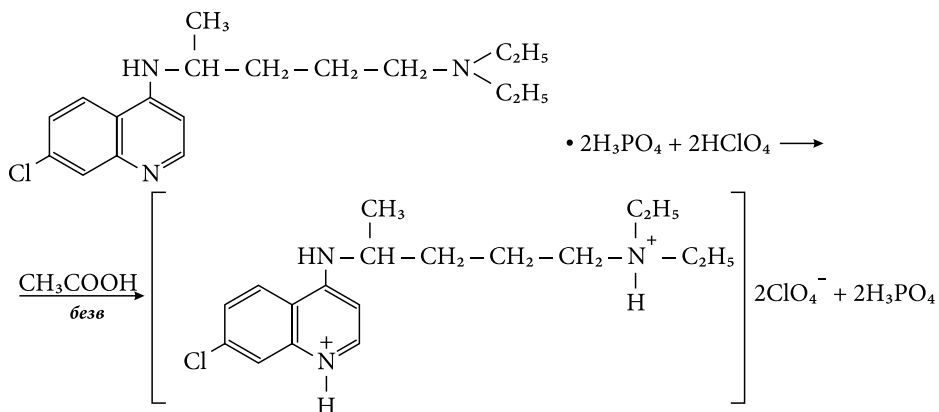
1. УФ-спектроскопія.
2. Утворення пікрату, який має жовте забарвлення і температуру плавлення 204,5–207 °С.
3. Субстанція дає характерні реакції на фосфати після виділення основи.



Основу відфільтровують у фільтраті виявляють фосфати із аргентуму нітратом:



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



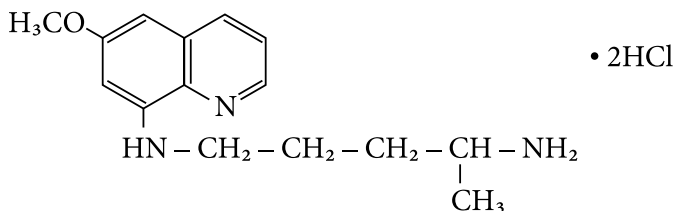
В КТТ - стрибок потенціалу

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

Застосування. Як протималярійний 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.

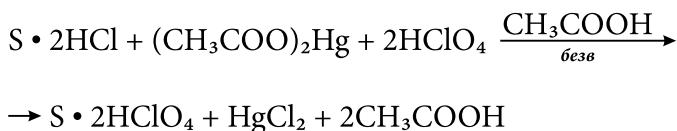
1. При дії на водний розчин хіноциду калію дихроматом випадає осад світло-коричневого кольору, який швидко темніє на світлі (реакція на хінолінове ядро).

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, $s = 1/2$:



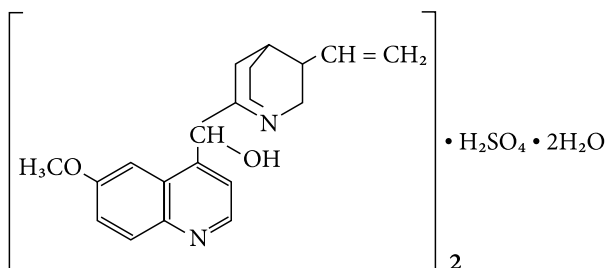
Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Застосування. Протималарійний 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:

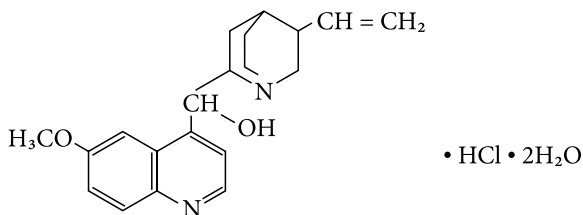
Хініну сульфат (Chinini sulfas)

Quinini sulfas*



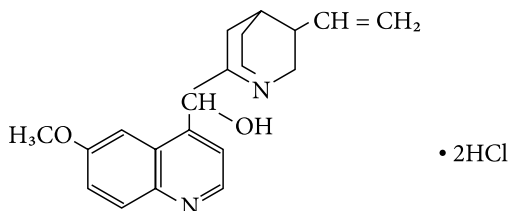
біс[(R)-(6-метоксихінолін-4-іл)-[(2S,4S,5R)-5-вініл-1-азабіцикло[2.2.2]октил-2]метанолу] сульфат

Хініну гідрохлорид (Chinini hydrochloridum)
Quinini hydrochloridum*



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

Хініну дигідрохлорид
Chinini dihydrochloridum)



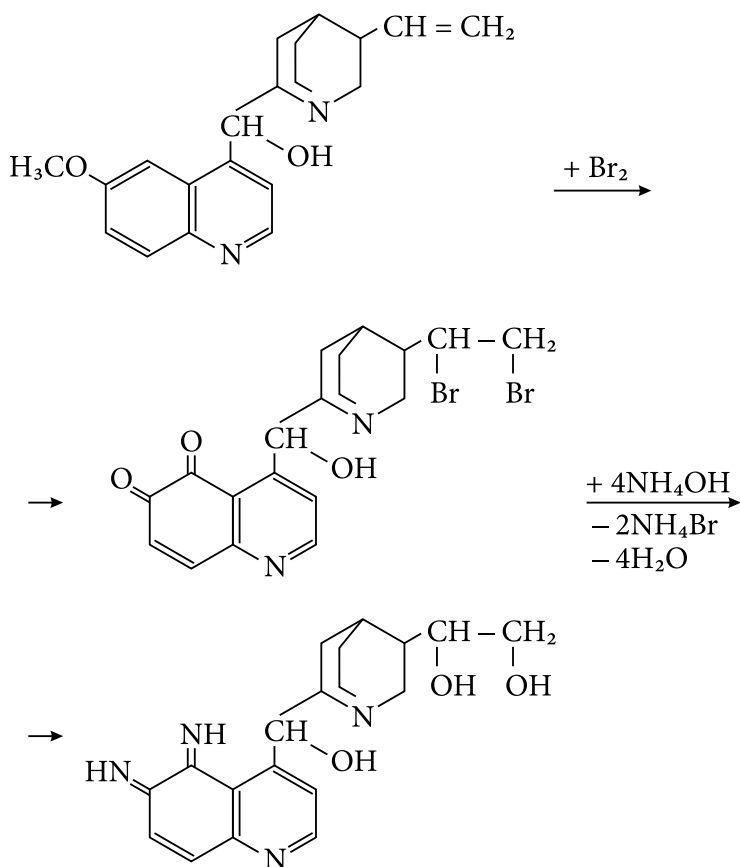
(R)-(6-метоксихінолін-4-іл)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-вініл-1-азабіцикло[2.2.2]октил-2] метанолу дигідрохлорид

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 амо-ніаку – 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°.

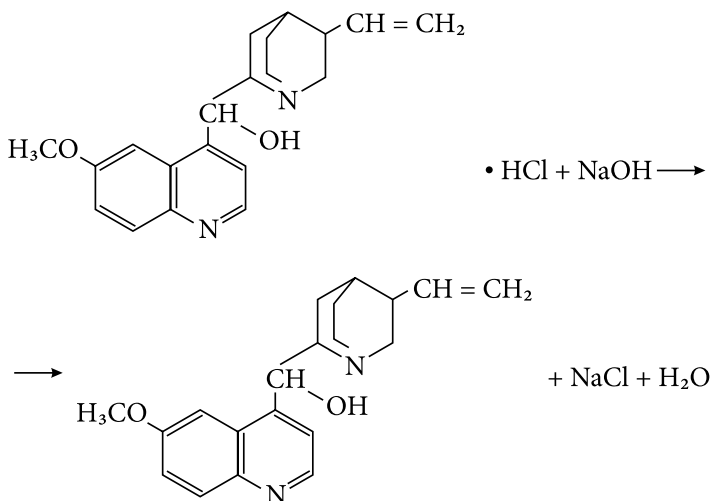
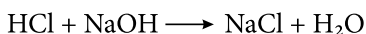
5. При взаємодії спиртового розчину солі, підкисленої кислотою сульфатною, зі спиртовим розчином йоду утворю-

ються характерні (у вигляді листочків) блискучі зелені кристали герепатиту:

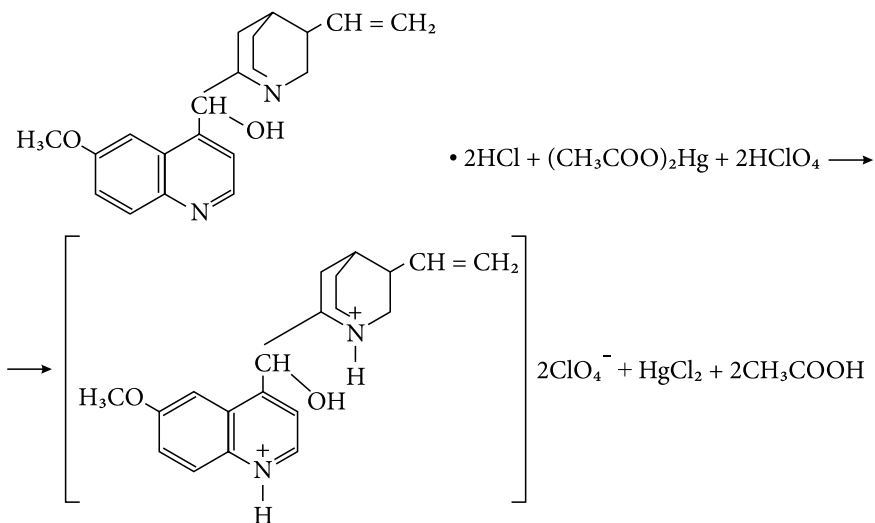


Випробування на чистоту. Специфічною домішкою в хініну гідрохлориді є барій – розчин, підкислений кислотою хлористоводневою, не повинен каламутіти впродовж 2 годин після додавання розчину кислоти сульфатної розведеної.

