

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Бурячківський*

Факультет Фармацевтичний  
(*назва факультету*)

Кафедра Фармацевтичної хімії та технології ліків  
(*назва кафедри*)



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з науково-педагогічної роботи

*Бурячківський*  
Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 1 » 09 2023 р.

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА  
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

Факультет, курс Фармацевтичний, курс IV

Навчальна дисципліна Фармацевтична хімія

(*назва навчальної дисципліни*)

**Затверджено:**

Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків  
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "7" вересня 2023 р.

Завідувач кафедри



(підпис)

Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ

(Ім'я, прізвище)

**Розробники:**

зав. кафедри, проф. Гельмбольдт В.О., ст. викл. Нікітін О.В.

*Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради Фармацевтичного  
факультету Одеського національного медичного університету  
Протокол № 1 від «20» вересня 2023 р.*

## Лекція № 1

**Тема: Засоби, що впливають на аферентну нервову систему. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин. Периферичні вазодилататори.**

**Актуальність теми:** Фармацевтична хімія - наука, що вивчає способи одержання, структуру, фізичні і хімічні властивості лікарських засобів; взаємозв'язок між їхньою хімічною структурою і дією на організм; методи контролю якості ліків і зміни, що відбуваються при їх збереженні, а також застосування їх у медицині. Тому є актуальним вирішення задач, що стоять перед фармацевтичною хімією за допомогою фізичних, хімічних і фізико-хімічних методів, які використовуються як для синтезу, так і для аналізу лікарських засобів.

**Мета:** формування у студентів знань про особливості зберігання лікарських засобів, що впливають на аферентну нервову систему, а також характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, методи отримання, методи аналізу, застосування в медицині. В результаті лекції студенти повинні засвоїти властивості, методи аналізу лікарських засобів, що впливають на аферентну нервову систему.

**Основні поняття:** фармацевтична хімія, якісний аналіз, кількісний аналіз, Державна Фармакопея України, фізико-хімічні методи аналізу, домішки, експрес-аналіз.

### **План і організаційна структура лекції:**

#### 1. Підготовчий етап

1.1. Визначення навчальних цілей.

1.2. Забезпечення позитивної мотивації.

#### 2. Основний етап

Викладення лекційного матеріалу

#### План:

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

*стор. 3*

- Препарати для місцевої анестезії
- Антацидні, обволікаючі та в'язучі засоби
- Адсорбуючі засоби
- Протикашльові засоби периферичної дії
- Відхаркувальні засоби
- Подразнювальні засоби
- Засоби, що поліпшують кровопостачання органів і тканин, мозковий кровообіг
- Антиангінальні засоби (нітровазодилататори)

### 3. Заключний етап

3.1. Резюме лекції, загальні висновки.

3.2. Відповіді лектора на можливі питання

3.3. Завдання для саопідготовки студента.

### 3. Заключний етап

3.1. Резюме лекції, загальні висновки.

3.2. Відповіді лектора на можливі питання

3.3. Завдання для саопідготовки студента.

### **Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):**

Засоби, що діють у ділянці закінчень аферентних (чутливих) нервів, поділяють на дві групи:

1. Засоби, що знижують чутливість закінчень аферентних нервів або захищають їх від подразнювального впливу різних агентів:

- засоби для місцевої анестезії;
- адсорбуючі;
- обволікаючі;
- пом'якшувальні;
- в'язучі.

2. Засоби, що стимулюють закінчення аферентних нервів:

- подразнювальні;

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

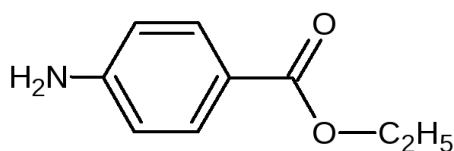
*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

- гіркоти;
- блювотні;
- проносні;
- відхаркувальні.

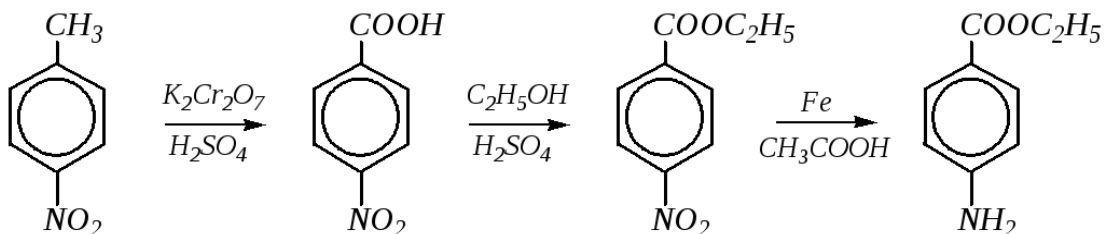
**Механізм дії.** Вважається, що вони діють на мембрану нервових волокон, блокуючи натрієві канали і, таким чином, блокують проведення імпульсів. Сила і тривалість дії місцевих анестетиків загалом залежать від ступеня їх ліпофільності, оскільки ліпофільні сполуки легко проникають у клітини.

### Естери *n*-амінобензойної кислоти

#### Бензокаїн (Анестезин)



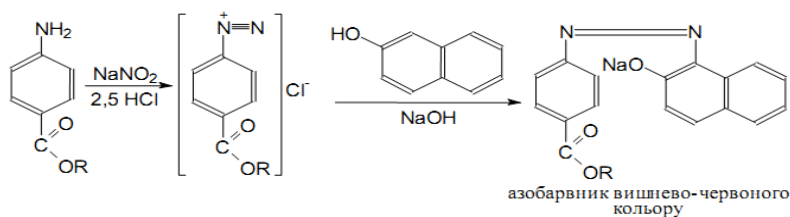
#### Синтез.



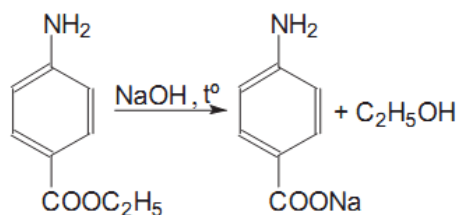
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, слабо гіркий на смак, на язиці викликає почуття заніміння. Дуже мало розчинний у воді, легко розчинний у спирті, ефірі, хлороформі.

#### Ідентифікація.

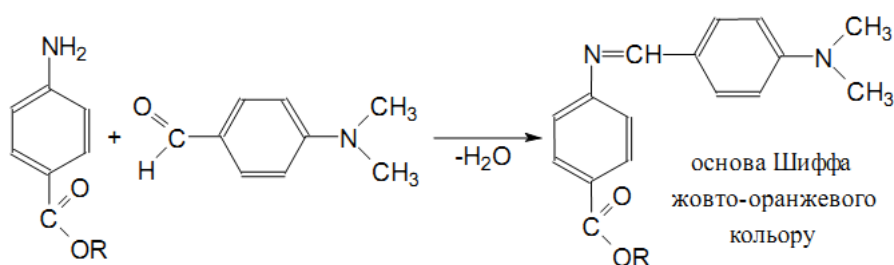
1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу (утворення азобарвника):



2. Реакція на залишок етанолу – йодоформна проба (після гідролізу):

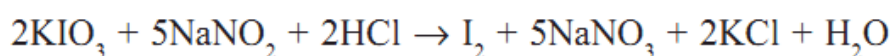
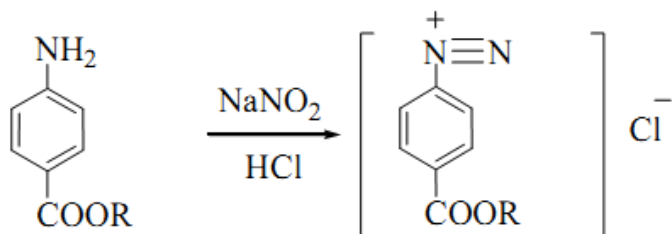


3. Реакція утворення основи Шиффа жовто-оранжевого кольору:



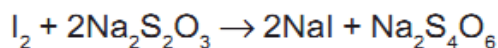
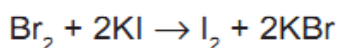
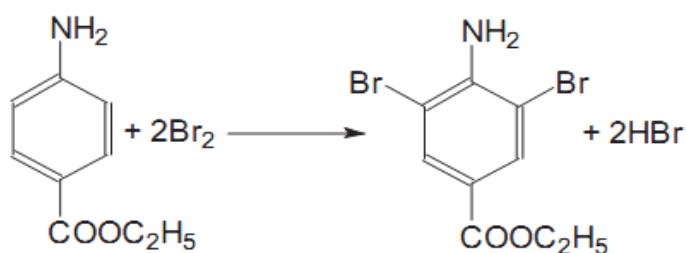
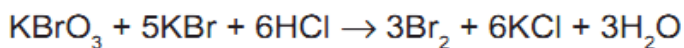
### Кількісне визначення.

1. Нітритометрія, пряме титрування, індикатор – йодкрахмальний папір,  $s = 1$ :

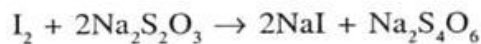
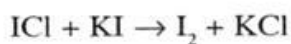
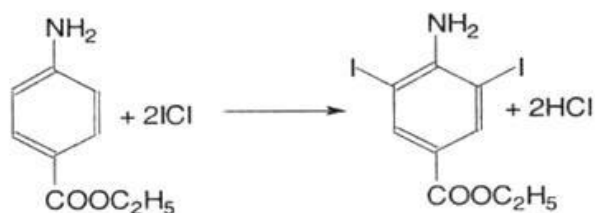


2. Броматометрія, зворотне титрування,  $s = 1,5$ :

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс,  
фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»



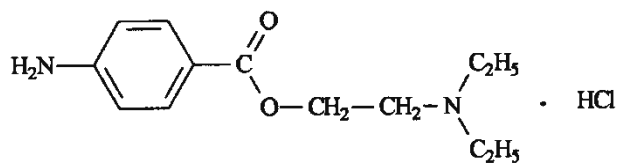
3. Йодхлорметрія, зворотне титрування,  $s = 1,5$ :



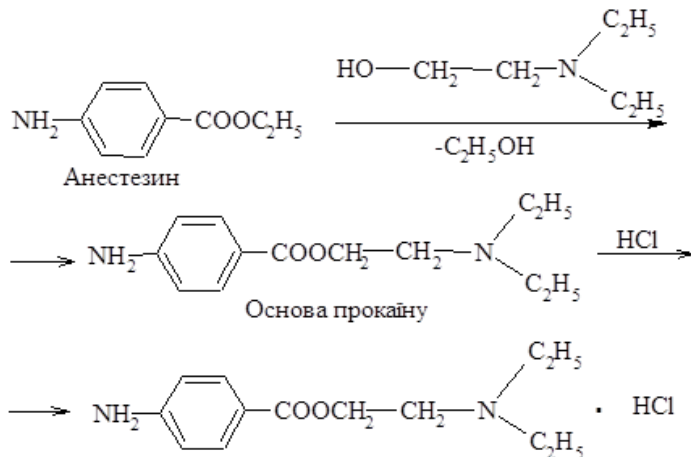
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** В вигляді 5–10 % мазі або присипки при кропивниці чи захворюваннях шкіри, які супроводжуються сверблячкою, а також для знеболювання поранених і виразкових поверхонь. При захворюваннях прямої кишки – свічки. Для анестезії слизових оболонок – 5–20 %-ні олійні розчини. Перорально у порошках, таблетках для знеболювання слизових оболонок при спазмах і болях у шлунку, підвищеної чутливості стравоходу та ін.

**Прокаїну гідрохлорид (Новокаїн).**



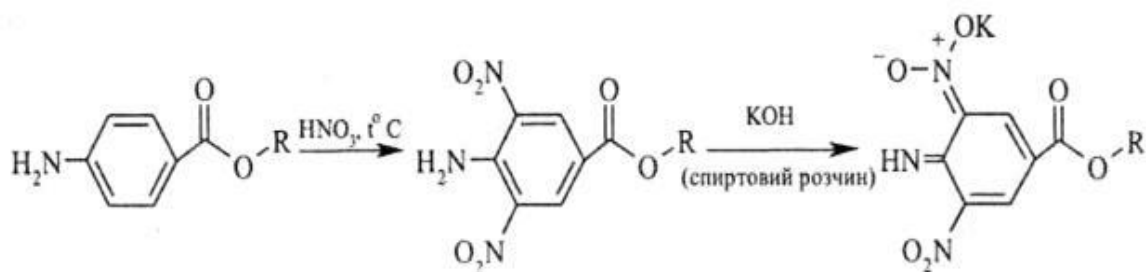
## Синтез.



**Властивості.** Білий кристалічний порошок, на язиці викликає почуття заніміння. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично не розчинний в ефірі.

## Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-, УФ-спектроскопія.
2. Реакції на хлориди:  $\text{Ag}^+ + \text{Cl}^- \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$ .
3. Реакції на первинну ароматичну аміногрупу.
4. ЛЗ +  $\text{HNO}_3$  (димл.)  $\rightarrow$  упарюють + ацетон  $\rightarrow$  коричнювато-червоне забарвлення:



## Кількісне визначення.

1. Нітритометрія,  $s = 1$ .
2. Алкаліметрія за зв'язаною  $\text{HCl}$ , індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»



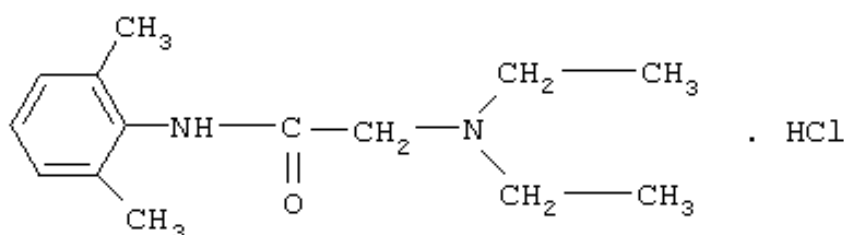
3. Аргентометрія за зв'язаною HCl,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

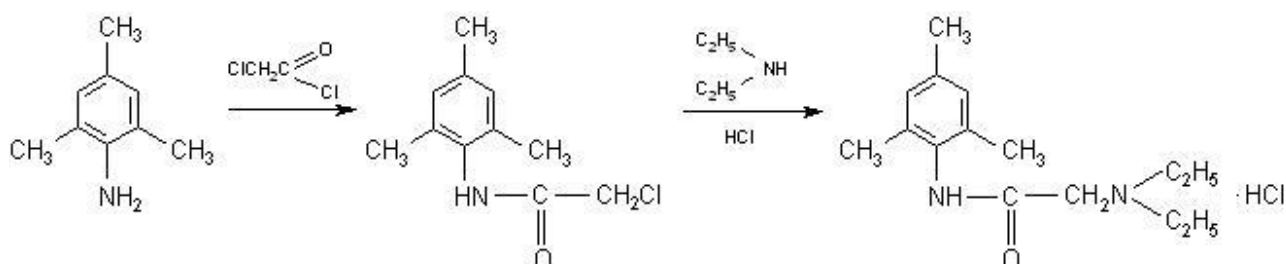
**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб. При всмоктуванні і при безпосередньому введенні в кров впливає на весь організм в цілому.

### Похідні ацетаніліду.

#### Лідокаїну гідрохлорид.



#### Синтез.



**Властивості.** Розчин для ін'єкцій – прозора безбарвна або ледь забарвлена рідина.

**Застосування.** Місцево анестезуючий засіб, за допомогою якого здійснюють анестезію різних видів (термінальну, інфільтраційну, провідникову). Лідокаїну гідрохлорид також має виражену протиаритмічну активність.

### Ариламіді піперидинкарбонових кислот

#### Бупівакаїну гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, розчинний у воді, легко розчинний у спирті. Т. пл  $\approx 254$  °C з розкладанням.

#### Ідентифікація.

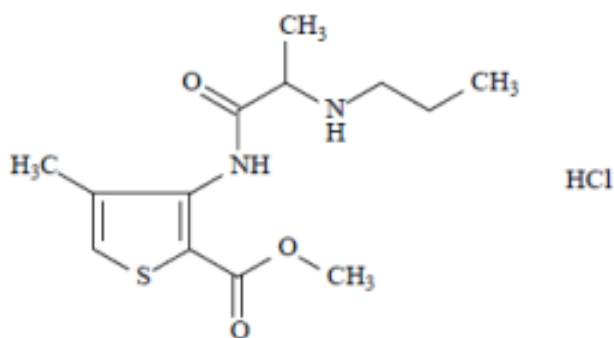
1. Т. пл., ІЧ-спектроскопія, ТШХ.
2. Реакції на хлориди:  $Ag^+ + Cl^- \rightarrow AgCl \downarrow$ .