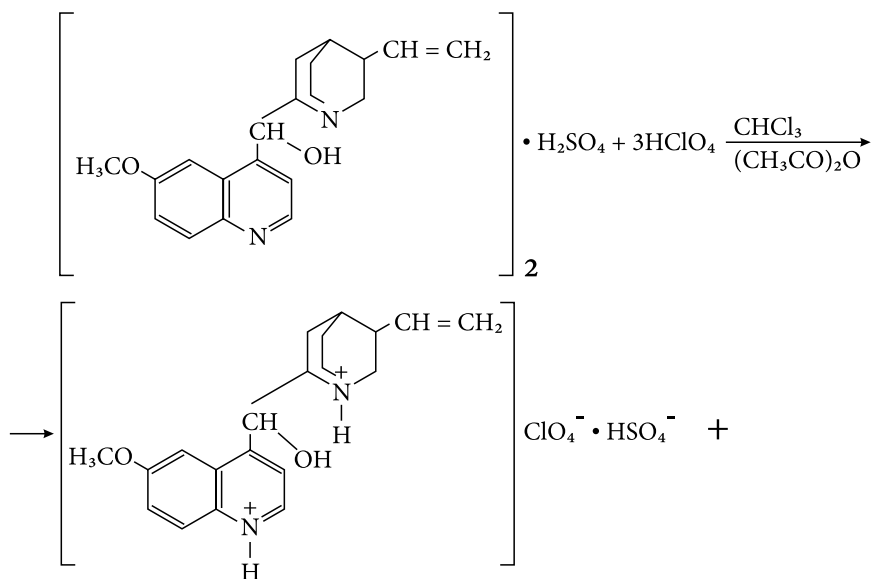
Кількісне визначення солей хініну. 1. Хініну гідрохлорид згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом алкаліметрії у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої потенціометрично. У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування,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

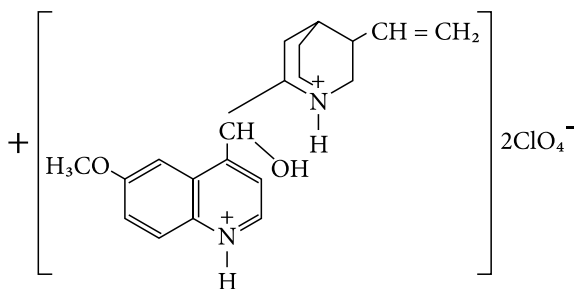


Хініну дигідрохлорид визначають методом ацидиметрії у неводному середовищі (суміш кислоти оцтової льодяної та оцтового ангідриду) в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = \frac{1}{2}$:



Хініну сульфат згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом ацидиметрії у неводному середовищі (суміш хлороформу та оцтового ангідриду) потенціометрично, $s = 1/3$:





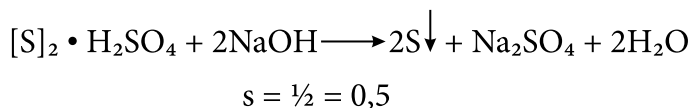
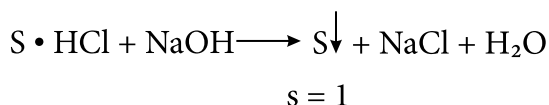
2. Гравіметричний метод, який ґрунтується на осадженні основи хініну натрію гідроксидом, екстрагуванні її хлороформом і зважуванні залишка, отриманого після відгонки хлороформу.

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).

Лекція 9

Протигрибкові лікарські засоби. Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій. Антигельмінтні засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

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

1. Протигрибкові лікарські засоби.

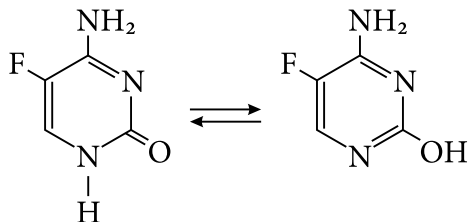
Протимікозні засоби - це лікарські препарати, які застосовують для лікування грибкових інфекцій шкіри (дерматомікозів), волосся (трихофітії : мікроспорії), нігтів (оніхомікозів). Серйозним ускладненням при тривалому лікуванні антибіотиками, особливо широкого спектра дії, є ураження організму дріжджовими грибками 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 протигрибкових 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.

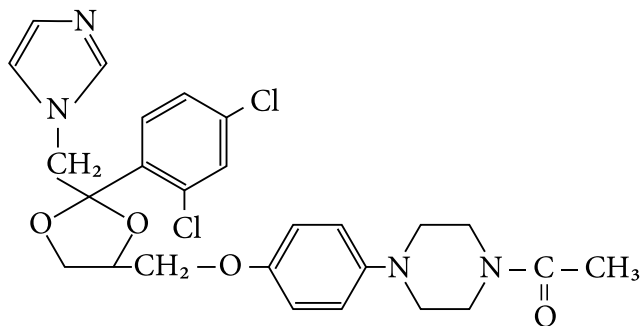
Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі, титруванням з потенціометричною індикацією точки еквівалентності.

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 таріі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Системні інфекції, що викликані дріжджовими та іншими грибами, чутливими до препарату: генералізований 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. $T_{пл} = 148-152\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; проводять реакцію на хлорид-іони; проводять реакцію з розчином *n*-диметиламінобензальдегіду 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.

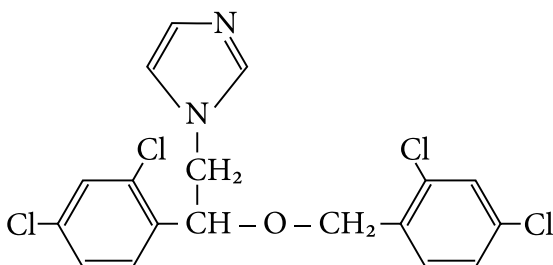
Фармакологічні ефекти. Протигрибкова дія, що пов'язана з порушенням біосинтезу ергостерину, тригліцеридів та фосфоліпідів, необхідних для утворення клітинної мембрани грибів.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від

світла місці.

Застосування. При поверхневих та системних мікозах: дермато- та оніхомікозах, викликаних бластоміцетами; мікозі волосної частини голови, піхвовому мікозі; бластоміцетозі порожнини рота та ШКТ, сечостатевого 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.

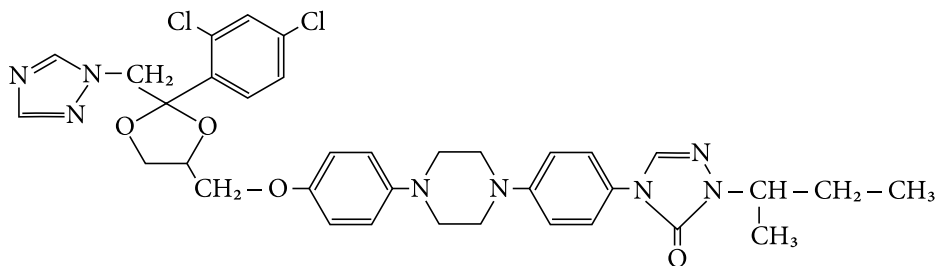
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, (кислота оцтова безводна та метилетилкетон) титрування кислотою перхлоратною, індикатор – нафтолбензєїн.

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

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 ТІХХ в системі розчинників: розчин амонію ацетату-діоксану-метанол (20:40:40); проводять реакцію на хлориди, після мінералізації субстанції.

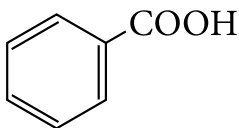
Кількісне визначення. Ацидиметрія, пряме титрування розчином 0,1 М кислоти хлорної в середовищі безводної оцтової кислоти і метилетилкетону.

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.).

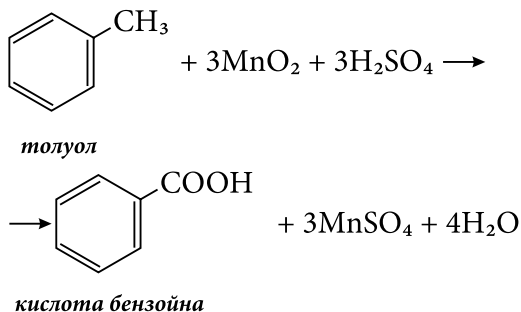
Кислота бензойна (Acidum benzoicum) (ДФУ)



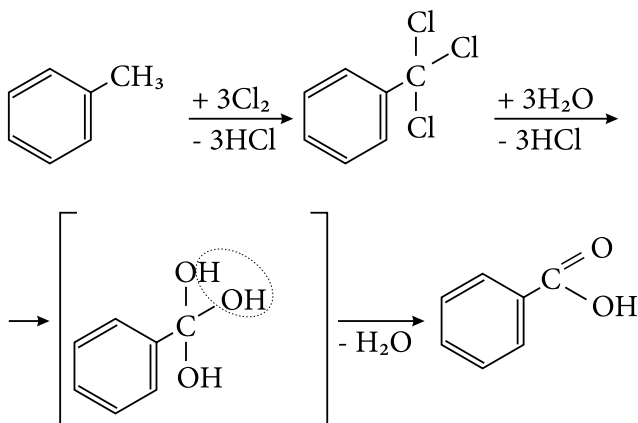
Бензолкарбонова кислота

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:



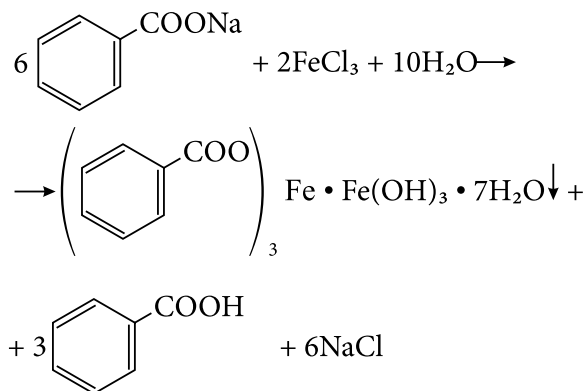
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або

безбарвні кристали без запаху чи з дуже слабким специфічним запахом. При нагріванні сублімується. Малорозчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легкокорозчинний у 96 %-ному етанолі, ефірі та жирних оліях.

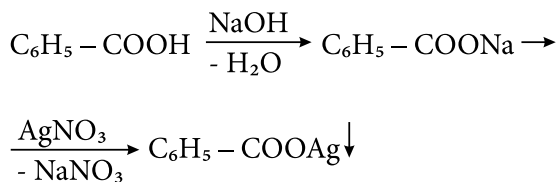
Ідентифікація.

1. За температурою плавлення.

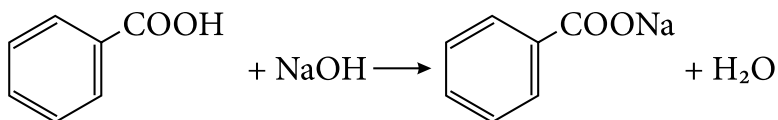
2. Характерна реакція з феруму (III) хлоридом. Кислоти бензойну розчиняють у розчині натрію гідроксиду (реакція розчину має бути нейтральною). При додаванні розчину феруму (III) хлориду випадає блідо-жовтий осад основного феруму (III) бензоату:



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 сульфаніламіді 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);

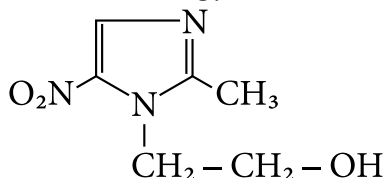
5) засоби для лікування токсоплазмозу (хлоридин, амінохінол, сульфадимезин);

6) засоби для лікування балантидіазу (тетрацикліни, мономіцин, хініофон);

7) засоби для лікування лейшманіозу (солісурмін, мономіцин, метронідазол).

Метронідазол (Metronidazolium)

Flagyl



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

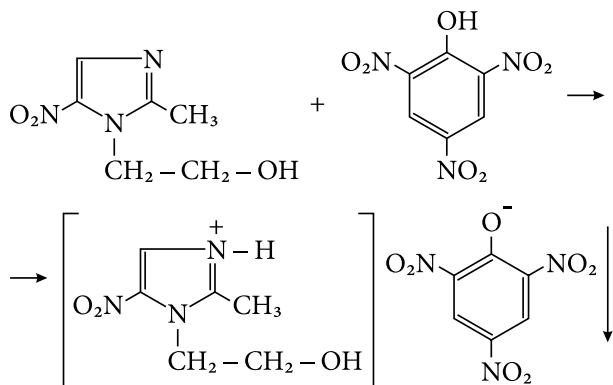
Властивості. Білий або ледь зеленкувато-жовтуватого кольору кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі.

Ідентифікація.

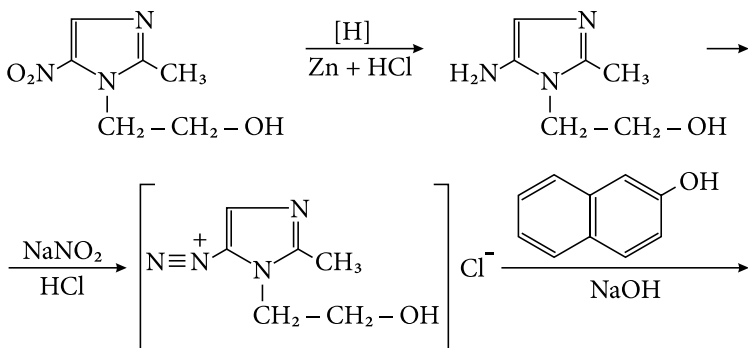
1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія.

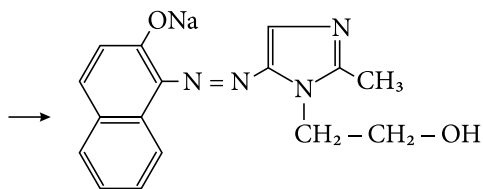
2. При нагріванні з 4 %-ним розчином натрію гідроксиду з'являється червоно-фіолетове забарвлення, що переходить у жовте при додаванні кислоти хлористоводневої, а при наступному додаванні натрію гідроксиду виникає знову.

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



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





оранжево-червоне забарвлення

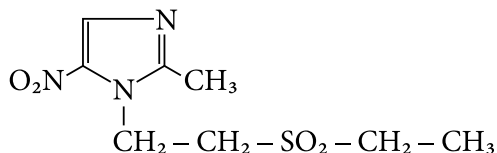
Кількісне визначення.

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 (Tinidazolium)



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. $T_{пл} = 125-128\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання, $T_{пл}$ та методом ТШХ; досліджують УФ-спектр розчину субстанції в метанолі в інтервалі $\lambda = 220-350\text{ нм}$; 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, клостридій).

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

Застосування. Гострий і хронічний трихомоніаз, лямбліоз, амевна 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:

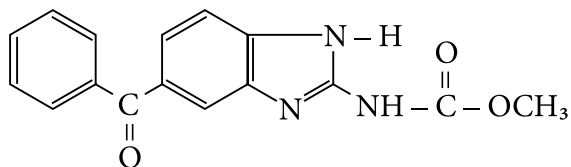
- а) протинематодозні;
- б) протицестодозні;
- в) протитрематодозні;
- г) засоби, що використовуються при позакишкових гельмінтозах.

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, лєвамїзол, аміноакрихін, дитразину цитрат порушують функцію нервово-м'язової системи гельмінтів. Мебендазол і тїобендазол пригнічують обмін вуглеводів, порушують енергетичні процеси у гельмінтів. Також пригнічують енергетичні процеси гельмінтів квітки пижма і полину цитварного. Пірвіній памоат пригнічує аеробне дихання гельмінтів. Ніклозамід та хлосил сприяють руйнуванню покривних тканин гельмінтів. Празиквантел порушує нормальний потік іонів Na^+ , K^+ і Ca^{2+} через мембрани клітин у тілі глистів, що викликає спастичний параліч, деструктивні зміни у клітинах гельмінтів, що дає можливість макрофагам проникати в тіло гельмінтів і викликати їх лізис.

Фармакологічний ефект в антигельмінтних препаратів — антигельмінтний. Для лєвомїзолу характерний імуностимулювальний ефект, для аміноакрихіну — антипротозойний.

Мебендазол (Mebendazolum)



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

Властивості. Білий або жовтуватий порошок, практично нерозчинний у воді, етанолі, діетиловому ефірі, розчинний у

мінеральних кислотах, легкорозчинний у мурашиній кислоті. Виявляє поліморфізм. Тпл = 288,5 °С.

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

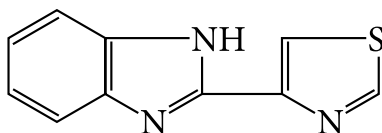
Кількісне визначення. Прямим титруванням 0,1 М розчином кислоти хлорної з потенціометричною індикацією.

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

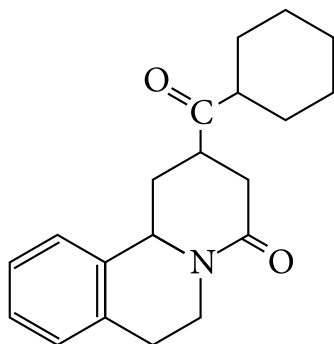
льодяній оцтовій кислоті, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

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, анкілосто-мідоз.

Празиквантел (Praziquantelum)



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

Властивості. Білий кристалічний порошок, розчинний в етанолі, дихлорметані, дуже малорозчинний у воді; $T_{пл} = 136-140\text{ }^{\circ}\text{C}$

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

Кількісне визначення. Спектрофотометрично при $\lambda_{max} = 265\text{ нм}$ 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. $T_{пл} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (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 $T_{пл} = 151 - 153\text{ }^{\circ}\text{C}$.
3. При додаванні до водного розчину препарату хлоридної кислоти і натрій нітриту при нагріванні випадають білі пластинчасті кристали з $T_{пл} = 158 - 159\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Кількісне визначення.

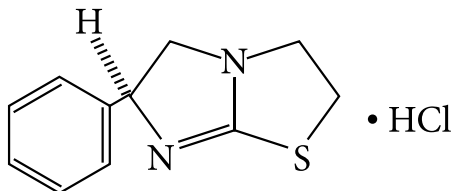
1. Ацидиметрія в неводному середовищі у безводній оцтовій кислоті (індикатор — нафтолбензеїн).
2. Гравіметрія, після осадження дихромату піперазину.

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-тетрагідрімідазо[2,1-*b*]тіазолу
гідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок, розчинний у воді, етанолі, нерозчинний у метиленхлориді. $T_{пл} = 100-105\text{ }^{\circ}\text{C}$, 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.

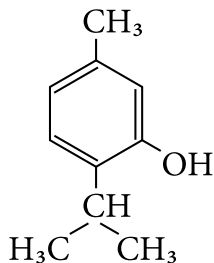
Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. 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.

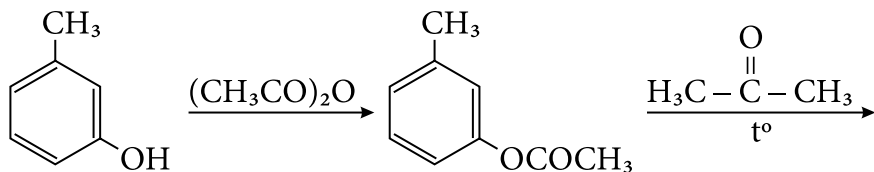
Застосування. Аскаридоз, анкілостомідоз, токсоплазмоз, некатороз, стронгілоїдоз; як імуномодельовальний препарат при злоякісних пухлинах після оперативного втручання та променевої чи хіміотерапії, при імунодефіцитних станах й аутоімунних хворобах (ревматоїдний артрит, хвороба Крона, рецидивуючий афтозний 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)



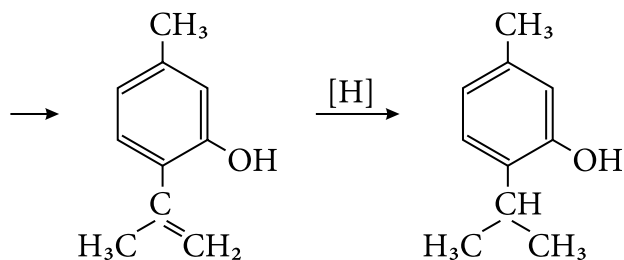
5-Метил-2-(метилетил)фенол

Одержання. Синтетичним шляхом з *m*-крезолу:



m-крезол

3-метилфенілацетат



o-ізопропеніл-*m*-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, легкорозчинний 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,

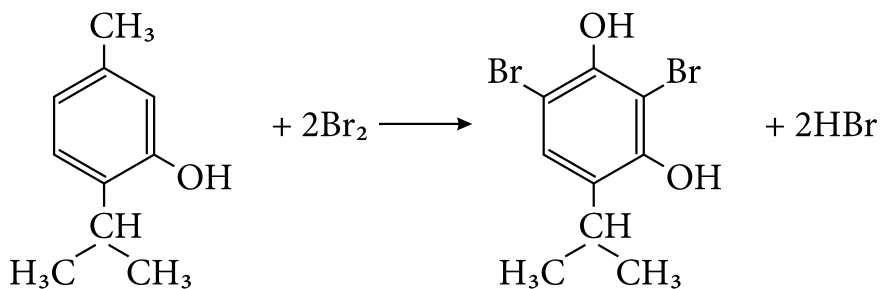
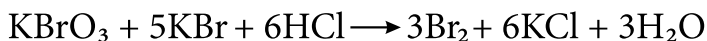
ІЧ-спектроскопія.

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 рожевого забарвлення:



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

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

Лекція 10

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.