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

**Кількісне визначення.** Методом алкаліметрії у суміші спирту етилового і 0,01 М розчину кислоти НСІ потенціометрично.

**Застосування.** Місцево анестезуючий засіб, також має антиаритмічну дію. Анальгезивна дія триває й після припинення анестезії, що зменшує потребу в післяопераційному знеболюванні

### Артикаїну гідрохлорид (Ультракаїн)



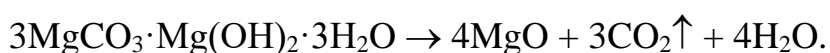
**Застосування.** Місцево анестезуючий засіб, виявляє бистру і відносно тривалу дію.

### Антацидні, обволікаючі та в'язучі засоби

#### Препарати магнію

#### Магнію оксид легкий, магнію оксид важкий

**Добування.** Прожарюванням основного магнію карбонату при 900 – 1000 °С:



**Властивості.** Дрібні аморфні порошки білого кольору. Практично не розчинні у воді, у якій виявляють лужну реакцію. Розчиняються в розведених кислотах, у більшості випадків зі слабким виділенням бульбашок газу. На повітрі, поглинаючи вуглекислий газ, переходить у магнію карбонат.

**Насипний об'єм:** 15,0 г MgO легкого → об'єм близько 150 мл.

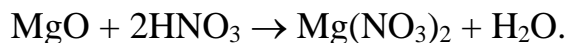
15,0 г MgO важкого → об'єм близько 30 мл.

#### Ідентифікація.

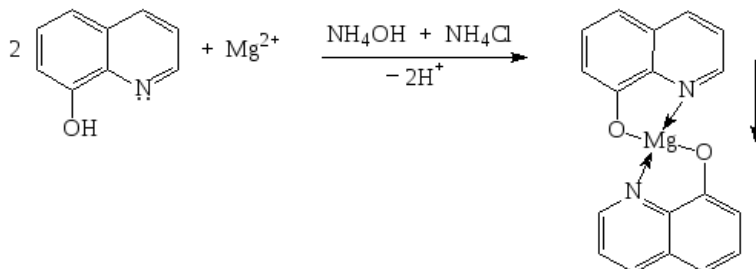
*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

1. Підтверджується після розчинення в  $\text{HNO}_3$  розведений:



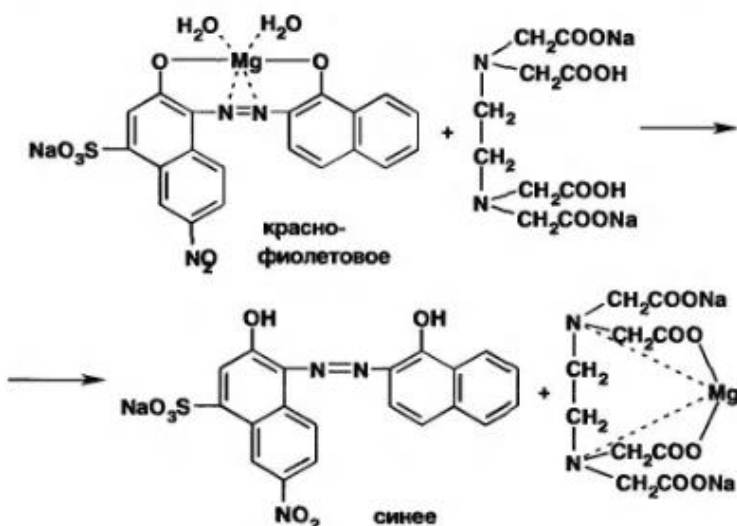
2. Реакція з 8-оксихіноліном – утворюється жовто-зелений кристалічний осад:



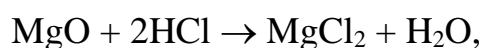
### Кількісне визначення.

1. Комплексонометрія, пряме титрування, індикатор – протравний чорний,  $s = 1$ , фіолетове забарвлення переходить в синє:

ора:



2. Ацидиметрія, зворотне титрування, індикатор метиловий оранжевий,  $s = 1/2$ :



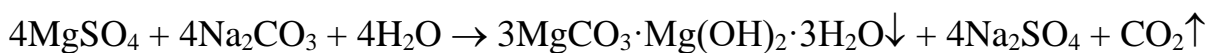
**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Антацидний засіб при підвищеній кислотності шлункового соку, є однією зі складових частин препарату «Альмагель».

**Магнію карбонат основний легкий**

**Магнію карбонат основний важкий**

**Добування.**



**Властивості.** Порошки білого кольору. Практично не розчинні у воді, розчиняються в розведених кислотах із бурхливим виділенням бульбашок газу.

**Ідентифікація.**

Насипний об'єм: 15,0 г\_легкого → об'єм ~180 мл

15,0 г\_важкого → об'єм ~ 30 мл.

Субстанції дають реакції на магній та карбонати.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування після озчинення в кислоті HCl,  $s = 1$ .

Розрахунок ведуть на магнію оксид (40–45 %).

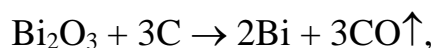
**Зберігання.** У добре закупорений тарі.

**Застосування.** В'язучий та антацидний засіб.

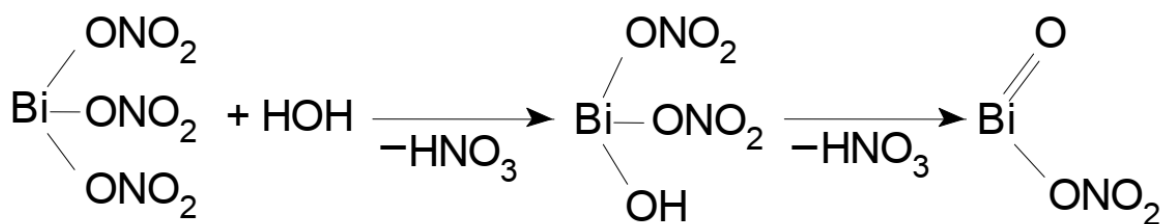
**Препарати вісмуту**

**Вісмуту нітрат основний**

**Добування.**



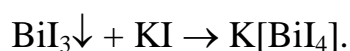
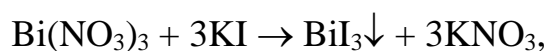
Водні розчини вісмуту нітрату гідролізуються у киплячій воді з утворенням нерозчинного вісмуту нітрату основного:



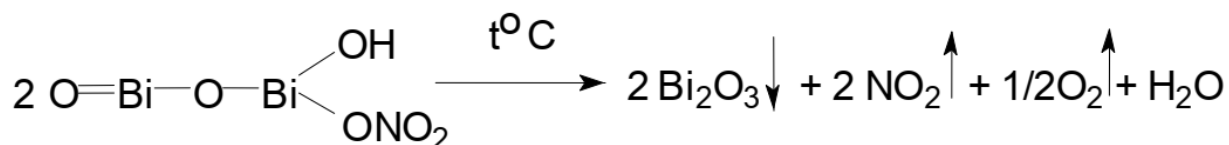
**Властивості.** Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок, практично не розчинний у воді, спирті, розчинний в HCl, HNO<sub>3</sub>. Змочений у воді забарвлює синій лакмусовий папір у червоний колір (pH < 7).

### Ідентифікація.

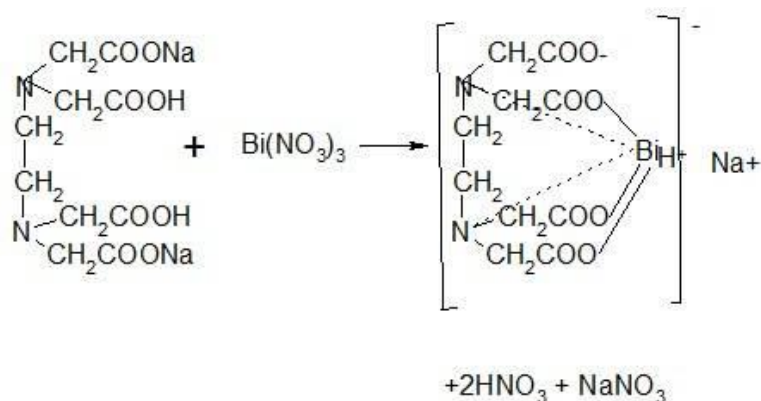
1. Субстанція дає характерні реакції на вісмут.
2. З розчином KI → чорний осад, розчинний у надлишку реактиву:



3. При прожарюванні → жовто-бурі пари та залишок яскраво-жовтого кольору:



**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування, індикатор – ксиленоловий оранжевий, s = 1:



**Зберігання.** У добре закупорений тарі, яка захищає від дії світла.

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання

Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

**Застосування.** В'язучий, антисептичний засіб.

### **Адсорбуючі засоби**

#### **Вугілля активоване**

**Добування.** Отримують піролізом деревини листяних порід, без доступу повітря. Для збільшення адсорбційної здатності вугілля обробляють перегрітою парою при 800 °С, при цьому видаляються смолисті речовини. Потім проводять обробку вугілля розчинами цинку хлориду, магнію хлориду, натрію гідроксиду або кислоти фосфорної з подальшим нагріванням до 300 – 400 °С. При цьому додані речовини розкладаються і відганяються, розпушуючі вугілля і збільшуючи поверхню пор. Далі вугілля ретельно промивають водою для очищення від домішок і висушують.

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

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

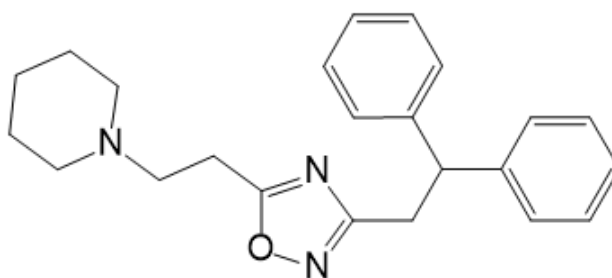
**Зберігання.** У добре закупорений тарі, в сухому місці.

**Застосування.** При диспепсії, харчових інтоксикаціях, отруєнні алкалоїдами, солями важких металів.

### **Протикашльові засоби периферичної дії**

**Механізм дії** протикашльових засобів *центральної дії* полягає в пригніченні кашльового центру. Препарати *периферичної дії* пригнічують чутливі рецептори і рецептори напруження слизової оболонки дихальних шляхів (трахеї, бронхів, легеневої тканини).

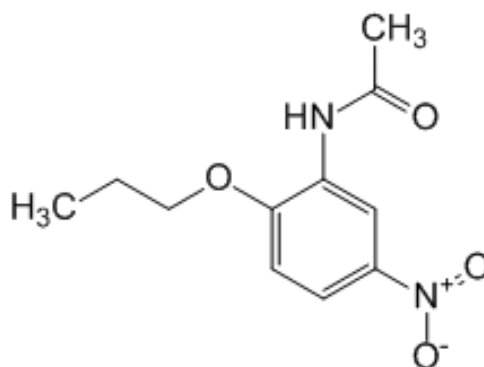
#### **Преноксдіазин (Лібексин)**



**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок.

**Застосування.** Протикашльовий засіб периферичної дії, протикашльовий ефект триває понад 3–4 години. При катарах верхніх дихальних шляхів, гострих і хронічних бронхітах, бронхопневмонії, бронхіальній астмі, емфіземі і ін.

### Ацетиламінонітропроксибензен



**Застосування.** Протикашльовий засіб, знеболювальна, дезодоруюча дія; полегшує дихання та припиняє розвиток рефлекторного кашлю будь-якого характеру; приводить до розрідження слизу, пом'якшення болю та справляє протизапальну дію.

### Відхаркувальні засоби

Відхаркувальні засоби за механізмом дії поділять на такі групи:

1. Бронхосекреторні або секретомоторні засоби (регідранти), які сприяють видаленню рідкого харкотиння (трава термопсису, коріння алтеї, калію йодид, натрію гідрокарбонат та ін.):

- засоби рефлекторної дії;

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

- засоби резорбтивної дії.

2. Відхаркувальні засоби прямої дії (муколітики), що сприяють розріджуванню харкотиння (трипсин кристалічний, ацетилцистеїн, бромгексин, амброксол та ін.):

- препарати протеолітичних ферментів, а також нуклеаз;

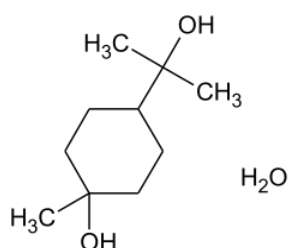
- синтетичні муколітики;

- стимулятори синтезу сурфактанту (бромгексин, амброксол – лазолван);

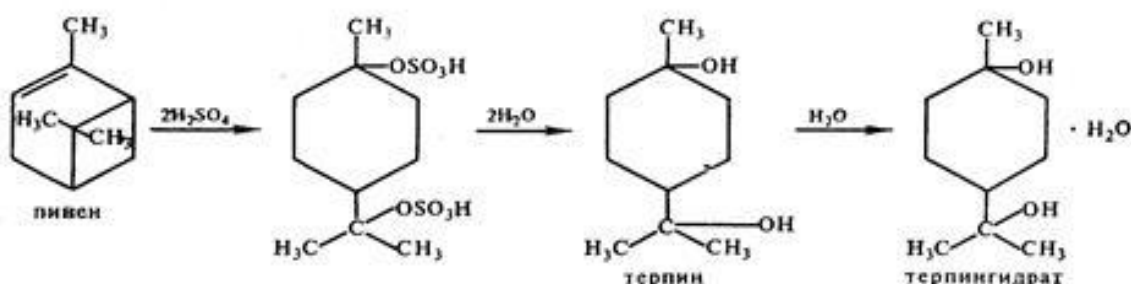
- замінники сурфактанту (альвеофакт, екзосурф) – призначають немовлятам при синдромі дисемінованого внутрішньо-судинного згортання.

### Препарати, що стимулюють відхаркування

#### Терпінгідрат



**Добування.** Гідратацією пинену, що міститься в піненовій фракції скипидару:



**Властивості.** Безбарвні прозори кристали або білий кристалічний порошок без запаху, слабо гіркий на смак. Мало розчинний у воді, хлороформі, ефірі, розчинний у спирті. Сублімується при нагріванні до 100 °С, у сухому теплом повітрі повільно вивірюється.

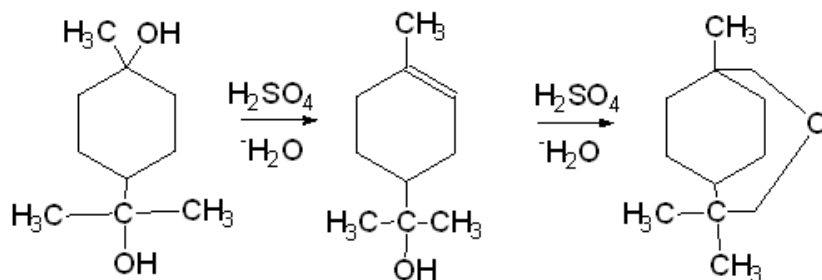
#### Ідентифікація.

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання

Дисципліна: «Фармацевтична хімія»



1. При додаванні до гарячого розчину терпінгідрату (ТГ)  $H_2SO_4$  (конц.) рідина мутніє і набуває ароматного запаху терпінеолу:



2. При випаруванні ТГ досуха зі спиртовим розчином  $FeCl_3$  у фарфоровій чашці з'являється одночасно в різних місцях карміново-червоне, фіолетове, зелене забарвлення, а при додаванні до охолодженого залишку бензолу – синє.

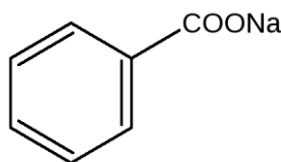
3. Т. пл. 115 – 117 °С.

**Кількісне визначення.** Для субстанції АНД не передбачає кількісного визначення.

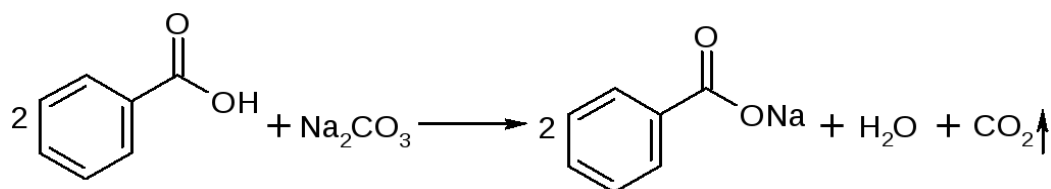
**Зберігання.** У добре закупорений тарі.