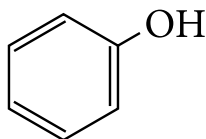
Механізм дії. Галоїди викликають денатурацію білка та окиснення деяких ферментів (галогенізувальна та окиснювальна дія на мікробну клітину). Окисники порушують окисно-відновні процеси білків протоплазми та ферментних систем мікробної клітини. Кислоти та луги викликають денатурацію білка протоплазми мікробної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

викликають денатурацію білка, блокаду сульфгідрильних груп ферментних систем протоплазми мікробної клітини, утворення альбумінатів. Симптоматична та захисна дія мазі Деситину зумовлена наявністю в її складі цинку оксиду та олії з печінки тріски. Ці компоненти разом з вазеліново-ланоліною 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, хлоргексидин, 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, ліфузоль, фуразолідон, фуразидин, ніфурател;
9. похідні 8-оксихіноліну — хінозол, хініюфон, нітроксолін;
10. детергенти — церигель, етоній, рокал, мило зелене, декаметоксин, мірамістин;
11. дьогті та смоли — іхтамоп, вінізоль, цигерол;
12. антибактеріальні препарати природного походження — натрію уснінат, новоіманін, хлорофіліпт, ектерицид, Баліз-2, евкалімін, поліфепан.

Фенол (Phenolum) (ДФУ)



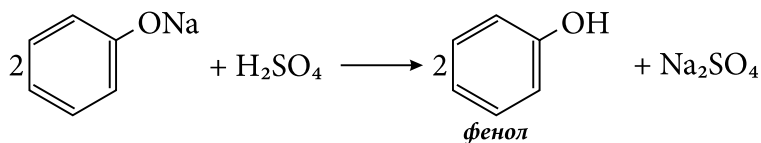
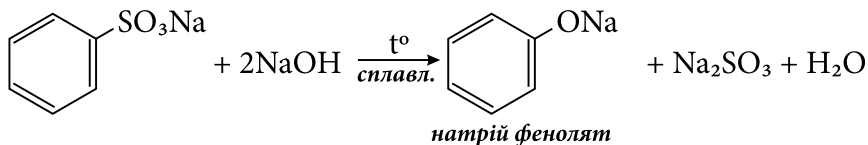
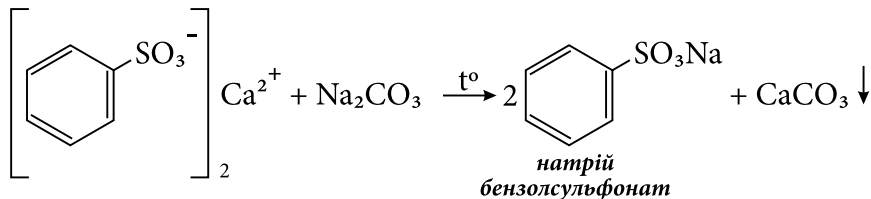
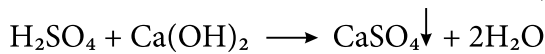
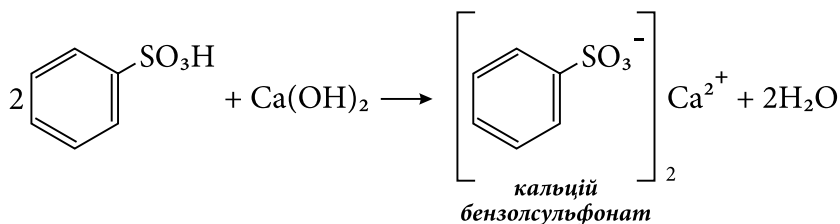
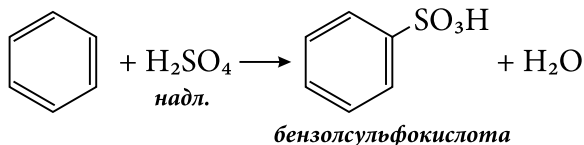
гідроксибензол

Отримання.

1. Із кам'яновугільної смоли.
2. Синтетичний спосіб.

Бензол обробляють кислотою сульфатною концентрова-

ною, отримують бензолсульфо кислоту, реакційну масу нейтралізують кальцію гідроксидом, фільтрують. Фільтрат обробляють натрію карбонатом, знову фільтрують, випаровують і натрію бензолсульфонат сплавляють з натрію гідроксидом. Отриманий натрію фенолят обробляють кислотою сульфатною:



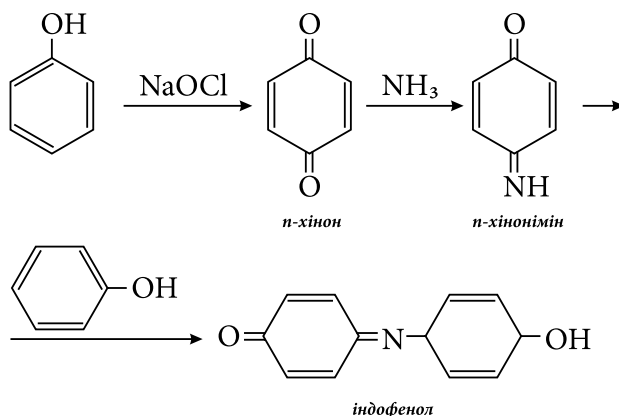
Фенол очищують перегонкою, відбираючи фракцію, яка кипить при температурі 178–182 °С.

Властивості. Безбарвні, блідо-рожеві або блідо-жовтуваті

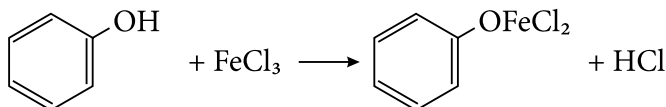
кристали або кристалічна маса, що розпливається на повітрі, зі своєрідним запахом. Розчинний у воді, дуже легко розчинний у 96 %-ному етанолі, гліцерині, метиленхлориді і маслах. У розчинах лугів та амоніаку легко розчиняється з утворенням фенолятів. Реакція водного розчину слабокисла. При додаванні 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.

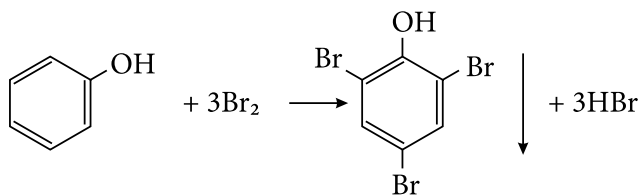
1. Індифенолова реакція. Фенол розчиняють у розчині амоніаку концентрованого і додають розчин натрію гіпохлориту концентрованого – з'являється блакитне забарвлення, що згодом стає інтенсивнішим:



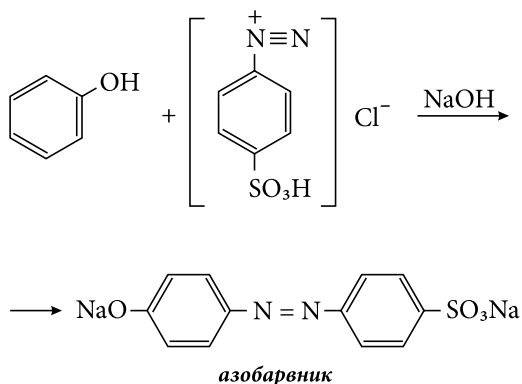
2. Розчин фенолу дає з розчином феруму (III) хлориду фіолетове забарвлення, що зникає при додаванні 2-пропанолу (реакція на фенольний гідроксил):



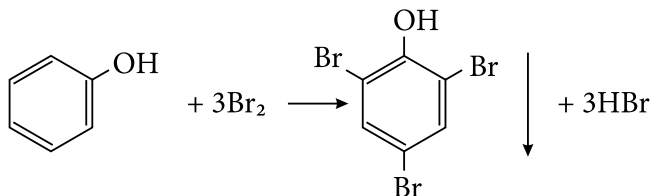
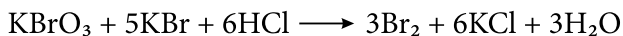
3. Із бромною водою утворює осад трибромфенолу блідо-жовтого кольору (реакція на бензольне ядро):



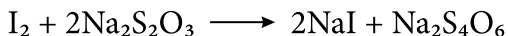
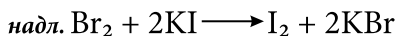
4. Нефармакопейна реакція – реакція азосполучення. Лужний розчин фенолу утворює із солями діазонію забарвлені у вишнево-червоний або оранжево-червоний колір азобарвники, наприклад:



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, $s = 1$:



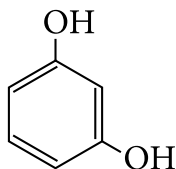
В КТТ - знебарвлення крохмалю

Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від світла.

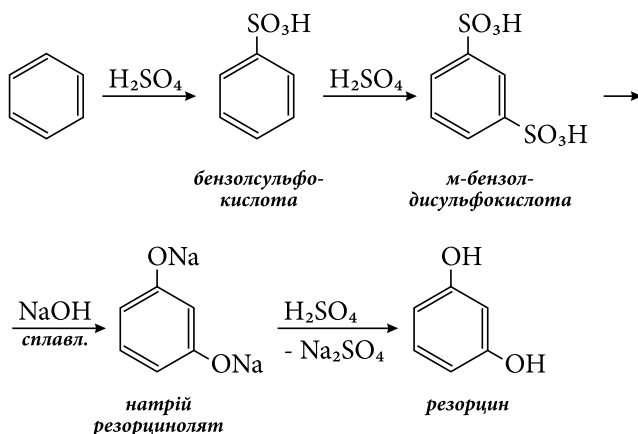
Застосування. Антисептик. Чистий фенол викликає опіки. 3–5 %- ний розчин фенолу в гліцерині, 2 % мазь фенолу, «Ферезол» (суміш крезолу і фенолу) застосовують для видалення бородавок, папілом.

Резорцин (Resorcinum) (ДФУ)



Бензол-1,3-діол

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



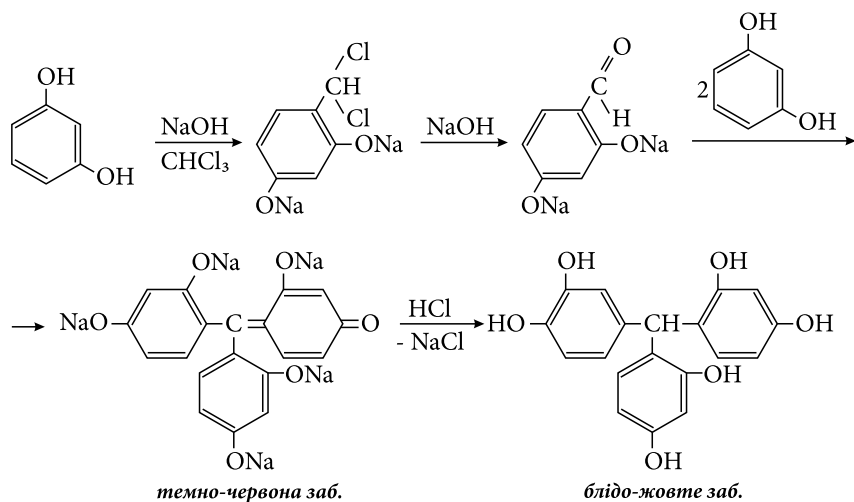
Властивості. Кристалічний порошок або кристали, безбарвні чи блідо-рожево-сірого кольору. Червоніють під впли-

вом світла і повітря. Дуже легко розчинний у воді, 96 %-ному етанолі, легкорозчинний в ефірі, розчинний в жирах і гліцерині. При нагріванні повністю випаровується.

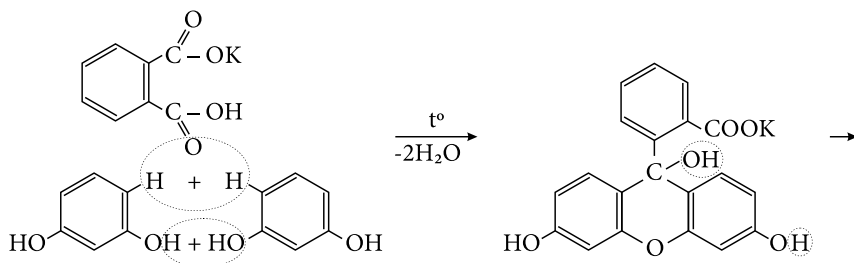
Ідентифікація.

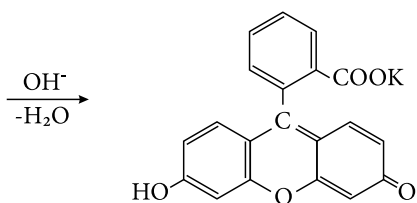
1. За температурою плавлення.

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 хлористоводневої переходить у блідо-жовте:



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





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

Випробування на чистоту. Визначають домішку пірокатехіну.

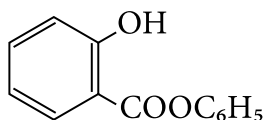
Кількісне визначення. Броматометрія, зворотне титрування, $s = 1$ (див. фенол).

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 (Phenylsalicylas)

Салол (Salolum)

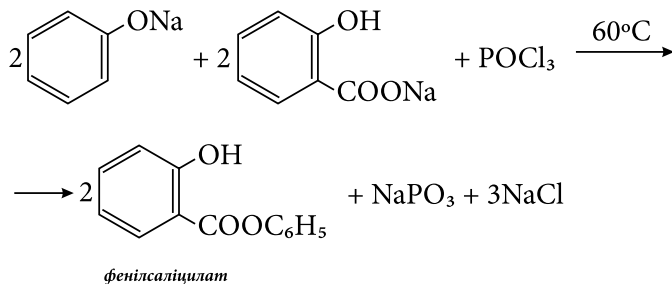


Феніловий естер саліцилової кислоти

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

фтору. Це положення стосується й інших лікарських засобів аналогічної будови.

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

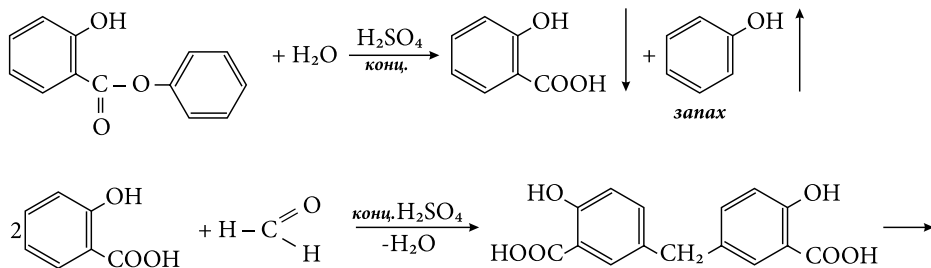


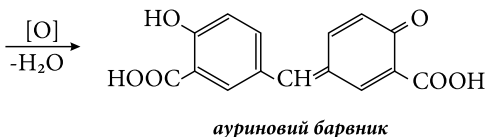
Властивості. Білий кристалічний порошок або дрібні безбарвні кристали зі слабким запахом. Практично нерозчинний у воді, розчинний у 96%-етанолі та розчинах гідроксидів лужних металів; легкорозчинний у хлороформі, дуже легко розчинний в ефірі.

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:

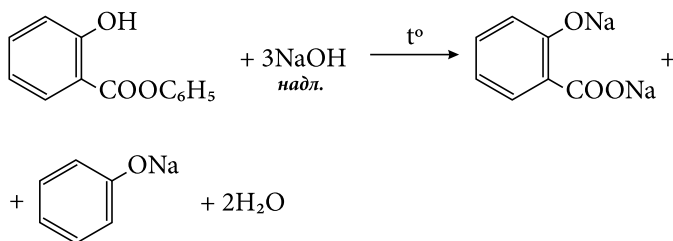




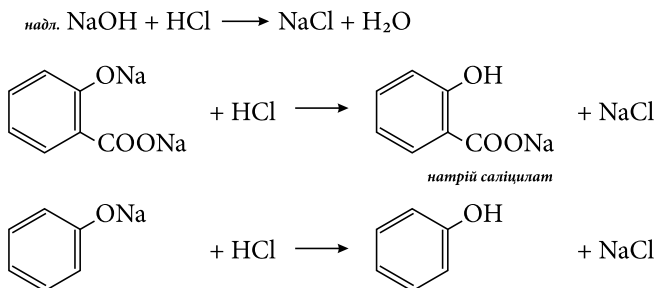
Якщо до реакційної суміші додати розчин формальдегіду, з'являється рожеве забарвлення (реакція на кислоту саліцилову).

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, зворотне титрування після лужного гідролізу:



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



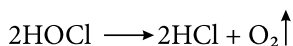
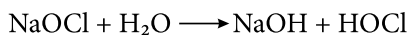
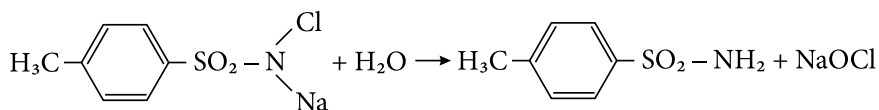
Невідтитрованим залишається натрію саліцилат, який має нейтральну реакцію відносно бромкрезолового пурпурового.

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

2. Броматометрія за продуктами гідролізу (кислота салі-

Ідентифікація.

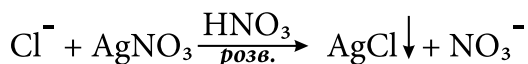
1. При розчиненні у воді хлорамін гідролізується з утворенням натрію гіпохлориту. Потім відбувається гідроліз натрію гіпохлориту і розкладання кислоти хлорноватистої (кисневий розпад):



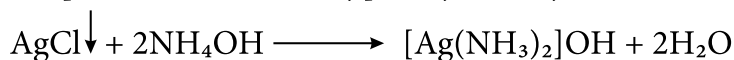
Водний розчин хлораміну забарвлює червоний лакмусовий папір у синій колір (внаслідок утворення луку при гідролізі), а потім знебарвлює його (завдяки окиснювальним властивостям кислоти гіпохлоритної).

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

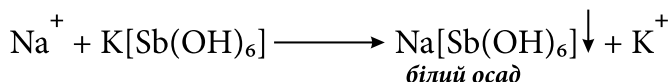
3. Після прожарювання субстанція дає реакції на хлориди, сульфати і натрій.



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



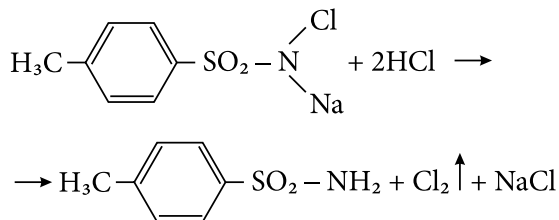
*білий осад, нерозчинний
в кислоті хлористоводневій розведений*



4. Нефармакопейні реакції:

а) хлорамін при нагріванні в тиглі розкладається зі спалахом;

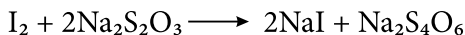
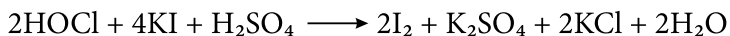
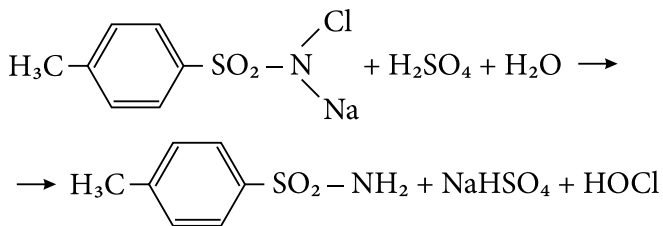
б) наявність активного хлору в лікарській речовині зумовлює хлорний розпад хлораміну у присутності кислоти хлористоводневої:



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 тіосульфатом:



В КТТ - знебарвлення I_{nd}

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

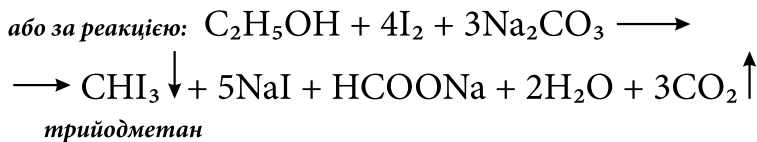
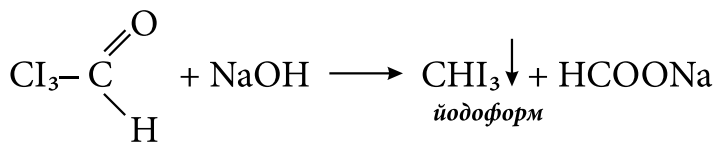
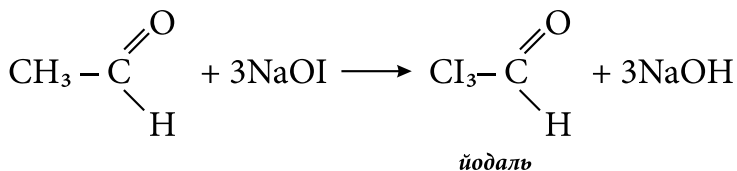
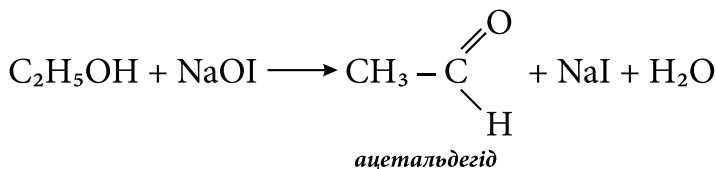
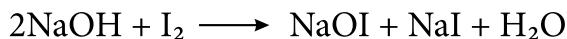
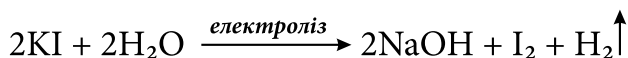
за інфекційними хворими (1–3 %-ні розчини), а також для знешкодження іприту та інших токсичних органічних речовин, що попали на шкіру (1,5–2 %-ні розчини).