**Застосування.** При хронічних бронхітах як відхаркувальний засіб.

### Натрію бензоат



**Добування.** Розчиненням кислоти бензойної в розчині соди:



**Властивості.** Кристалічний порошок чи пластівці білого кольору, слабо гігроскопічний. Легко розчинений у воді, помірно – у спирті 90 %-ному.

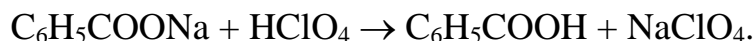
**Ідентифікація.**

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*  
 Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

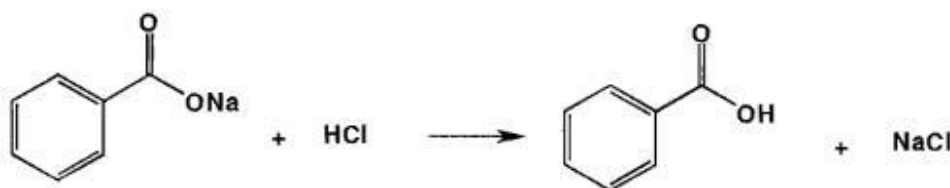
1. Субстанція дає реакцію на бензоати.
2. Субстанція дає реакцію на натрій.

#### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн,  $s = 1$  (ДФУ):



2. Ацидиметрія, пряме титрування в присутності ефіру, індикатор – суміш метилового оранжевого і метиленового синього,  $s = 1$ :

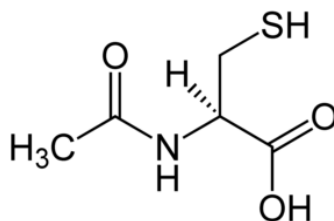


**Зберігання.** У добре закупорений тарі.

**Застосування.** Перорально як відхаркувальний засіб при бронхітах та інших захворюваннях верхніх дихальних шляхів у порошках і мікстурах.

### Муколітичні засоби

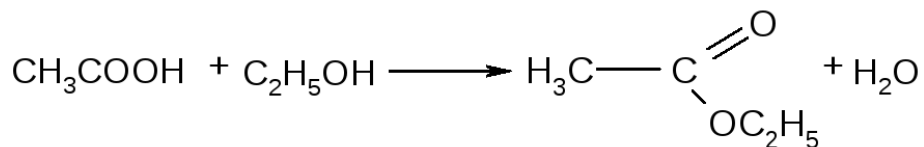
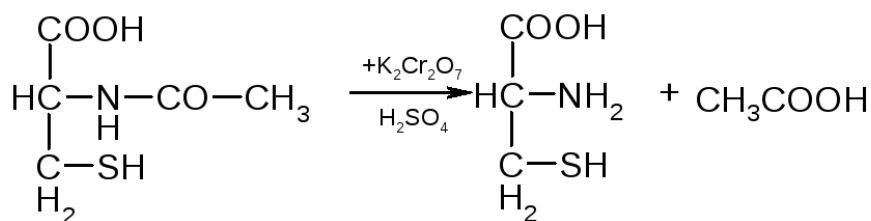
#### Ацетилцистеїн



**Властивості.** Білий або білий зі злегка жовтуватим відтінком кристалічний порошок, зі слабким специфічним запахом, легкорозчинний у воді і спирті, дуже малорозчинний в ефірі, у метиленхлориді.

#### Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр, т. пл., метод рідинної хроматографії.
2. Субстанція дає характерні реакції на ацетил:



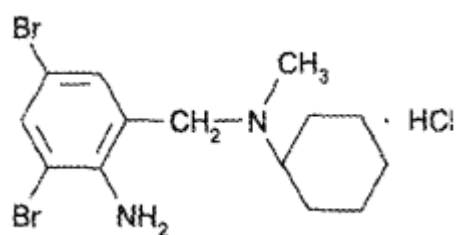
3. З розчином натрію нітропрусиду у присутності розчину аміаку концентрованого → темно-фіолетове забарвлення.

**Кількісне визначення.** Методом йодометрії у кислому середовищі у присутності калію йодиду (індикатор крохмаль).

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

**Застосування.** Відхаркувальний (муколітичний) препарат. Завдяки вільним сульфгідрильним групам розриває дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів мокротиння, що призводить до деполімеризації мукопротеїдів, зменшення в'язкості слизу.

### Амброксолу гідрохлорид



**Властивості.** Білий або жовтуватий кристалічний порошок, помірно розчинний у воді, розчинний в метанолі, практично нерозчинний в метиленхлориді.

**Ідентифікація.**

1. ІЧ-спектр, УФ-спектр, метод ТШХ.

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

2. Реакції на хлориди:  $\text{Ag}^+ + \text{Cl}^- \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$ .

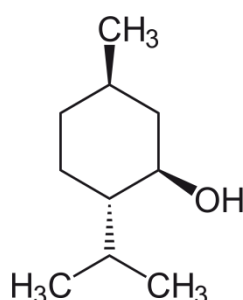
**Кількісне визначення.** Методом алкаліметрії у суміші спирту етилового і 0,01 М розчину НСІ потенціометрично.

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

**Застосування.** Відхаркувальний (муколітичний) засіб. Муколітична дія базується на деполімеризації та розрідженні мукопротеїнових і мукополісахаридних волокон.

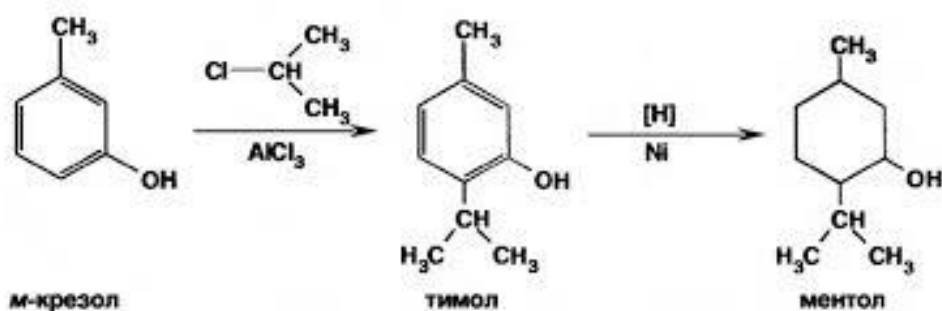
### Подразнювальні засоби

#### Ментол рацемічний



#### Добування.

1. Виділення ментолу з ефірної м'ятної олії.
2. Шляхом взаємодії м-крезолу з ізопропілхлоридом з подальшим гідруванням тимолу:



**Властивості.** Кристалічний безбарвний порошок із сильним характерним запахом і смаком. Леткий при звичайної температурі (т. пл.  $\sim 34^\circ\text{C}$ ). Практично не розчинний у воді, дуже легко розчинний у 96 % спирти, ефіри і петролейному ефіри, легко розчинний у жирних оліях.

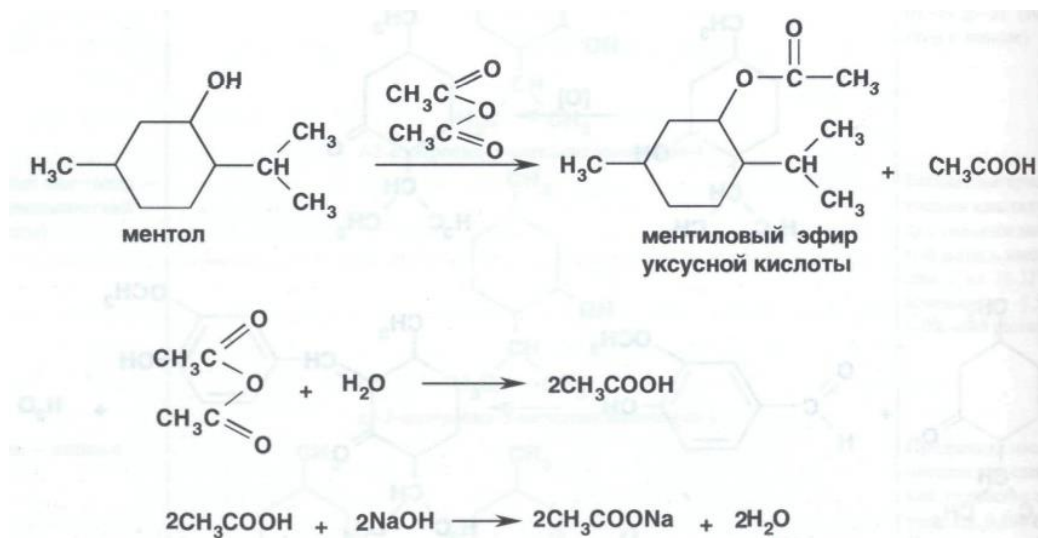
*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

## Ідентифікація.

1. Питоме оптично обертання, ТШХ, газова хроматографія.
2. Утворення складного ефіру з динітробензоїлхлоридом (т. пл.).

**Кількісне визначення.** ДФУ не вимагає проведення кількісного визначення субстанції.

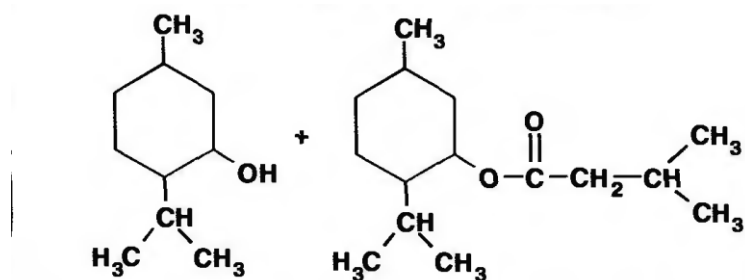
Кількісний вміст ментолу – метод ацетилювання, зворотне титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у прохолодному місці.

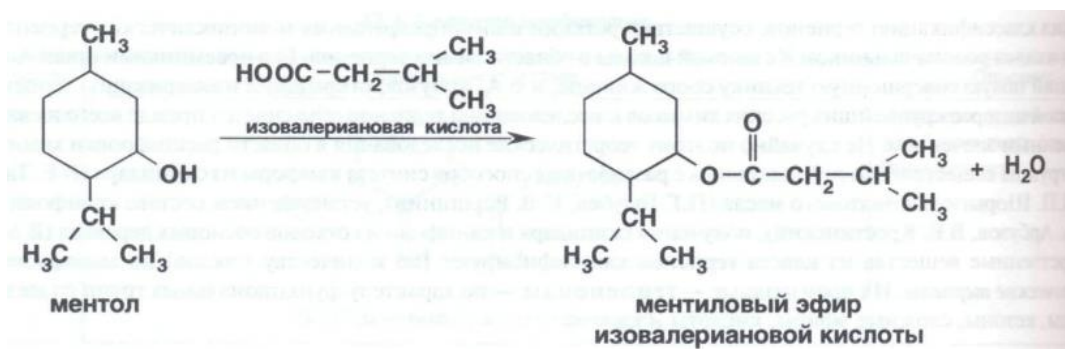
**Застосування.** Зовнішньо як знеболювальний, слабкий антисептик при невралгія, дерматозах, мігрені, запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів; внутрішньо як заспокійливий, судинорозширювальний засіб при легких формах стенокардії.

## Валідол



раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты (или в смеси ментиловых эфиров изовалериановой и метилэтилуксусной кислот)

**Добування.** Одержують ментиловий ефір ізовалеріанової кислоти, у якому розчиняють ментол:

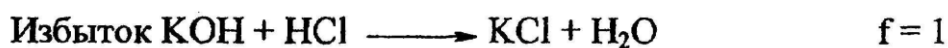
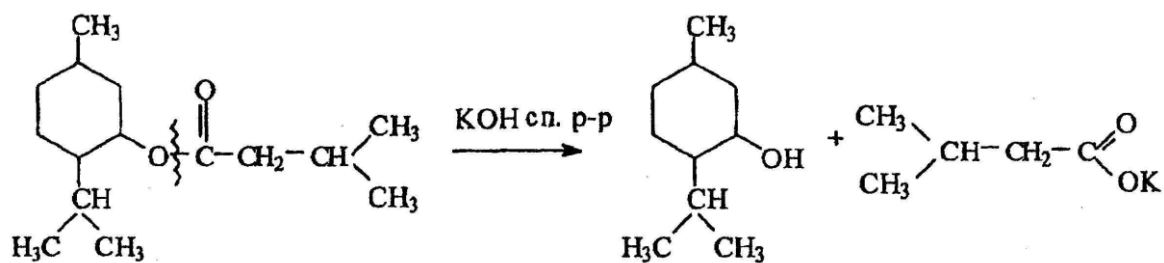


**Властивості.** Прозора масляниста рідина із запахом ментолу. Практично не розчинний у воді, легко розчинний у спирті.

**Ідентифікація.**

1. Реакція на ментол з розчином ваніліну в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) – жовте забарвлення, яке при додаванні води переходить у малиново-червоне.
2. Густина  $0,894 - 0,907 \text{ г/см}^3$ .

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, зворотне титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у прохолодному місці.

**Застосування.** Як засіб, що заспокійливо діє на ЦНС, має помірну рефлекторну судинорозширюючу дію. Призначають при стенокардії, неврозах, морської і повітряної хворобах.

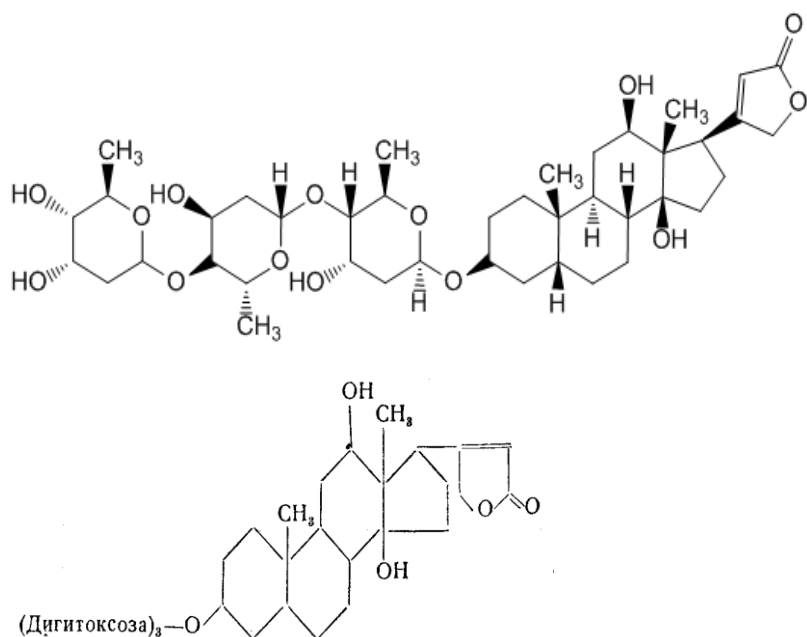
Всі існуючі препарати для лікування серцево-судинних захворювань можна об'єднати за фармакологічними властивостями в такі основні групи:

1. кардіотонічні засоби;
2. антиаритмічні препарати;
3. засоби, що поліпшують кровопостачання органів і тканин, мозковий кровообіг;
4. гіпотензивні та гіпертензивні засоби;
5. ангіопротектори та гіполіподемичні засоби;
6. засоби, що інгібують або стимулюють згортання крові.

### **Кардіотонічні засоби**

(серцеві глікозиди)

#### **Дигогсин**



**Механізм дії.** Інгібування  $\text{Na}^+\text{K}^+$  АТФази мембран кардіоміоцитів, збільшення іонів кальцію в SPR кардіоміоцитів.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, легкокорозивний у суміші рівних об'ємів метанолу і метиленхлориду, мало розчинний у 96 %-ном спирті.

### Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр, ТШХ.
2.  $[\alpha]_D^{20}$  = від  $+10^\circ$  до  $+13^\circ$  (2 %-ний розчин у безводному піридині).
3. За реакцією спиртового розчину субстанції з розчином кислоти динітробензойної в лужному середовищі – фіолетове забарвлення.
4. До оцтовокислового розчину субстанції додають розчин  $\text{FeCl}_3$  і обережно –  $\text{H}_2\text{SO}_4$  концентровану – на межі поділу двох шарів має з'явитися коричневе забарвлення (верхній шар поступово забарвлюється у зелений, потім у синій колір).

**Кількісне визначення.** Метод спектрофотометрії після реакції з розчином натрію пікрату лужного.

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

**Застосування.** Хронічна серцева недостатність, мерехтіння та тріпотіння передсердь (для регуляції частоти серцевих скорочень).

### Антиаритмічні засоби

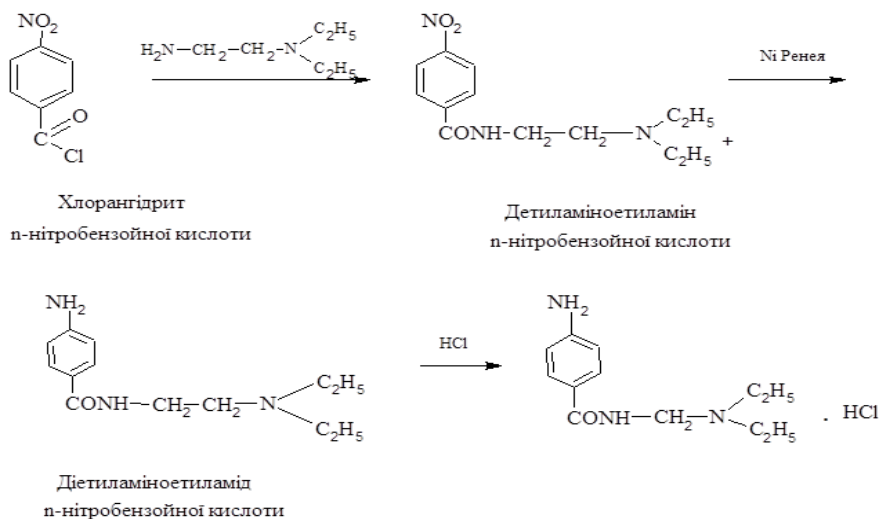
#### Прокаїнамід гідрохлорид



**Механізм дії.** Зменшує активність натрій-калієвого насоса, викликаючи ослаблення потоку іонів  $\text{Na}^+$  всередину клітини і збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів  $\text{K}^+$  в міокарді. Прокаїнамід має також місцевоанестезуючі властивості.



## Синтез.



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або білого з жовтим відтінком кольору, гігроскопічний, дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у 96 % спирті, малорозчинний в ацетоні, практично розчинний в ефірі.

## Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-спектр.
2. Реакція на хлориди:  $\text{AgNO}_3 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$ .
3. Реакція на первинні ароматичні аміни.
4. Нефармакопейна реакція з амонію ванадатом. До розчину ЛЗ додають амонію ванадат  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ , кислоту сульфатну концентровану і нагрівають – з'являється вишнево-червоне забарвлення (на відміну від прокаїну гідрохлориду).

## Кількісне визначення.

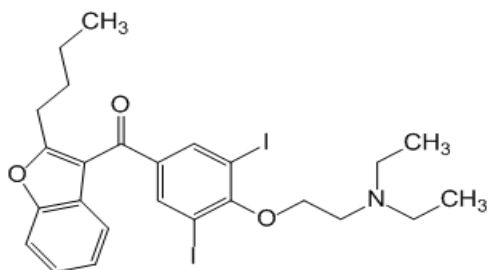
1. Нітритометрія,  $s = 1$ .
2. Алкаліметрія за зв'язаною  $\text{HCl}$ , індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .
3. Аргентометрія за зв'язаною  $\text{HCl}$ ,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

**Застосування.** Антиаритмічний засіб. За хімічною будовою близький до прокаїну гідрохлориду, замість ефірної групи прокаїнамідного гідрохлорид містить амідну групу. Тому прокаїнамідного гідрохлорид більш стійкий, ніж

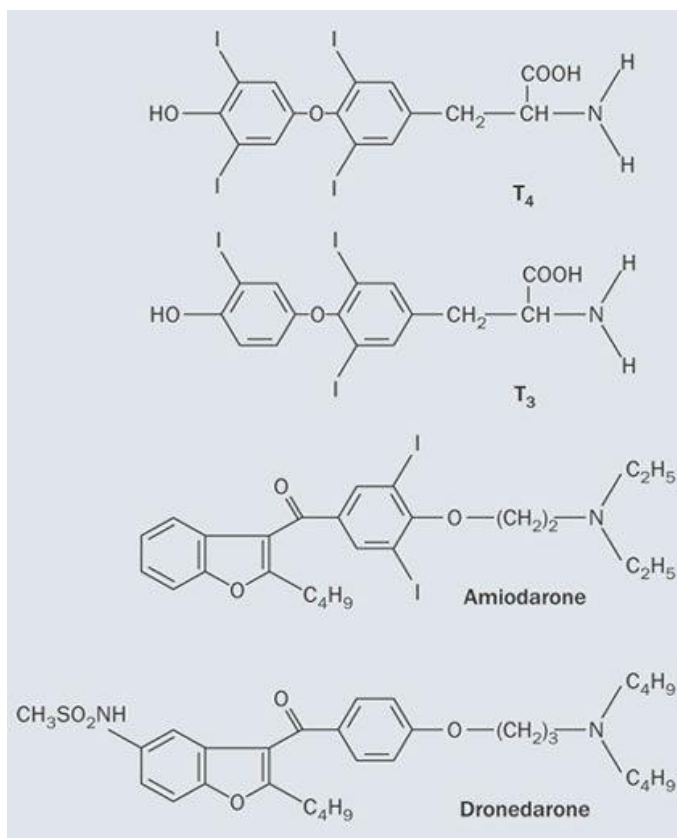
прокаїн, повільніше розкладається ферментами і менш токсичний. Виявляє незначну місцево анестезуючу дію, однак найбільш важливою фармакологічною особливістю є його здатність знижувати збудливість і провідність серцевого м'яза при розладах серцевого ритму.

### **Аміодарон**

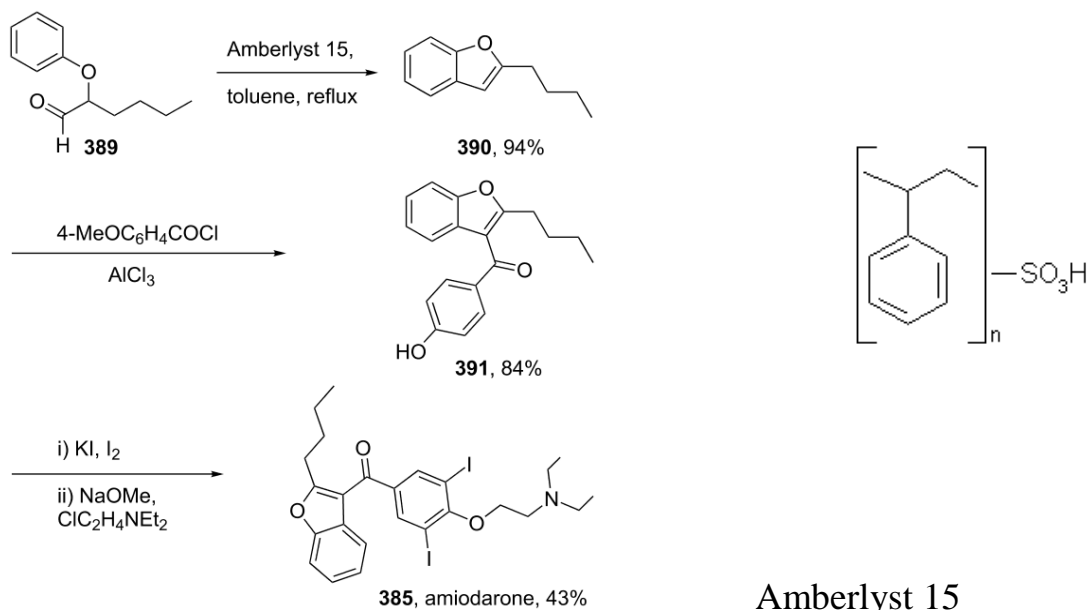


**Механізм дії.** Блокує іонні канали (головним чином калієві, меншою мірою – кальцієві і натрієві) мембран кардіоміоцитів, гальмує збудження альфа- і бета-блокаторів. За своєю структурою подібний до тиреоїдних гормонів, вміст йоду становить близько 37 % його молекулярної маси. Впливає на обмін тиреоїдних гормонів, пригнічує перетворення T4 в T3 (блокада тироксин-5-дейодінази) і блокує захоплення цих гормонів кардіоцитами і гепатоцитами, що призводить до послаблення стимулюючого впливу тиреоїдних гормонів на міокард.

### **Аналогії у будові тиреоїдних гормонів і аміодарону**



## Синтез.



Amberlyst 15

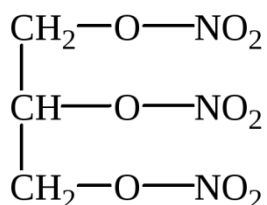
**Властивості.** Кристалічний порошок білого або кремового кольору. Малорозчинний у воді, розчинний у спирті, добре розчинний в хлороформі.

**Застосування.** Важкі аритмії (як правило, при неефективності або неможливості іншої терапії).

## Антиангіральні засоби

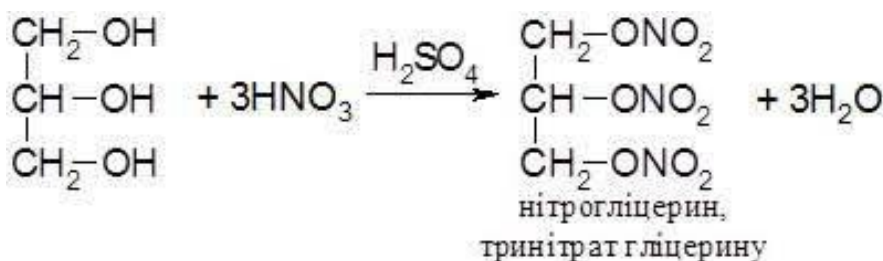
### Нітروвазодилататори

#### Гліцерину тринітрату розчин



**Механізм дії.** Пов'язаний з вивільненням активної речовини оксиду азоту (NO) у гладких м'язах судин. Оксид азоту викликає активацію гуанілатциклази та підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату, що сприяє розслабленню гладком'язових клітин у стінах судини.

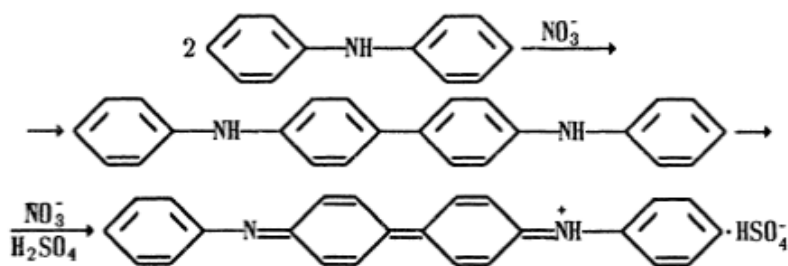
#### Синтез.



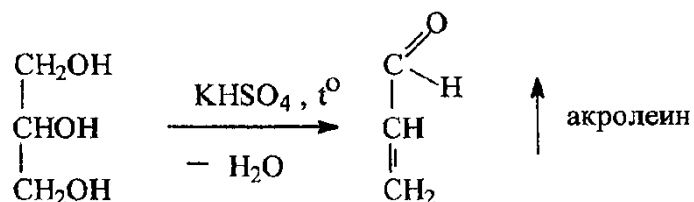
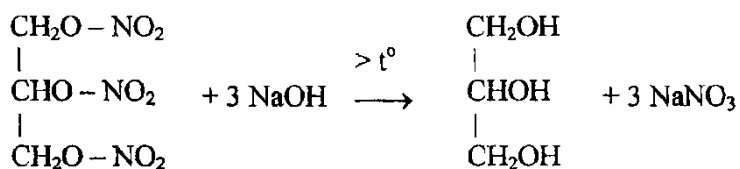
**Властивості.** Етанольний розчин гліцерину тринітрату (ГТН) – прозора, безбарвна або світло-жовтого кольору рідина. Змішується з ацетоном і етанолом. Чистий ГТН – безбарвна рідина, легко розчинний в етанолі. Змішується з ацетоном і не змішується з водою.

#### Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр, ТШХ.
2. Нефармакопейні реакції:
  - з розчином дифеніламіну в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) → сине забарвлення:

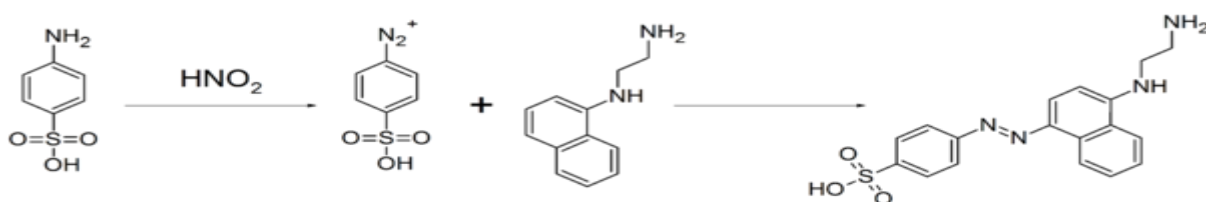


- реакція на залишок гліцерину після лужного гідролізу – запах акролеїну:

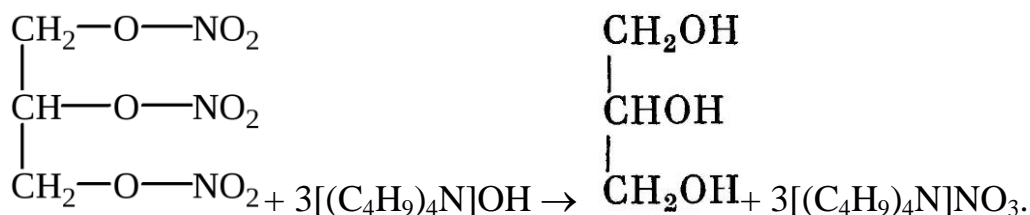


### Кількісне визначення.

1. Спектрофотометрія у видимій області спектру ( $\lambda = 540 \text{ нм}$ ): визначення оптичної густини забарвленого продукту, який утворюється після лужного гідролізу ГТН взаємодією з розчином кислоти сульфанілової у кислому середовищі і нафтилендіаміну дигідрохлориду:



2. Алкаліметрія у неводному середовищі (у піридині), титрант – тетрабутиламонію гідроксид (ДФУ),  $s = 1/3$ :

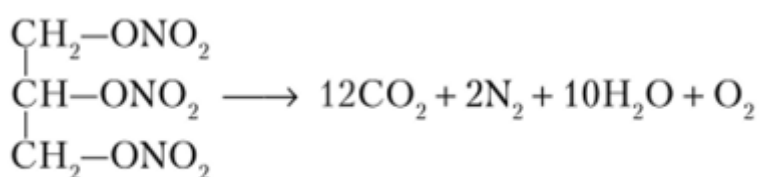


3. Кисотно-основне титрування в присутності  $\text{H}_2\text{O}_2$ :



Надлишок  $\text{NaOH}$  відтитрують розчином  $\text{HCl}$  за фенолфталеїном, паралельно проводять контрольний досвід,  $s = 1/5$ .

**Зберігання.** Розведені розчини ГТН зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від 2 до 15 °С. Більш концентровані розчини зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від 15 до 20 °С. При одержанні і зберіганні ЛЗ необхідно бути обережним, оскільки при нагріванні до 180 °С або від удару він вибухає:



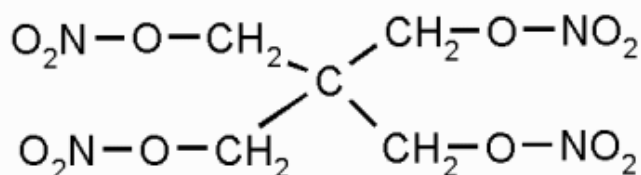
*Розлиті ГНТ або його розчин необхідно відразу ж залити лугом!*

При контакті зі шкірою може викликати головний біль.

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

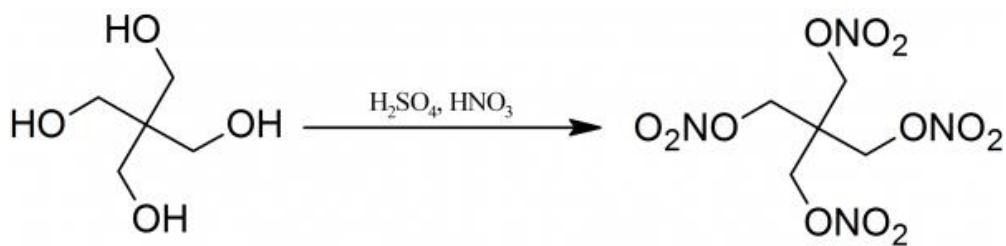
### Пентаеритритилу тетранітрат

(Ериніт)



**Механізм дії.** Аналогічний ГНТ.

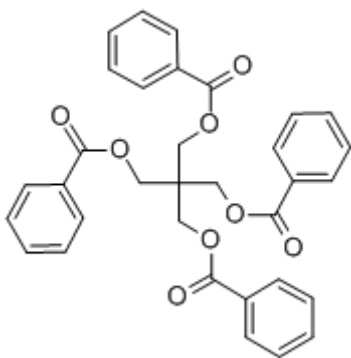
**Синтез.**



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

### Ідентифікація.

1. Реакція після гідролізу на нітрати з дифеніламіном.
2. Спиртовий фрагмент ериніту після гідролізу виявляють реакцією бензоілювання; продукт має т. пл. 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 NaOH у ДМФА або ацетоні.