Йодоформ (Iodoformium)



Трийодметан

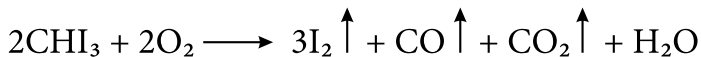
Отримання. Йодоформ отримують електролізом розчину калію йодиду в присутності етилового спирту:



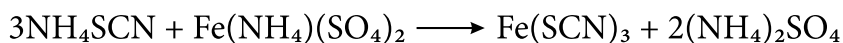
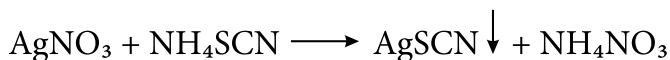
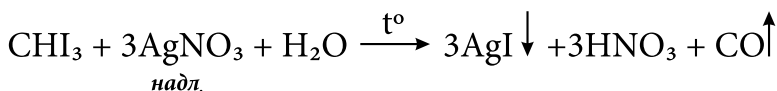
Властивості. Лимонно-жовтий порошок з різким специфічним запахом. Спочатку плавиться, потім розкладається з виділенням фіолетових парів йоду. Леткий уже при кімнатній

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 відтитровують розчином амонію тіоціанату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, $s = 1/3$:



В КТТ - зміна забарвлення Ind

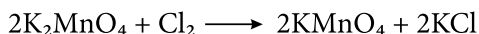
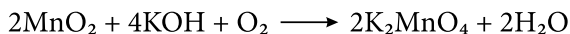
Зберігання. У закупореній тарі, яка захищає від дії світла, у прохолодному місці.

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

Калію перманганат (Kalii permanganas) (ДФУ)



Отримання.

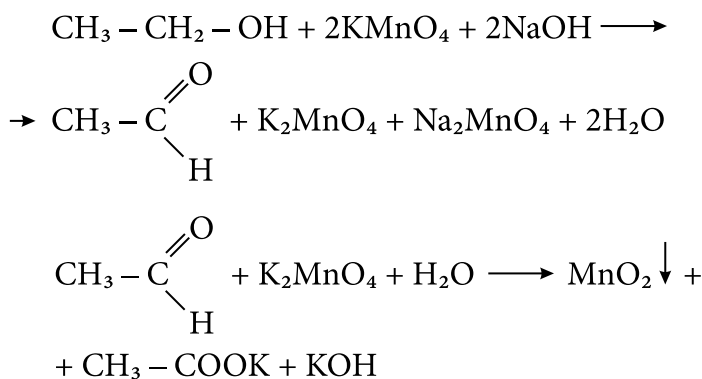


Властивості. Гранульований порошок темно-фіолетово-

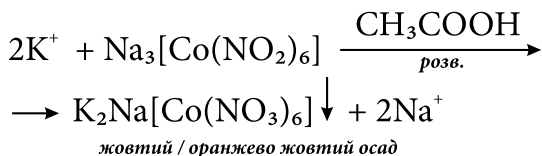
го або коричнево-чорного кольору або кристали темно-фіолетового чи майже чорного кольору, звичайно з металевим блиском. Розчинний у холодній воді, легкорозчинний у киплячій воді. Розкладається при взаємодії з певними органічними речовинами. При взаємодії з деякими органічними або з речовинами, що легко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

Ідентифікація.

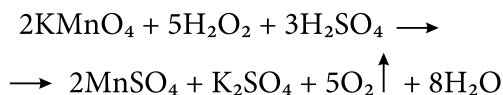
1. При додаванні до водного розчину спирту і натрію гідроксиду утворюється зелене забарвлення – при подальшому кип'ятінні суміші випадає темно-коричневий осад:



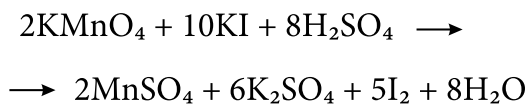
2. Суміш, отриману в першому випробуванні, фільтрують. Одержаний фільтрат дає реакцію (b) на калій.



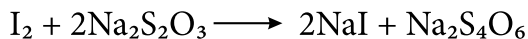
3. Нефармакопейна реакція. При додаванні до лікарської речовини перекису водню та розведеної сульфатної кислоти розчин знебарвлюється:



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



Йод, що утворився, відтитрують розчином натрію тіо-сульфату:

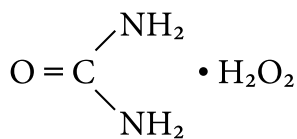


В КТТ - знебарвлення Ind

Зберігання. В закупореній тарі.

Застосування. Антисептичний засіб.

Гідроперит (Hydroperitum)

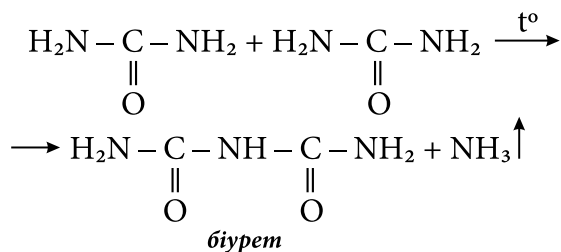


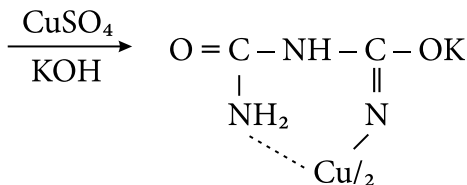
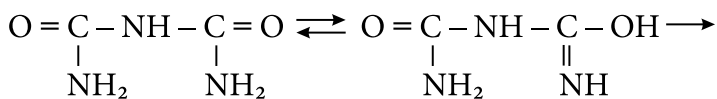
Як стабілізатор додають 0,08 %-ний розчин цитринової кислоти. Випускається гідроперит у таблетках (1 таблетка відповідає 15 мл 3 % розчину гідрогену пероксиду).

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:

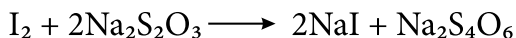
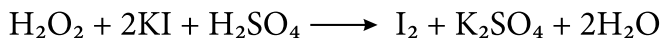




2. Наявність гідрогену пероксиду підтверджують реакцією утворення надхромових кислот (див. водню пероксиду розчин).

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

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)

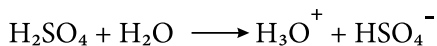
(Hydrogenii peroxydum 30 per centum)



Отримання. Електроліз розчинів кислоти сульфатної:

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

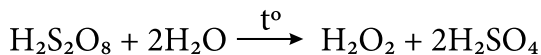
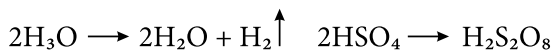
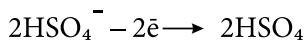
гідрогену пероксиду:



катод:



анод:



Фармакопейний препарат містить 2,5 – 3.5 % гідрогену пероксиду.

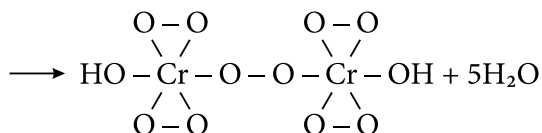
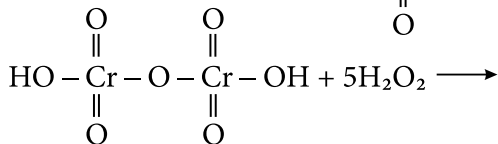
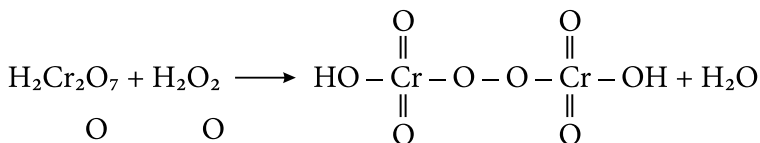
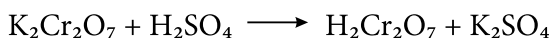
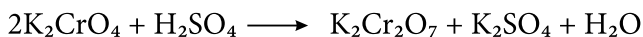
Властивості. Безбарвна, прозора рідина слабокислої реакції. Розкладається на світлі, при нагріванні, взаємодії з окисниками, лугами, важкими металами з утворенням кисню.

Змішується у всіх співвідношеннях з водою.

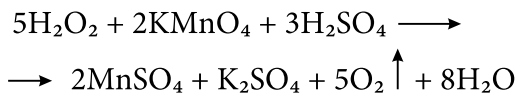
Ідентифікація.

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 переокисних 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, $s=2,5$:

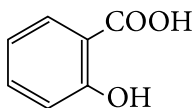


В КТТ - рожеве забарвлення

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

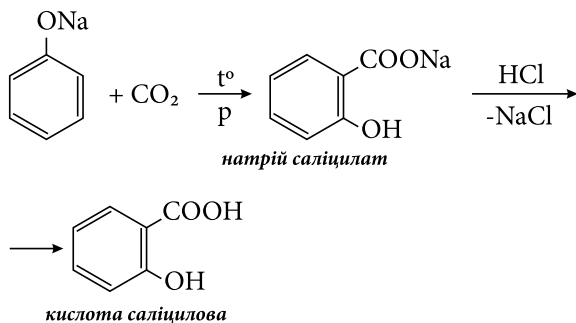
Застосування. Антисептичний засіб, має також кро-воспинну дію.

Кислота саліцилова (Acidum salicylicum)



o-Гідроксibenзойна кислота

Отримання. За методом Кольбе, вдосконаленим Шмідтом. Взаємодією твердого натрію феноляту і карбон (IV) оксиду при температурі 125°C . Відбувається реакція електрофільного заміщення в бензольному кільці.



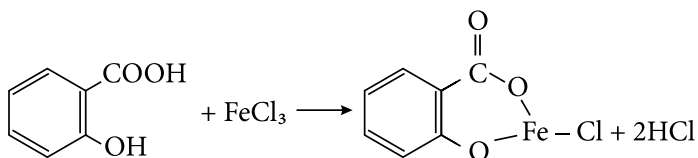
При вищих температурах ($250\text{--}300^\circ\text{C}$) і особливо з калію феноляту утворюється пара-ізомер.