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

*Ериніт*, як і ГТН – вибухонебезпечна речовина.

**Застосування.** Спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб.

### Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- ✓ комп'ютерна презентація;
- ✓ ілюстративні матеріали;
- ✓ приклади розв'язування типових задач чи виконання типових завдань;

✓ мультимедійний проектор.

### **Питання для самоконтролю:**

1. Препарати для місцевої анестезії
2. Аналіз антацидних, обволікаючих та в'язучих засобів
3. Адсорбуючі засоби
4. Протикашльові засоби периферичної дії
5. Відхаркувальні засоби
6. Подразнювальні засоби
7. Кардіотонічні засоби (серцеві глікозиди)
8. Антиаритмічні засоби
9. Антиангінальні засоби (нітровазодилататори)

### **Список використаних джерел:**

#### **Основна:**

1. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.5.
4. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П.О.Безуглого. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2017. - 456 с.
5. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.



6. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.
7. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) Г.П. Ніжник. — 2-е вид., випр. — Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2015. — 352с.
8. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навчальний посібник / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. — 3-є видання — Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2019. — 152 с.
9. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. — Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. — 194с.
10. 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.
11. Фармацевтична хімія. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Лікарські засоби неорганічної природи: лабораторно-практичні заняття. Навчальний посібник / Л.Г. Мішина. — Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К»», 2010. — 384 с.
12. Аналітична хімія та інструментальні методи аналізу / А.І.Габ, Д.Б. Шахнін, В.В. Малишев -Університет "Україна", 2018- 396 с.

#### **Електронні інформаційні ресурси:**

1. Спеціалізоване медичне інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних та фармацевтичних вузів. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.morion.ua>.
2. Всесвітня організація охорони здоров'я. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.who.int>.
3. Фармацевтична енциклопедія. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>.

4. Офіційний сайт Міжнародної організації зі стандартизації <http://www.iso.org/iso/home.html>
5. Compendium online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/bad/>
6. Пошукова база Medline [Електронний ресурс]. – Режим доступу: National Library of Medicine <https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>

## Лекція № 2

**Тема: Гіпотензивні та гіпертензивні засоби. Ангіопротектори. Антиоксиданти. Діуретичні засоби.**

**Актуальність теми:** Фармацевтична хімія - наука, що вивчає способи одержання, структуру, фізичні і хімічні властивості лікарських засобів; взаємозв'язок між їхньою хімічною структурою і дією на організм; методи контролю якості ліків і зміни, що відбуваються при їх збереженні, а також застосування їх у медицині. Тому є актуальним вирішення задач, що стоять перед фармацевтичною хімією за допомогою фізичних, хімічних і фізико-хімічних методів, які використовуються як для синтезу, так і для аналізу лікарських засобів.

**Мета:** формування у студентів знань про особливості зберігання лікарських засобів, що впливають на аферентну нервову систему, а також характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, методи отримання, методи аналізу, застосування в медицині. В результаті лекції студенти повинні засвоїти властивості, методи аналізу лікарських засобів - антагоністів йонів кальцію, антиоксидантів, засобів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, гіпо- та гіпертензивних засобів.

**Основні поняття:** фармацевтична хімія, якісний аналіз, кількісний аналіз, Державна Фармакопея України, фізико-хімічні методи аналізу, домішки, експрес-аналіз.

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

*стор. 34*

## **План і організаційна структура лекції:**

### 1. Підготовчий етап

1.1. Визначення навчальних цілей.

1.2. Забезпечення позитивної мотивації.

### 2. Основний етап

Викладення лекційного матеріалу

План:

- Антагоністи кальцію
- Антиоксиданти
- Антигіпертензивні (гіпотензивні) засоби
- Спазмолітичні засоби
- Діуретичні засоби.

### 3. Заключний етап

3.1. Резюме лекції, загальні висновки.

3.2. Відповіді лектора на можливі питання

3.3. Завдання для саопідготовки студента.

## **Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):**

*Антагоністи кальцію* – це група лікарських засобів, що блокують кальцієві канали.

### **Класифікація по поколінням**

**I покоління:** верапаміл, ніфедипін, ділтіазем.

Характеристика: відносно коротка тривалість дії – до 6,5 ч.

**II покоління:** амлодипін, лерканідипін.

Характеристика: тривалість дії – до 36 ч.

### **Класифікація за хімічною структурою**

- Похідні дифенілалкіламіну (верапаміл).
- Похідні бензотіазепіну (ділтіазем).

Ці перші дві групи мають антиангінальну, антиаритмічну, гіпотензивну дію.

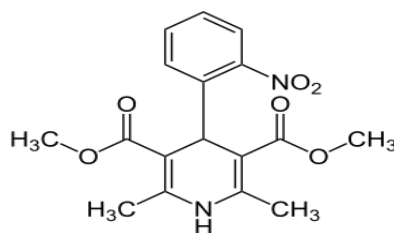
- Похідні дигідропіридину (ніфедипін).

Ця група має тільки антиангінальну та гіпотензивну дію.

### Класифікація ВООЗ, 1987 рік

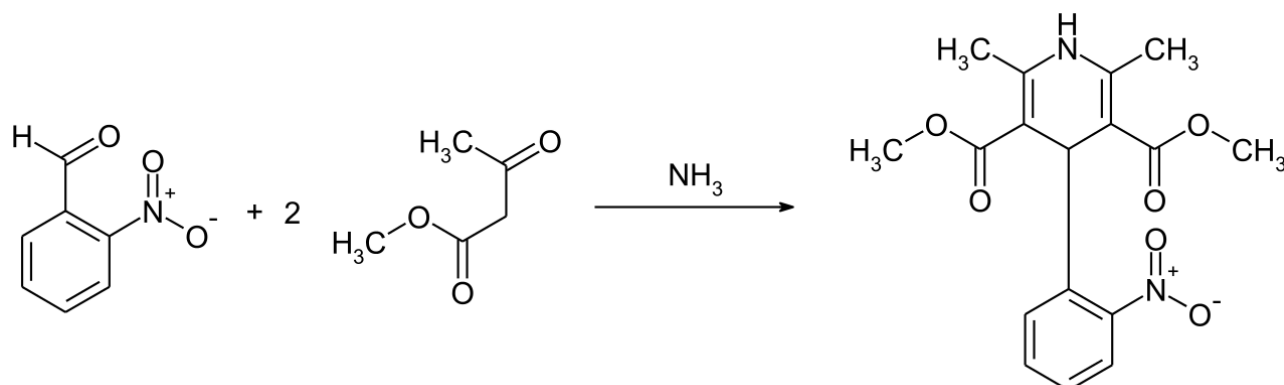
1. Верапаміл.
2. Ніфедипін.
3. Ділтазем.
4. Флунаризин і його похідні (здійснюють вплив на мозковий кровообіг).
5. Преніламін і його похідні (антиангінальні препарати).
6. Препарати кальцію іншою хімічною структури (індометацин,  $\beta$ -блокатори).

### Ніфедипін



**Механізм дії.** Блокування так званих «повільних» кальцієвих каналів, уповільнюючи входження іонів кальцію в клітини та знижуючи його концентрацію в клітинах.

### Синтез.



**Властивості.** Жовтий кристалічний порошок, практично не розчиняється у воді, добре розчинний в ацетоні, помірно – в етанолі.

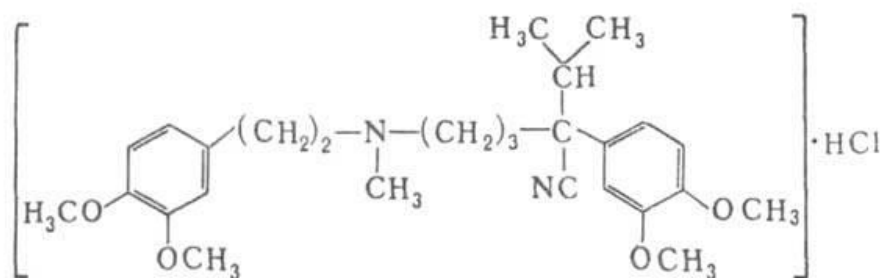
### Ідентифікація.

1. Т. пл.(171-175 °С), ІЧ-спектр, ТШХ.
2. З розчином нафтилетилендіаміну гідрохлориду – червоне забарвлення.

**Кількісне визначення.** Цериметрія, індикатор – фероїн.

**Застосування.** Антиангінальний, антиаритмічний, антигіпертензивний препарат.

### Верапамілу гідрохлорид



**Механізм дії.** Блокує потенціал залежні кальцієві канали та порушує надходження іонів кальцію всередину клітин, зокрема кардіоміоцитів та клітин гладеньких м'язів судин, концентрація кальцію у крові при цьому не змінюється.

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

### Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр.
2. Реакція на хлориди:  $\text{AgNO}_3 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$ .

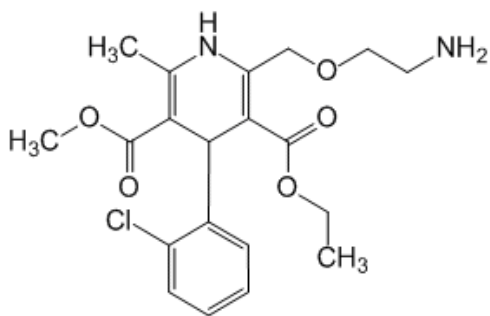
**Кількісне визначення.** Методом неводного титрування в безводній оцтовій кислоті в присутності меркурій (II) ацетату, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Антиангінальний, антиаритмічний, антигіпертензивний препарат.

### Амлодипін

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»



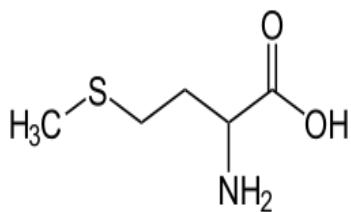
**Механізм дії.** Блокатор кальцієвих каналів, який інгібує трансмембранне перенесення іонів кальцію у гладком'язові клітини міокарда та судин. Механізм антигіпертензивної дії препарату обумовлений розслаблюючим ефектом на гладкі м'язи судин.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, помірно розчинний в етанолі.

**Застосування.** Антиангінальний, антигіпертензивний препарат.

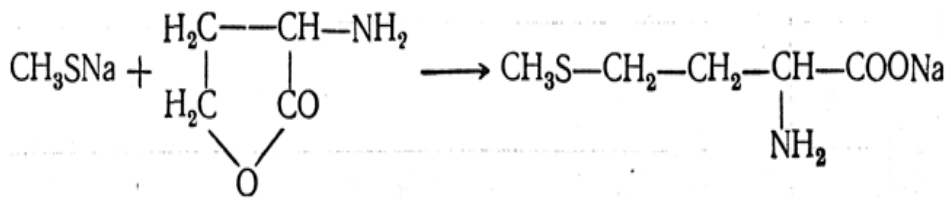
## Антиоксиданти

### Метіонін



**Механізм дії.** Виявляє ліпотропну дію, сприяє синтезу холіну, фосфоліпідів; бере участь у синтезі адреналіну, креатину; активує дію гормонів, вітамінів, ферментів.

### Синтез.

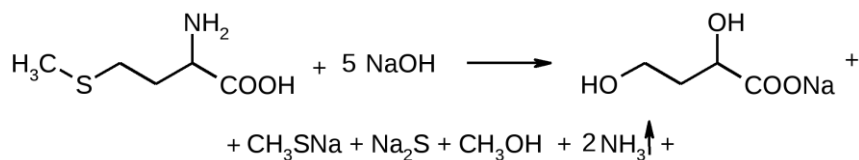


**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, чи безбарвні кристали. Розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 % спирті, практично не розчинний в ефірі.

### Ідентифікація.

1. Питоме обертання, ІЧ-спектр, ТШХ.

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

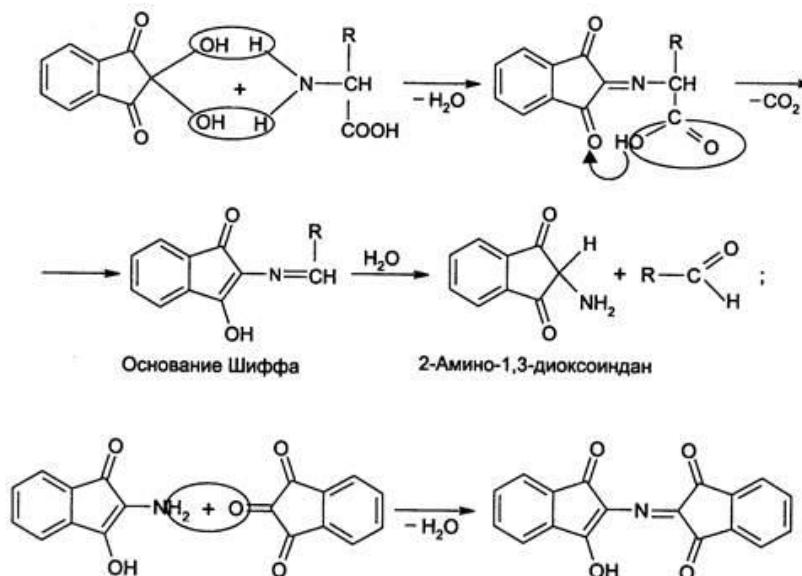


3. Нефармакопейні реакції.

- Після лужного гідролізу суміш підкисляють → запах сірководню та меркаптану:



- При нагріванні ЛЗ з розчином нінгідрину → синьо-фіолетове забарвлення:



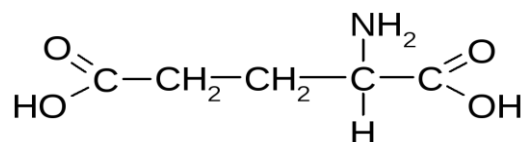
### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування,  $s = 1$ .
2. Визначення азоту після мінералізації  $H_2SO_4$ .
3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування).
4. Йодометрія в середовищі фосфатного буфера,  $s = 2$ .

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

**Застосування.** Для лікування і попередження захворювань і токсичних уражень печінки.

### Кислота глутамінова

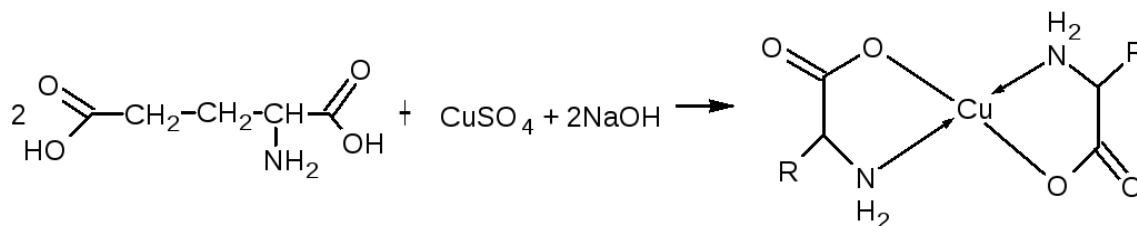


**Механізм дії.** Належить до нейромедіаторних амінокислот, що стимулюють передачу збудження у синапсах центральної нервової системи.

**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний в киплячій воді, мало розчинний у холодній воді, практично не розчинний в кислоті оцтової, ацетоні, 96 % спирті і ефірі.

### Ідентифікація.

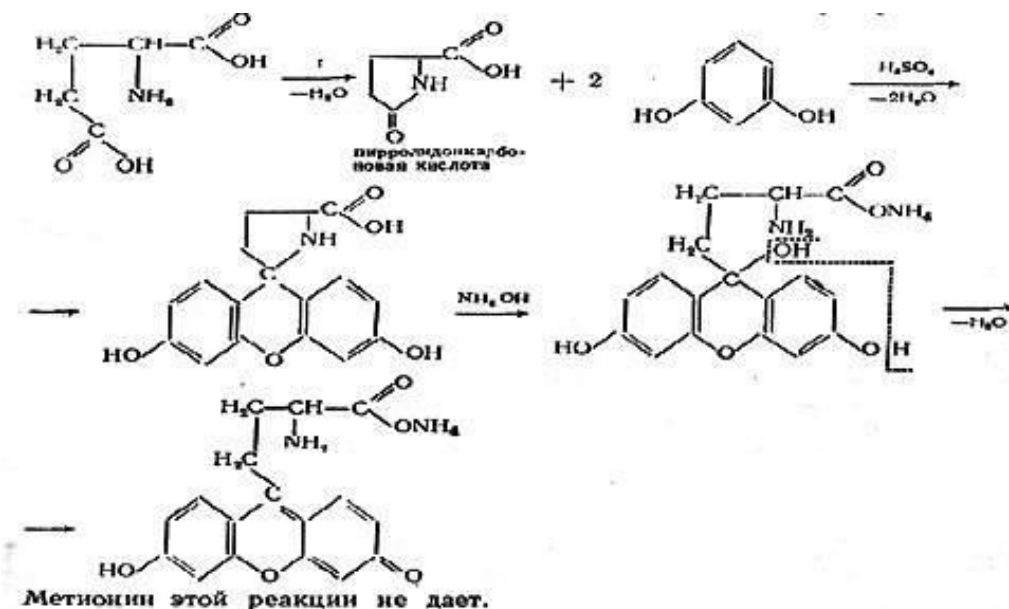
1. Т. пл., питоме обертання, ІЧ-спектр, ТШХ.
2. Реакція з NaOH у присутності формаліну і фенолфталеїну.
3. Нефармакопейна реакція з  $CuSO_4$ :



4. Нефармакопейна реакція сплавлення з резорцином:

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

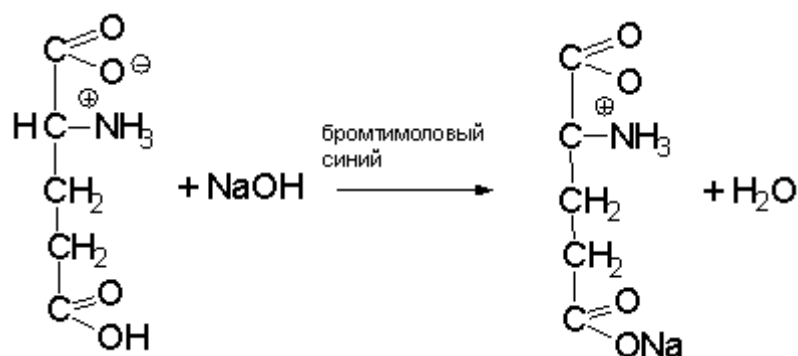




Червоно-фіолетове забарвлення

**Кількісне визначення.**

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій,  $s = 1$ :



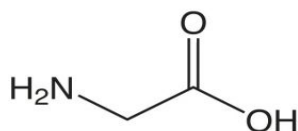
Визначення азоту після мінералізації  $H_2SO_4$ .

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування),  $s = 1/2$ .

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

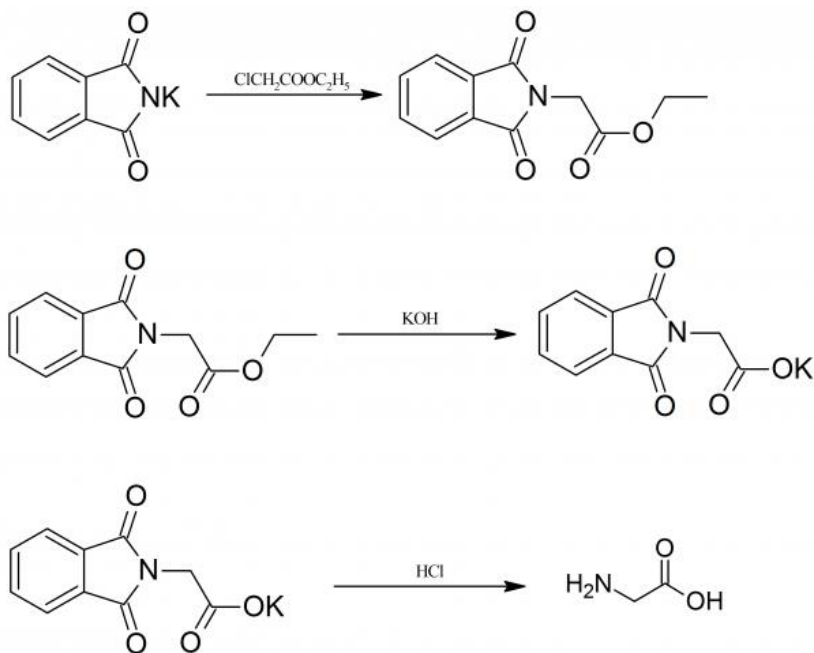
**Застосування.** Для лікування захворювань ЦНС, епілепсії, психозів, реактивних станів. У педіатрії – при затримці психічного розвитку різної етіології, церебральних паралічах, хворобі Дауна.

**Гліцин**



**Механізм дії.** Є нейромедіатором гальмівного типу дії та регулятором метаболічних процесів у центральній нервовій системі.

**Синтез.**



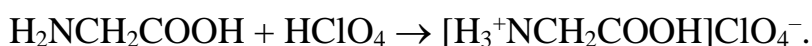
**Властивості.** Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, малорозчинний у 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація.**

1. ІЧ-спектр, ТШХ.
2. Реакція з NaClO + HCl + резорцин → фіолетове забарвлення із зеленувато-жовтою флуоресценцією → помаранчеве → жовте.

**Кількісне визначення.**

Ацидиметрія у неводному середовищі з потенціометричною індикацією точки еквівалентності, s = 1:



**Застосування.** Функціональні й органічні захворювання нервової системи, при ішемічному інсульті та порушеннях мозкового кровообігу, як допоміжний засіб при лікуванні алкоголізму.

## **Антигіпертензивні засоби**

*Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)*

*Антигіпертензивні* (гіпотензивні) засоби частіше класифікуються за механізмом дії, а не за хімічною структурою.

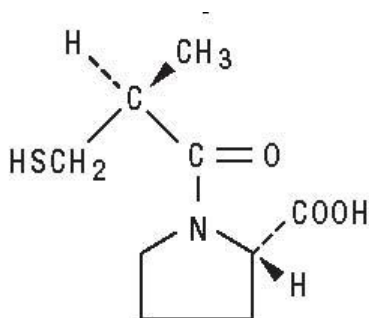
Гіпотензивні засоби знижують артеріальний тиск різними механізмами.

### **Класифікація гіпотензивних засобів**

За ефективністю та значенням у лікуванні гіпертонічної хвороби велику кількість антигіпертензивних засобів можна розділити на основні та допоміжні засоби. До групи основних антигіпертензивних засобів відносять:

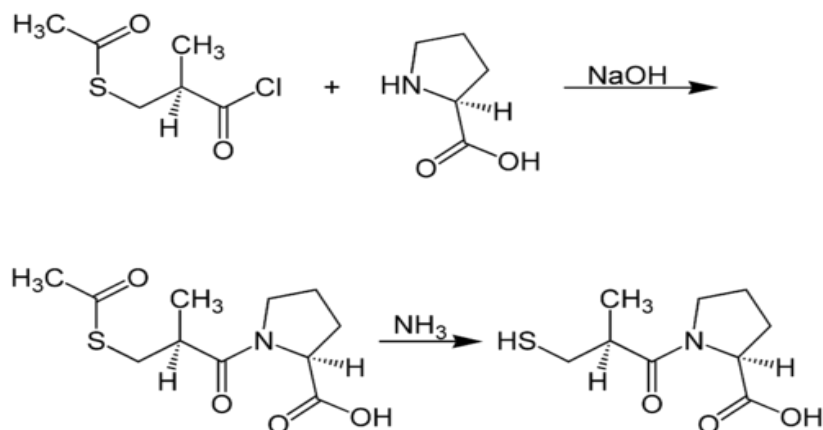
1.  $\beta$ -Адреноблокатори.
2. Блокатори кальцієвих каналів.
3. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II.
4. Сечогінні засоби.

### **Каптоприл**



**Механізм дії.** Інгібітор АПФ, перешкоджає перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II, який є потужною судинозвужувальною речовиною.

### Синтез.



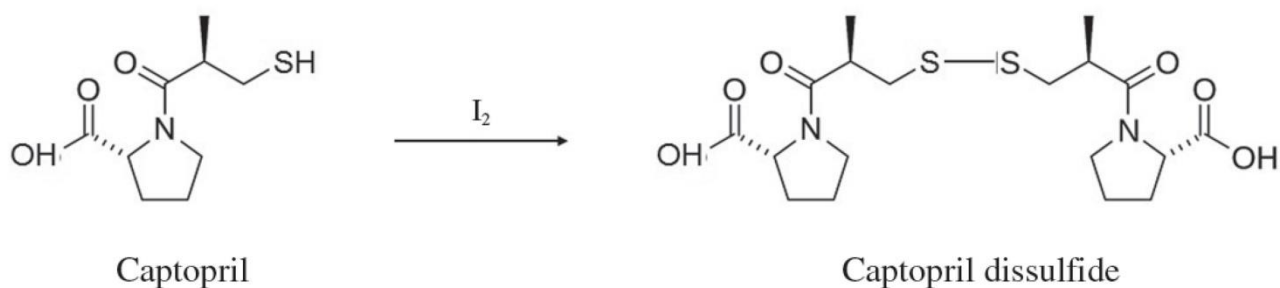
**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, метиленхлориді та метанолі.

### Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-спектр.
2. ТШХ, за знебарвленням розчину йоду.

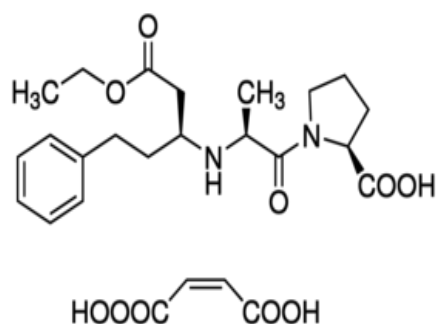
### Кількісне визначення.

Метод йодометричного титрування з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності:



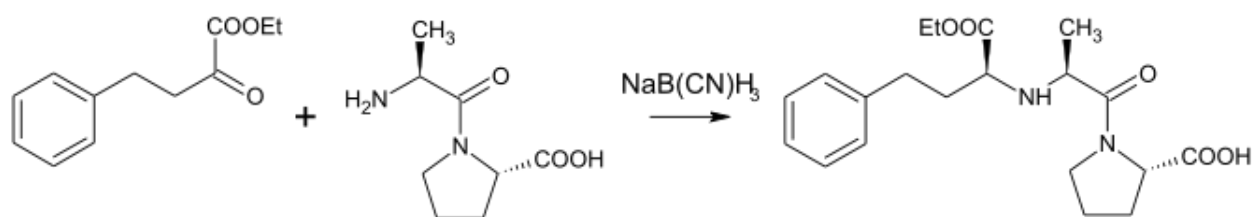
**Застосування.** Лікування всіх форм артеріальної гіпертензії, застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда і для запобігання ниркової недостатності у пацієнтів з діабетичною нефропатією або іншими хронічними захворюваннями нирок (при наявності або при відсутності гіпертензії).

### Еналаприлу малеат



**Механізм дії.** Після перорального прийому препарат швидко абсорбується та трансформується (шляхом гідролізу) в активний метаболіт – еналаприлат, який має властивості високоспецифічного інгібітору АПФ. Еналаприлат гальмує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II та розпад брадикініну.

### Синтез.

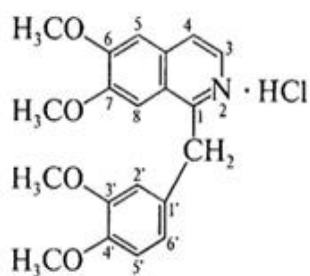


**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, розчинний у метанолі та етанолі.

**Застосування.** Лікування артеріальної гіпертензії, серцевій недостатності, профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка.

### Спазмолітичні засоби

#### Папаверину гідрохлорид



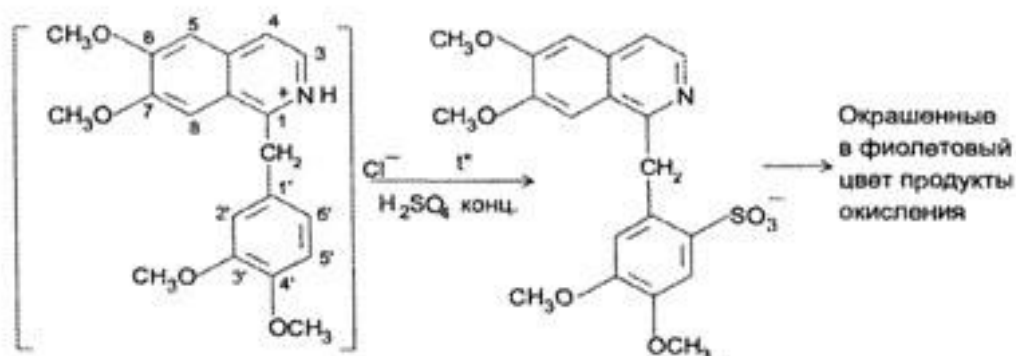
6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-  
ізохіноліну гідрохлорид

**Механізм дії.** Пригнічення ферменту фосфодіестерази, що сприяє внутрішньоклітинному накопиченню циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату, і, як наслідок, призводить до порушення скоротливості гладких м'язів та їхнього розслаблення при спастичних станах.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гігроскопічний, ледь гіркого смаку, помірно розчинний у воді, розчинний у хлороформі, малорозчинний в етанолі, нерозчинний в ефірі.

#### Ідентифікація.

1. УФ-спектр, т. пл. основи після осадження  $\text{NH}_4\text{OH}$ .
2. Реакція на хлориди:  $\text{Cl}^- + \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$ .
3. +  $\text{HNO}_3$  (конц.)  $\rightarrow$  жовте забарвлення, при нагріванні  $\rightarrow$  оранжеве (в у фарфорової чашці).
4. Реакція з  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) при нагріванні  $\rightarrow$  фіолетове забарвлення:



#### Кількісне визначення.

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс,  
фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

1. Алкаліметрія у суміші спирту і 0,01 М розчину НСІ з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування,  $s = 1$ .

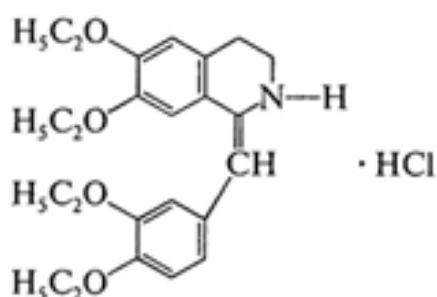
2. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності ртуті (II) ацетату,  $s = 1$ .

3. Спектрофотометрія (в лікарських формах).

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Спазмолітичний засіб. Спазми периферичних судин, судин головного мозку; ендартеріт, спазми гладких м'язів органів черевної порожнини, бронхів; премедикація (як допоміжна речовина).

### Дротаверину гідрохлорид (НО-ШПА)

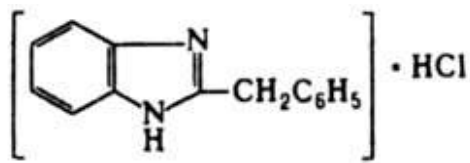


1-(3',4'-Діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

**Механізм дії.** Дротаверину гідрохлорид за хімічною будовою і фармакологічною дією близький до папаверину, однак має сильнішу і тривалішу спазмолітичну активність.

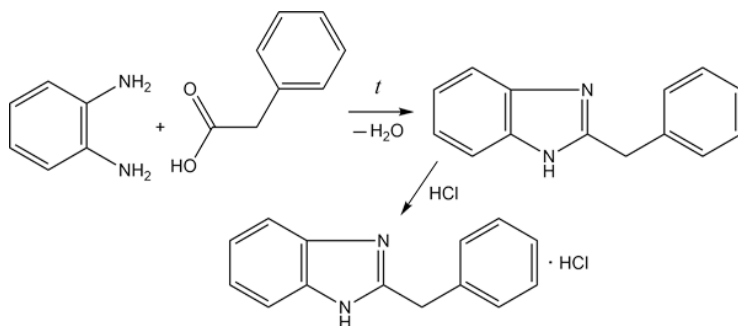
**Застосування.** Спазмолітичний засіб. Дія дротаверину є сильнішою за дію папаверину, абсорбція швидша та повніша, він менше зв'язується з білками плазми крові. Перевагою дротаверину є також те, що на відміну від папаверину, після його парентерального введення не спостерігається такого побічного ефекту, як стимуляція дихання.