Властивості. Білі дрібні голчаті кристали або дрібний

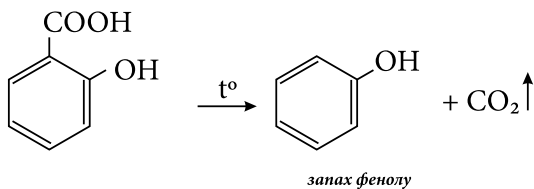
кристалічний порошок без запаху. Леткий з водяною парою. При обережному нагріванні сублімується. Малорозчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легкорозчинний у 96% -етанолі, ефірі, важкорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

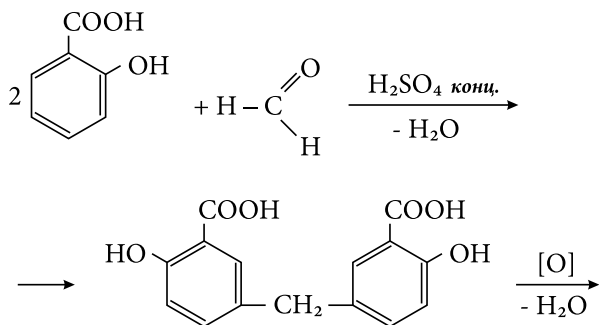
1. Реакція з розчином феруму (III) хлориду – синьо-фіолетове забарвлення, яке зникає від додавання невеликої кількості кислоти хлористоводневої і зберігається в присутності кислоти оцтової:

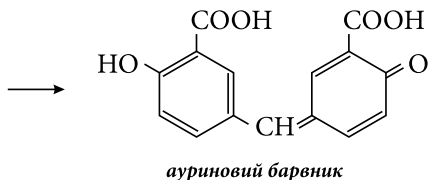


2. При нагріванні кислоти саліцилової понад 160 °С відбувається її декарбоксілування з утворенням фенолу (запах). Аби запобігти сублімації, реакцію проводять у присутності солей органічних кислот (натрію цитрату):

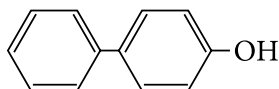


3. Реакція утворення ауринового барвника з розчином формальдегіду у присутності кислоти сульфатної концентрованої (реактив Маркі):





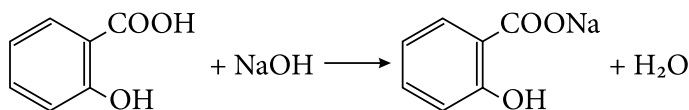
Випробування на чистоту. Під час синтезу кислоти саліцилової можуть утворюватися невеликі кількості оксидифенілу:



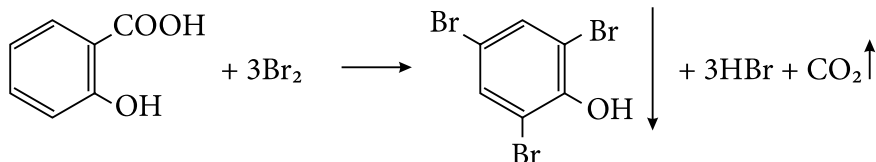
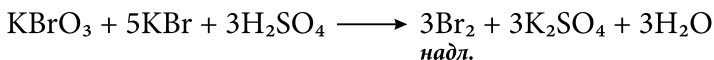
Лікарську речовину розчиняють у розчині натрію карбонату, в якому оксидифеніл не розчиняється, його екстрагують ефіром, ефірний шар відділяють, випаровують, залишок зважують.

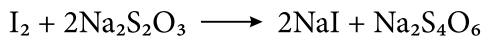
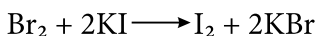
Кількісне визначення.

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



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





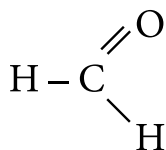
Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

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 пітливості ніг. Кислота саліцилова входить до складу мозольних пластирів.

Формальдегіду розчин 35%
(Formaldehydi solutio 35 per centum)

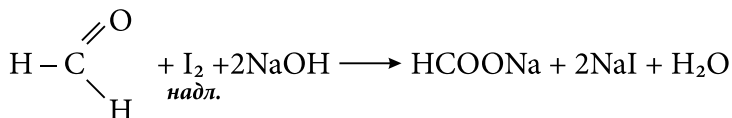


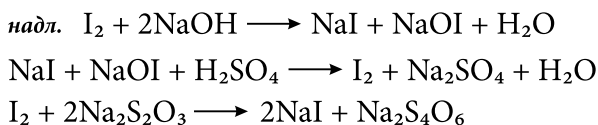
Метаналь

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 фенілгідразину 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.

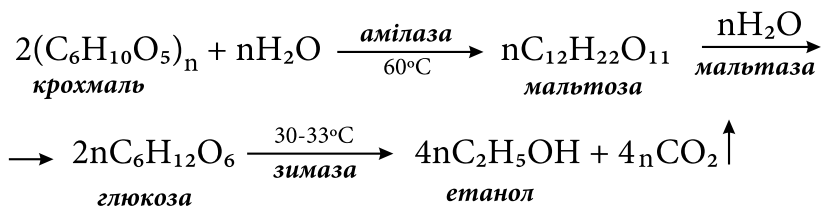
Застосування. Як антисептичну дезінфікуючу та дезодоруючу речовину для миття рук, зовнішньо — при підвищеній пітливості (0,5–1%), для дезінфекції інструментів (0,5%).

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



Гідроксіетан

Отримання. Спиртове бродіння крохмалевмісної сировини:



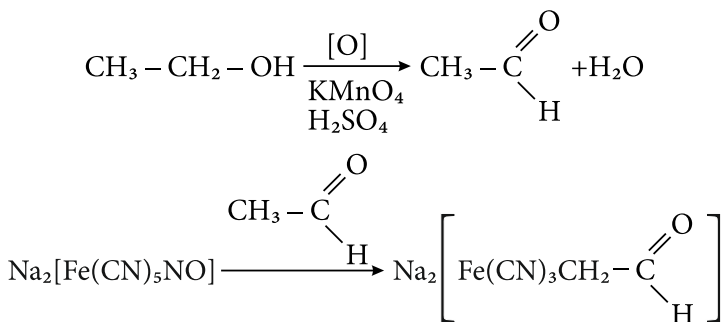
У процесі отримання побічними продуктами можуть бути кислота пірвіноградна, ацетальдегід, гліцерин, сивушні масла. Для очищення від домішок етиловий спирт переганяють.

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

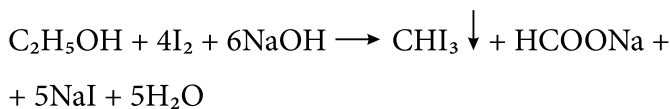
Ідентифікація. За допомогою фізичних констант (темпе-

ратури 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):

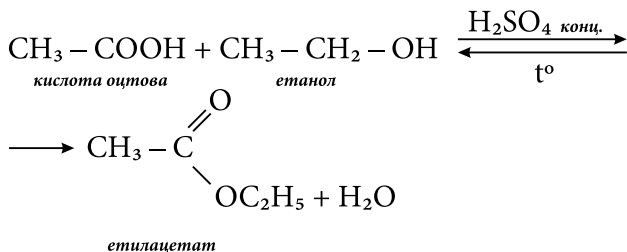


2. Йодоформна проба:



Утворюється жовтий осад з характерним запахом.

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



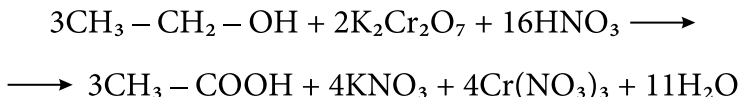
Випробування на чистоту. Вміст летких домішок визначають методом газової хроматографії.

Кількісне визначення. ДФУ не передбачає кількісного визначення. При необхідності для кількісного визначення етанолу

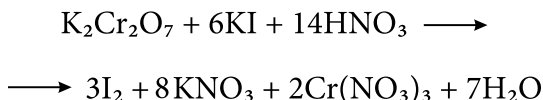
лу можуть бути використані методи:

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

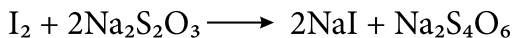
2. Хімічний метод – дихроматометрія. Зворотне титрування, $s=3/2=1,5$ індикатор - крохмаль. Етанол окиснюють надлишком калію дихромату в кислому середовищі:



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



йод, що утворився відтитрують натрію тіосульфатом:



В КТТ - знебарвлення Ind

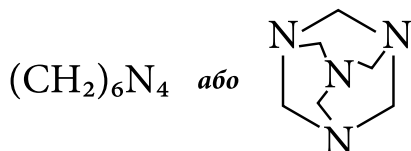
3. У фармацевтичних засобах АНД рекомендує визначати концентрацію етанолу за відносною густиною або температурними межами перегонки.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

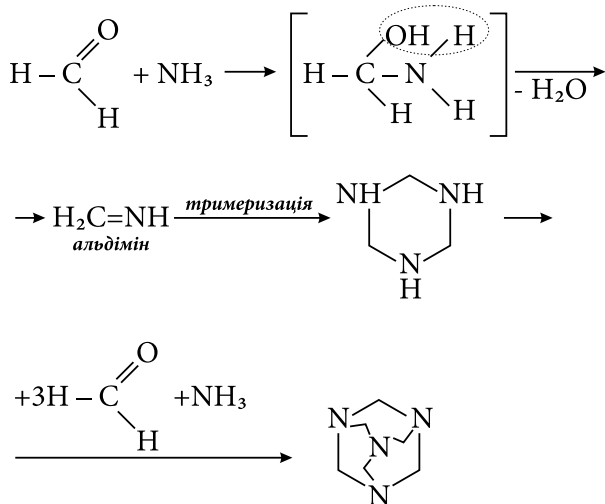
Застосування. Зовнішньо як антисептичний і подразнюючий засіб, для розтирань і компресів, а також для виготовлення настоянок, екстрактів та розчинів.

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

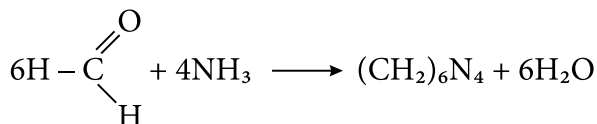
**Гексаметилентетрамін (Hexamethylentetraminum)
Уротропін (Urotropinum) Methenaminum***



Отримання. Взаємодією розчину формальдегіду з амоніаком:



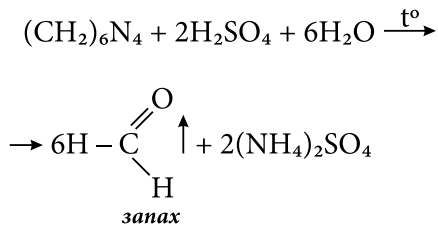
Сумарно:



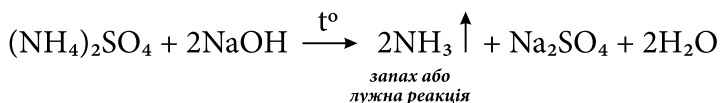
Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні сублимується. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легкорозчинний у воді та 96% -етанолі, розчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:

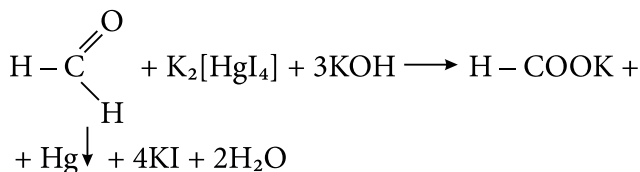
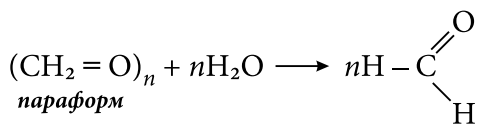
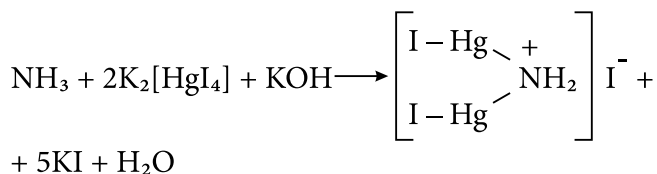


При наступному додаванні натрію гідроксиду виділяється амоніак:

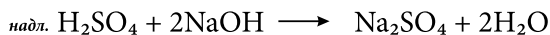
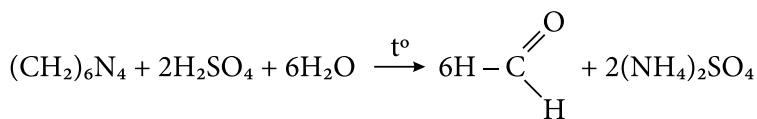


Випробування на чистоту.