### Бендазол



**Механізм дії.** Знижує вміст вільного кальцію в гладких м'язах, викликаючи їх розслаблення; підвищує синтез нуклеїнових кислот і білків, стимулює імунну систему (сприяє утворенню антитіл, фагоцитозу, синтезу інтерферону). Активує міжнейронні контакти в спинному мозку.

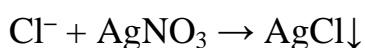
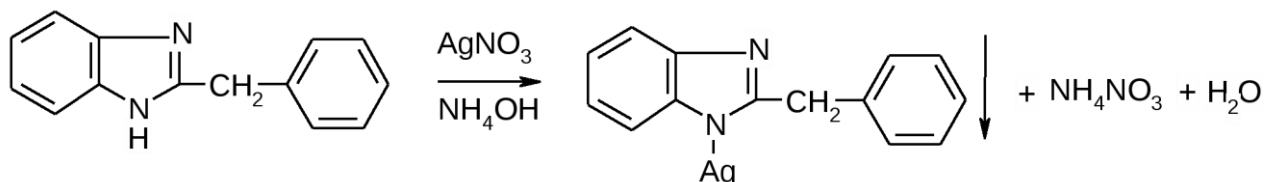
### Синтез.



**Властивості.** Білий, іноді з ледь сіруватим чи жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гірко-солоний на смак. Гігроскопічний. На відміну від інших гідрохлоридів важко розчинний у воді, легко розчинний у спирті і важко розчинний у хлороформі, мало розчинний в ацетоні, практично не розчинний у ефірі.

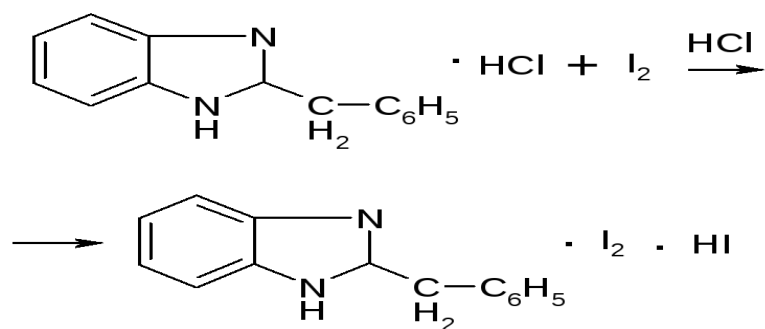
### Ідентифікація.

1. УФ-спектр.
2. Після осадження основи амоніаком у фільтрати визначають хлориди:

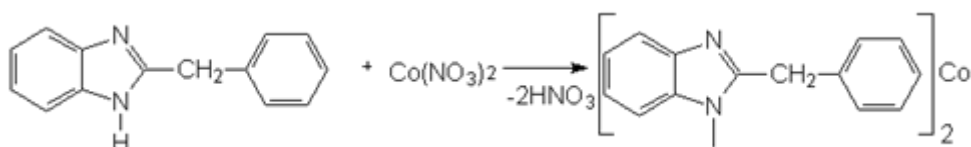


3. Наявність гетероциклічних атомів азоту – реакція с I<sub>2</sub> в кислому середовищі → осад червонувато-сріблястого кольору (≤ 25 °C):



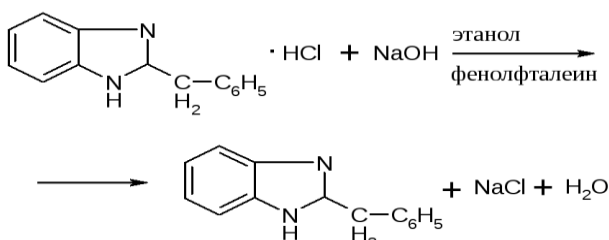


4. Реакція зі спиртовим розчином  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \rightarrow$  блакитне забарвлення:



### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності ртуті (II) ацетату,  $s = 1$ .
2. Тіоціанатометрія за замісником,  $s = 1$ .
3. Аргентометрія, пряме титрування в присутності ацетону та розчину  $\text{CH}_3\text{COONa}$ , індикатор – калію хромат,  $s = 1/2$ .
4. Алкаліметрія за зв'язаною кислотою  $\text{HCl}$ ,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У тарі, яка вберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Спазмолітичний засіб, при спазмах кровоносних судин (загострення гіпертонічної хвороби, гіпертонічні кризи) і гладких м'язів внутрішніх органів (спазми пілоруса шлунка, кишечника); при лікуванні нервових захворювань (головним чином, залишкових явищ поліомієліту, периферичного паралічу лицьового нерва, поліневриту).

**Діуретики** – препарати, що збільшують утворення сечі (діурез). Діуретики діляться на *гідруретіки* (викликають переважно водний діурез) і *салуретики*.

*Салуретики* – збільшують виділення солей натрію і калію і за рахунок цього підвищують діурез. Діуретики, що виводять переважно натрій і зберігають в організмі калій, часто виділяють в окрему групу і називають *калійзберігаючі діуретики*.

За здатністю гальмувати реабсорбцію  $\text{Na}^+$  в ниркових каналцях (отже і за силою дії) діуретики поділяють на такі групи:

- сильні (гальмують реабсорбцію на 10-20 %) – фуросемід, кислота етакринова, маніт;
- середньої сили дії (гальмують реабсорбцію на 5-8 %) – дихлотіазид;
- слабкі діуретики (гальмують реабсорбцію не більше як на 3-5 %) – спіронолактон, тріамтерен.

### **Класифікація за механізмом дії**

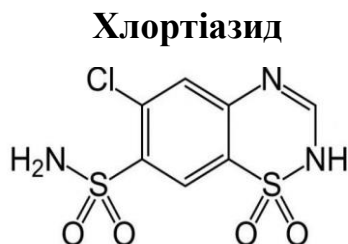
1. **Петлеві.** Пригнічують транспорт іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  і  $\text{Cl}^-$  через апікальну мембрану епітеліальних клітин в товстому сегменті висхідного відділу петлі Генле.
2. **Тіазидні.** Пригнічують транспорт іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  через апікальну мембрану в дистальному звивистому каналці.
3. **Калійзберігаючі.** Впливає на дистальні ниркові каналці, в яких або знижує секрецію калію, або виявляється антагоністом альдостерону.
4. **Осмотичні.** Підвищує осмотичний тиск крові, що сприяє переходу рідини із тканинного сектора (інтерстиціального) у просвіт судин підвищується осмотичний тиск крові, змінюється гормональна регуляція сечовиділення ( $\downarrow$  рівень альдостерона та вазопресина) посилюється клубочкова фільтрація і одночасно пригнічується реабсорбція води, посилюється діурез.

5. **Комбіновані.** Комбіновані сечогінні препарати одночасно мають діуретичну дію і знижують артеріальний тиск. Основним плюсом даних

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс,  
фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

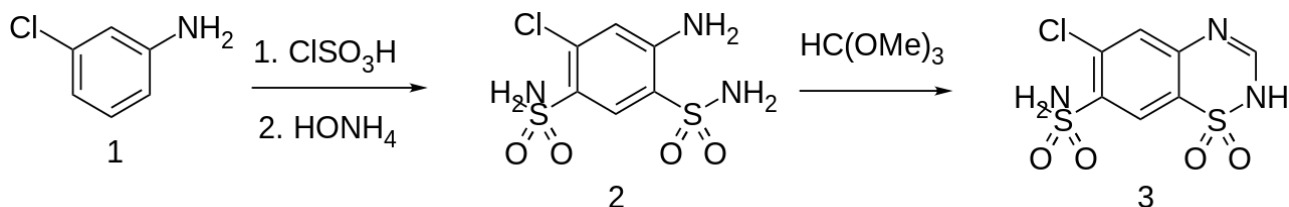
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

препаратів є те, що ефект настає через 1-3 години після прийому і триває від 6 до 9 годин.



**Механізм дії.** Підвищення діурезу шляхом блокування реабсорбції іонів натрію та хлору на початку ниркових каналців. Цим вони підвищують екскрецію натрію та хлориду і, отже, води. Екскреція інших електролітів, а саме калію та магнію також зростає.

**Синтез.**



**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок, дуже малорозчинний у воді, помірно розчинний в ацетоні, малорозчинний у спирті, розчиняється в розведених розчинах лугів.

**Ідентифікація.**

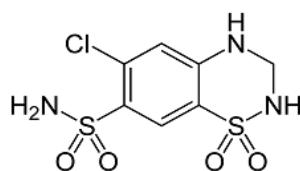
1. ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.
2. За виділенням амоніаку при нагріванні з кристалічним NaOH (посиніння червоного лакмусового паперу) та виділенням сірководню при підкисленні (почорніння свинцево-ацетатного паперу).

**Кількісне визначення.** Метод алкаліметрії в спирті, нейтралізованому за фенолфталеїном; індикатор – фенолфталеїн.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

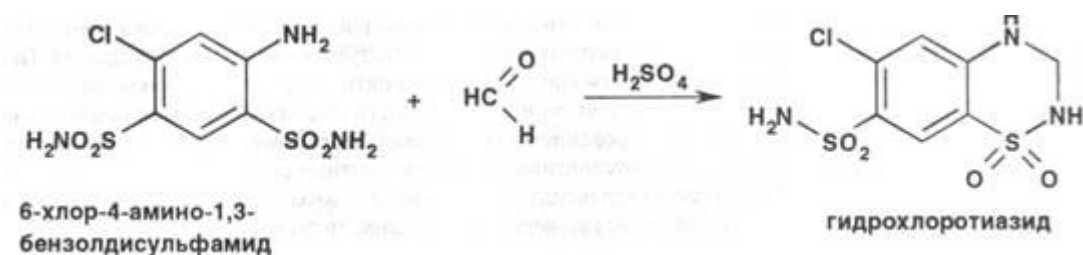
**Застосування.** Діуретичний засіб з гіпотензивним ефектом.

### Гідрохлортіазид



**Механізм дії.** Підвищення діурезу шляхом блокування реабсорбції іонів натрію та хлору на початку ниркових каналців. 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.

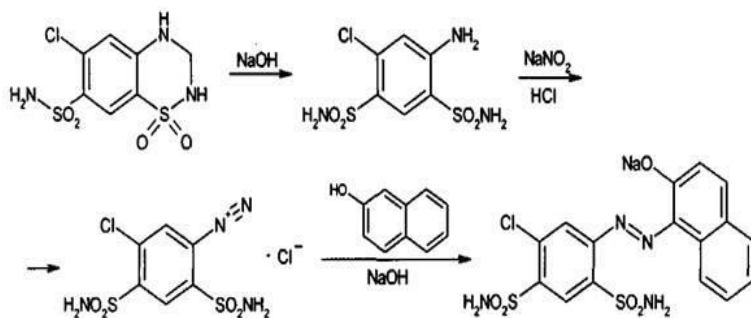
### Синтез



**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок без запаху. Дуже важко розчинний у воді, розчинний в ацетоні, помірно розчинний у спирті. Розчиняється в розведених розчинах лугів.

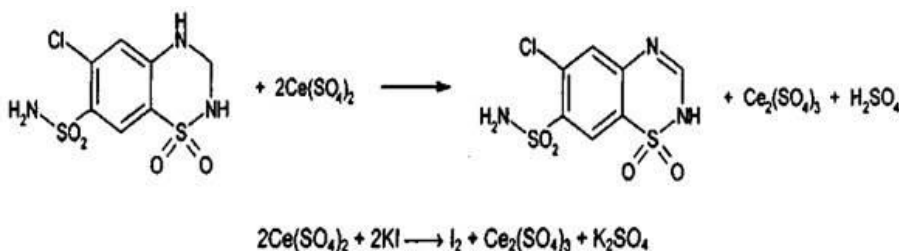
### Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-, УФ-спектр.
2. Після кислотного гідролізу субстанції формальдегід, який виділяється, визначають реакцією із хромотроповою кислотою за утворенням фіолетового забарвлення.
3. Атом сірки визначають після мінералізації до сульфатів дією  $\text{HNO}_3$  (конц.):  
 $\text{SO}_4^{2-} + \text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{BaSO}_4 \downarrow$
4. Субстанція під дією  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) набуває пурпурового забарвлення.
5. Після лужного гідролізу  $\rightarrow$  реакція на первинні ароматичні аміни:



### Кількісне визначення.

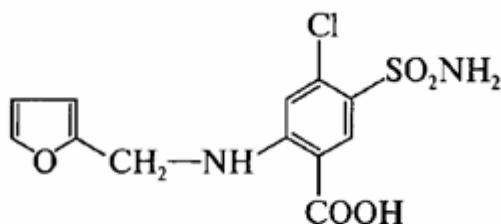
1. Алкаліметрії в неводному середовищі, титрант –  $[(C_4H_9)_4N]OH$ , середовище – ДМСО, потенціометрично, або титрант  $CH_3ONa$ , середовище – 1-бутиламін, індикатор – розчин азофіолетового в бензолі.
2. Цериметрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ :



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

**Застосування.** Діуретичний засіб з гіпотензивним ефектом

### Фуросемід



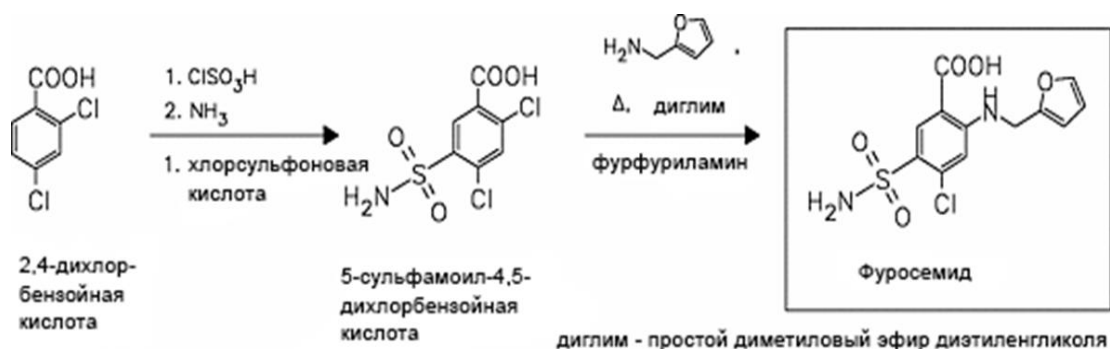
4-Хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамойлантранілова кислота

**Механізм дії.** Пов'язаний з блокадою реабсорбції іонів натрію та хлору у висхідному відділі петлі Генле; впливає і на звивисті каналці. Препарат спричиняє виражену діуретичну, натрійуретичну, хлоруретичну дії. Збільшує також виведення калію, кальцію, магнію.

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

## Синтез.



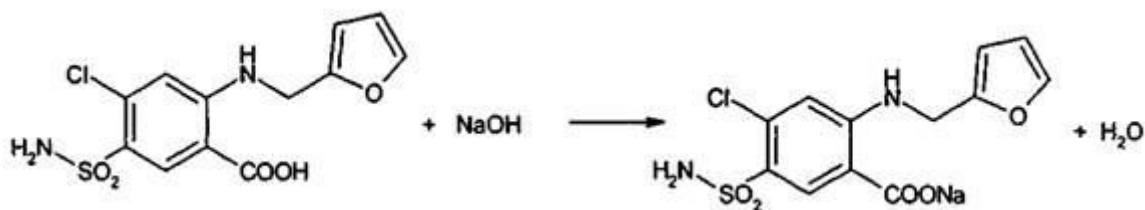
**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в ацетоні, помірно розчинний в етанолі, малорозчинний в ефірі.

## Ідентифікація.

1. ІЧ-, УФ-спектр.
2. Реакція діазотування з наступним азосполученням з нафтилендіаміну гідрохлоридом – фіолетово-червоне забарвлення.

## Кількісне визначення.

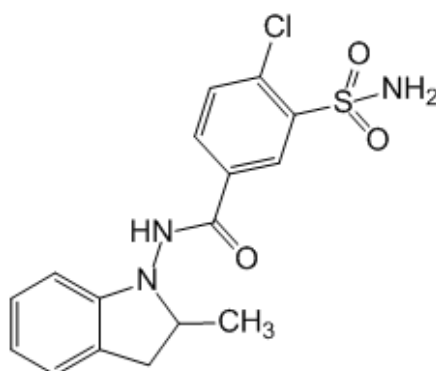
Алкаліметрії в неводному середовищі (ДМФА), індикатор –бромтимоловий синій:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Петльовий діуретик, при хронічній серцевій недостатності, набряку легенів, мозку, гіпертонічної хвороби, хронічній нирковій недостатності, проведенні форсованого діурезу.