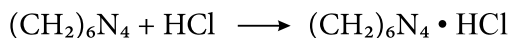
Параформ і солі амонію визначають нагріванням з розчином калію тетраїодомеркурату лужним (реактивом Несслера) – не повинні з'являтися жовте забарвлення або каламуті:



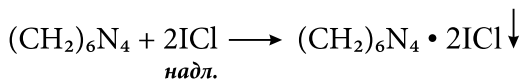
Кількісне визначення. 1. Зворотна ацидиметрія, індикатор – метиловий червоний, $s = 1/2$:



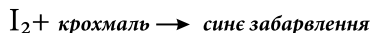
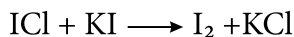
2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор змішаний – метиловий оранжевий і метиленовий синій, $s = 1$:



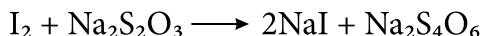
3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:



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

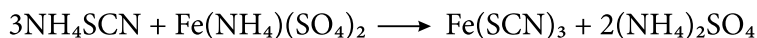
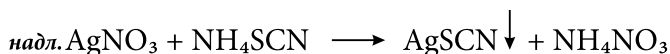


йод, що утворився, відтитрують натрію тіосульфатом:



В КТГ - знебарвлення Ind

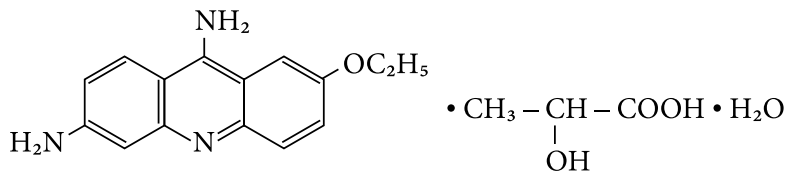
4. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, $s = 2/3$:



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)



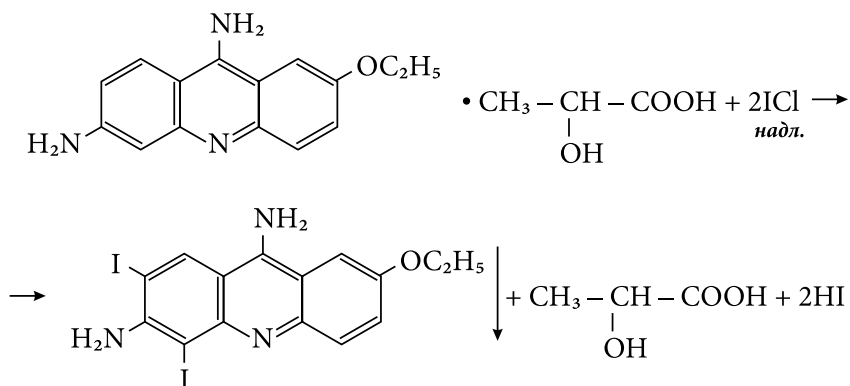
2-етокси-6,9-діаміноакридину лактат

Властивості. Жовтий дрібнокристалічний порошок без

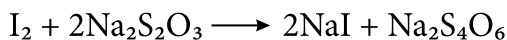
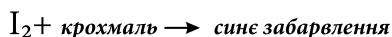
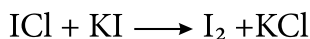
запаху, гіркий на смак, малорозчинний у воді та 96% етанолі, легкокорозинний у гарячій воді, практично нерозчинний в ефірі. $T_{пл} = 118-122^{\circ}C$.

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).

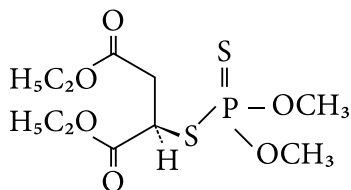
Дезінсекція (лат. *desinsectio* < фр. префікс *des* — знищення, видалення + лат. *insectum* — комаха) — система заходів, яка має велике санітарно-гігієнічне значення для знищення членистоногих, що є переносниками збудників інфекційних та інвазійних хвороб (кліщів, бліх, вошей, мух, москітів, комарів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

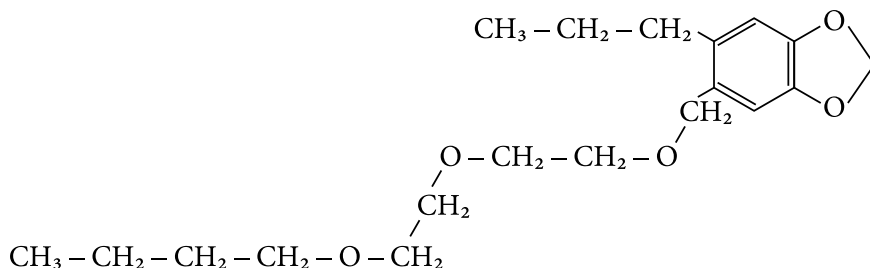
Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають вміст води, оптичну активність.

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).

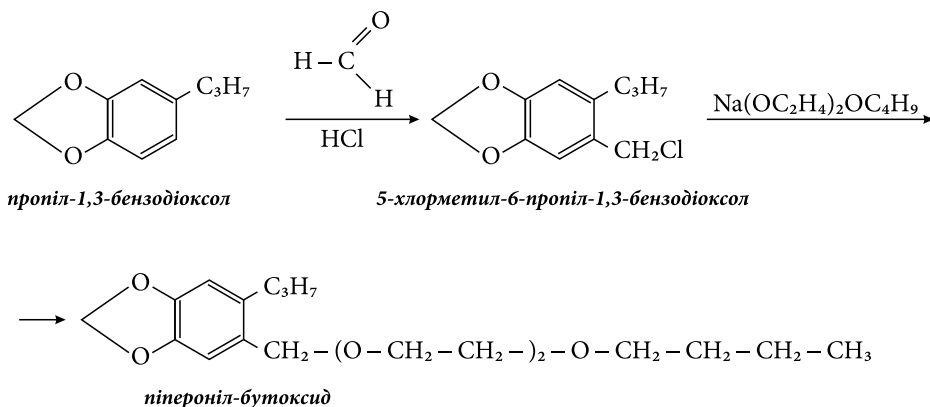
Застосування. При педикульозі та корості у дітей і дорослих.

Піпероніл бутоксид (Piperonyl butoxide)



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

Одержання. Синтез проводять за схемою:



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 членисто-

ногих. 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.

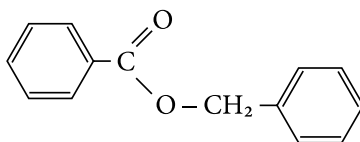
Види специфічних акарицидів:

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

До складу акарицидних препаратів входять нервово-паралітичні речовини, при контакті з яким у кліща 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.

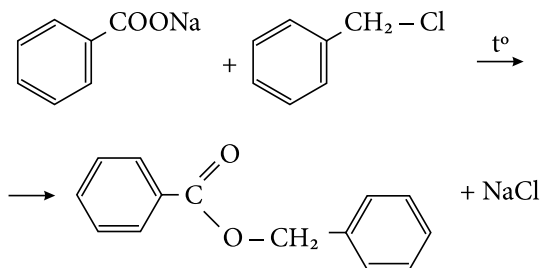
Для лікування корости застосовують бензилбензоат, який чинить токсичну дію на коростяних кліщів.

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 бензилowego 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 нанокapsул.

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)

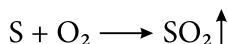
S

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:



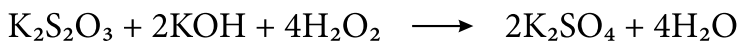
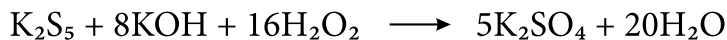
2. Розчин лікарської речовини в гарячому піридині в присутності натрію гідрокарбонату при кип'ятінні забарвлюється в блакитний або зелений колір.

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

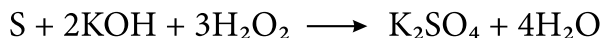
Лікарський засіб розчиняють у спиртовому титрованому розчині калію гідроксиду:



Спирт відганяють, до залишку додають воду і пергідроль:

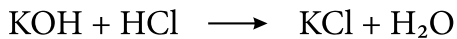


Сумарно:



надл.

Надлишок калію гідроксиду відтитровують 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, 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. Черных – 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.: «МЕДпресс-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. Різак Г.В. Фармацевтичний аналіз лікарських речовин неорганічної природи: практикум з фармацевтичної хімії для студентів медичного факультету спеціальності «фармація».-Київ: Наукова думка, 2016 р. - 24 с.

10. Збірник задач з фармацевтичної хімії: навч.- метод. посіб. для студентів спец. «Фармація» мед. ф-ту/ Г.В. Різак. – Ужгород: В- ФОП Сабов А.С. 20222 -168 с.

11. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спеціальності «Фармація». Книга 1. - Ужгород: В- ФОП Сабов А.С. 2022 – 194 с.

12. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спеціальності «Фармація». Книга 3. - Ужгород: В- ФОП Сабов А.С. 2022 – 196 с.

13. 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.p>

Різак Г. В.

**КУРС ЛЕКЦІЙ З
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

КНИГА 2

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



Формат 60x84/16. Папір офс.
Гарнітура Minion Pro. Друк циф.
Ум. друк. арк. 16,50. Обл.-вид. арк. 7,54.
Тираж 300 прим. Замовлення № 34.

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