## Індапамід



**Механізм дії.** Пов'язаний з блокадою реабсорбції іонів натрію, хлору і води у проксимальних і дистальних каналцях, а також у ділянці висхідного відділу петлі Генле. Антигіпертензивна дія не змінюється і добре зберігається при порушенні функції нирок.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, малорозчинний в ефірі.

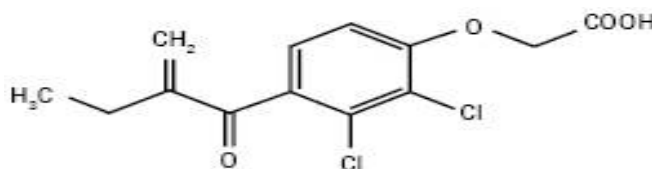
**Ідентифікація.**

ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.

**Кількісне визначення.** За питомим коефіцієнтом світлопоглинання при  $\lambda_{\text{max}} = 241$  нм в етанолі.

**Застосування.** Діуретичний і гіпотензивний засіб.

#### Кислота етакринова



**Механізм дії.** 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.

**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок, дуже малорозчинний у воді, легкокорозчинний у спирті та ефірі, розчинний у розчині амоніаку, лугів та карбонатів.

## Ідентифікація.

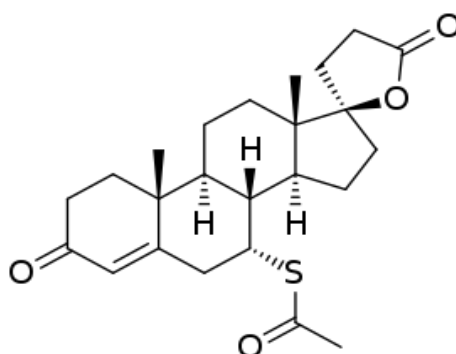
1. ІЧ-, УФ-спектр.
2. За реакцією флуоресценції при  $\lambda = 254$  нм після нагрівання в присутності гідроксиламіну гідрохлориду, спиртового розчину калію гідроксиду та води.
3. За реакцією з розчином натрієвої солі кислоти хромотропової після нагрівання субстанції з розчином натрію гідроксиду (фіолетовий ауриновий барвник).
4. Проба Бейльштейна на галоген (синьо-зелене забарвлення полум'я).

**Кількісне визначення.** Метод алкаліметрії в суміші метанолу та води з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

**Застосування.** Сильний діуретичний засіб. набряковий синдром різного генезу, зокрема, при хронічній серцевій недостатності ІІБ–ІІІ стадії, нефротичному синдромі, синдромі портальної гіпертензії. При неефективності інших діуретичних препаратів.

## Антагоністи альдостерону (калійзберігаючі)

### Спіронолактон



**Механізм дії.** Конкурентне пригнічення ефекту альдостерону.

**Властивості.** Жовтувато-білий або світлий жовтувато-коричневий порошок, без запаху або з легким характерним запахом. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний в ефірі, розчинний у спирті, легко розчинний у хлороформі.



### Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.
2. При струшуванні з  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) – поява жовто-гарячого забарвлення розчину з жовто-зеленою флуоресценцією.
3. Характерна реакція на сульфід-іони.

### Кількісне визначення.

Спектрофотометрично 0,1 М розчину субстанції в метанолі,  $\lambda \sim 238$  нм.

**Зберігання.** У щільно закупореної тарі, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Калійзберігаючий діуретик.

## Осмотичні діуретики

### Калію ацетат



**Механізм дії.** Зменшує реабсорбцію іона натрію, а кількість води, що досягає дистальних каналців, збільшується.

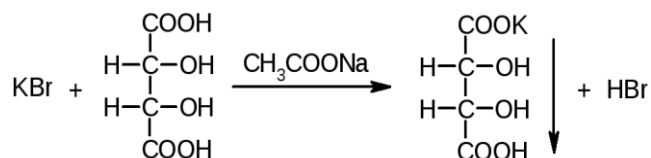
### Синтез.



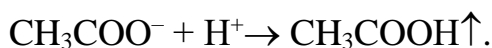
**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Розпливається на повітрі. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у 96 % спирті.

### Ідентифікація.

1. Реакція на калій:

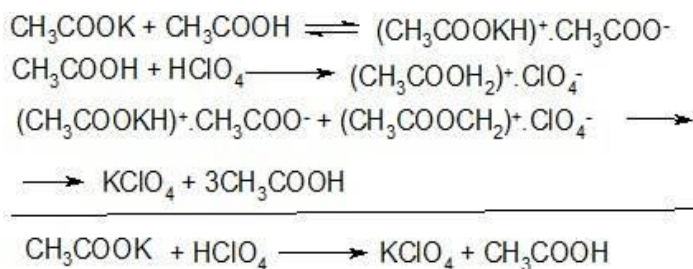


2. Реакція на ацетат-іон з сульфатною кислотою:

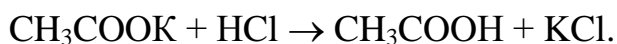


### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, індикатор – нафтолбензеїн,  $s = 1$ :



2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор – тропеолін-00,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупореної тарі, яка захищає від дії вологи.

**Застосування.** Діуретичний засіб при набряках, пов'язаних з порушенням кровообігу.

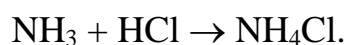
### Діуретики – похідні ксантину

#### Амонію хлорид



**Механізм дії.** У крові утворює іони амонію, іони водню та хлору, внаслідок чого виникає зсув кислото-лужного стану в бік ацидозу. Стимулює залози слизових оболонок респіраторних шляхів, що полегшує відхаркування бронхіального секрету. У невеликій кількості підвищується виділення іонів калію, але самостійного значення як діуретик він не має.

**Синтез.**

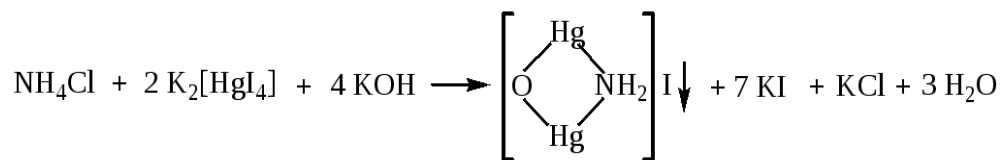


**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді.

**Ідентифікація.**

1. Реакції на катіоні амонію:

- $\text{NH}_4^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{NH}_3 \uparrow + \text{H}_2\text{O}.$
- Реакція з реактивом Несслера – жовтий осад:



2. Реакція на хлориди:  $\text{AgNO}_3 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$ .

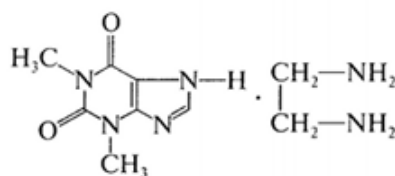
### Кількісне визначення.

Метод алкаліметрії за замісником. До субстанції додають розчин формальдегіду, а утворену кислоту хлористоводневу титрують розчином натрію гідроксиду (індикатор – фенолфталеїн).

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Разом із сечогінними засобами, які викликають алкалоз, а також як відхаркувальний препарат при пневмонії, бронхіті тощо.

### Амінофілін



Теофілін з 1,2-етилендіаміном

**Механізм дії.** Зумовлений здатністю амінофіліну блокувати аденозинові рецептори, неселективно інгібувати фермент фосфодіестеразу і підвищувати тим самим концентрацію циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату (цАМФ) у тканинах, пригнічувати транспорт іонів кальцію через «повільні» канали клітинних мембран і зменшувати його вихід із внутрішньоклітинних депо.

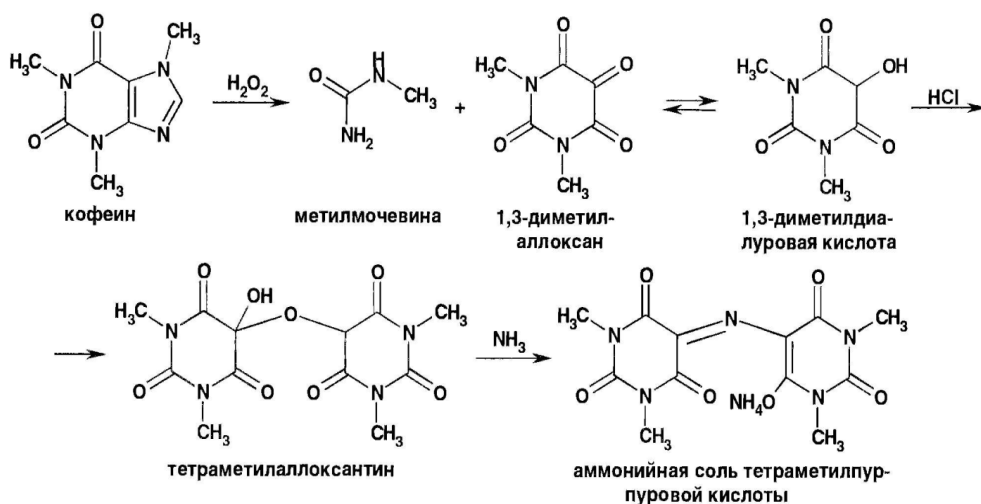
**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким аміачним запахом. На повітрі поглинає вуглекислий газ, при цьому зменшується його розчинність. Розчинний у воді, водні розчини мають лужну реакцію.

### Ідентифікація.

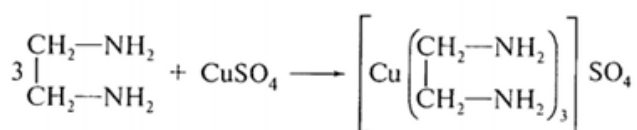
1. Мурексидна проба – пурпурно-червоне забарвлення:

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

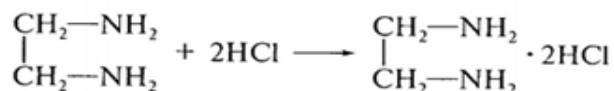


2. Етилендіамін +  $CuSO_4 \rightarrow$  яскраво-фіолетове забарвлення:



### Кількісне визначення.

1. Етилендіамін визначають ацидометрично, індикатор—метиловий оранжевий,  $s=1/2$ :



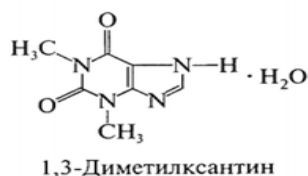
2. Амінофілін визначають методом алкаліметрії за замісником після висушування наважки в сушильній шафі при  $125-130^\circ C$  до зникнення запаху амінів,  $s = 1$ .

3. Вміст безводного теофіліну в амінофіліні має бути  $80-85\%$ , в амінофіліні для ін'єкцій –  $75-82\%$ .

**Зберігання.** У добре закупореної заповненої доверху тарі, оберігаючи від дії світла і вологи.

**Застосування.** Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб.

## Теофілін



**Механізм дії.** Зумовлений блокуванням аденозинових рецепторів, пригніченням фосфодіестераз, підвищенням вмісту внутрішньоклітинного цАМФ, зниженням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію.

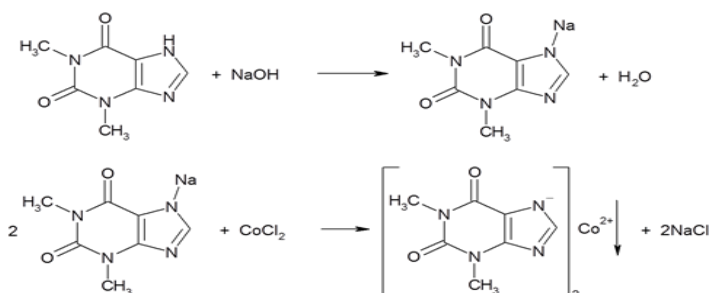
**Властивості.** Білий кристалічний порошок, без запаху, малорозчинний у холодній воді, етанолі, ефірі, хлороформі, розчинний у гарячій воді і гарячому етанолі, у розчинах кислот і лугів.

**Ідентифікація.**

Групова реакція – мурексидна проба.

**Специфічні реакції.**

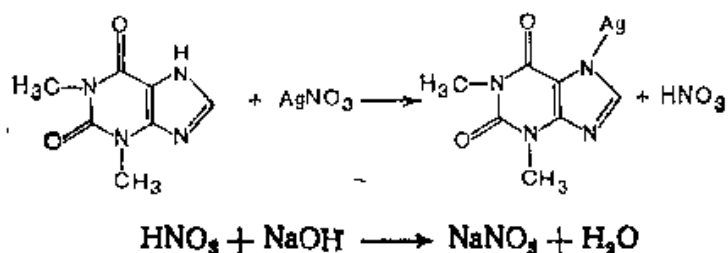
1. Реакція Na-солі теofilіну з розчином  $\text{CoCl}_2$  – білий з рожевим відтінком осад:



2. З лужним розчином натрію нітропрусиду  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$  – зелене забарвлення, зникає при додаванні надлишку кислоти:

**Кількісне визначення.**

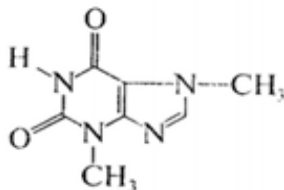
Алкаліметрія за замісником,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, оберігають від дії світла.

**Застосування.** Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб.

### Теобромін



3,7-Диметилксантин

**Механізм дії.** Зумовлений блокуванням аденозинових рецепторів, пригніченням фосфодіестераз, підвищенням вмісту внутрішньоклітинного цАМФ, зниженням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію.

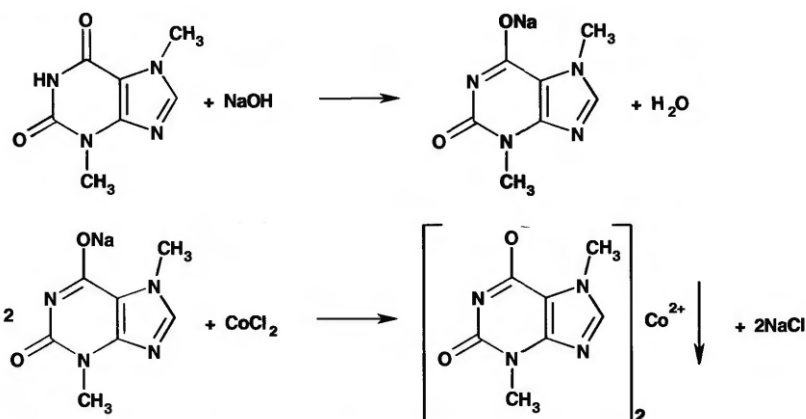
**Властивості.** Білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді, етанолі, ефірі, хлороформі, мало розчинний у гарячій воді, легко розчинний у розчинах кислот і лугів.

### Ідентифікація.

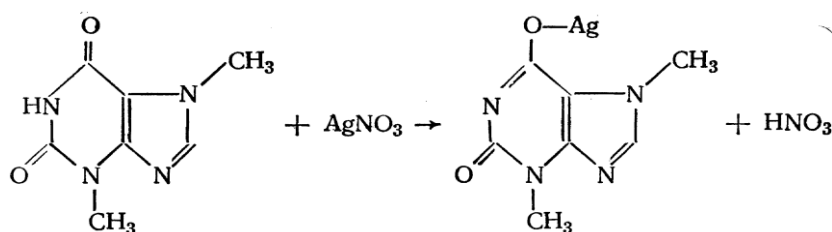
Групова реакція – мурексидна проба.

### Специфічні реакції.

1. Реакція Na-солі теоброміну з розчином  $\text{CoCl}_2$  – інтенсивне фіолетове забарвлення, яке швидко зникає і утворюється осад сірувато-блакитного кольору:

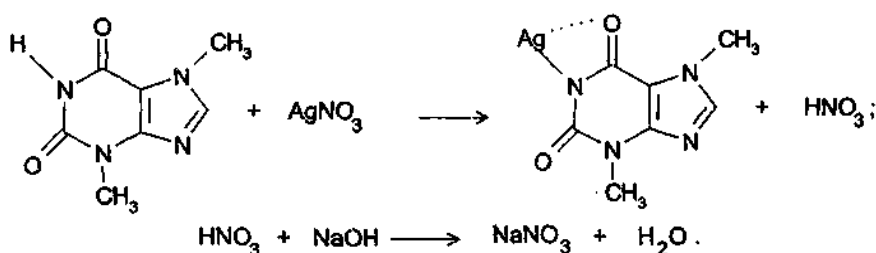


2. Реакція Na-солі теоброміну з розчином  $\text{AgNO}_3$  – густа желатиноподібна маса (Ag-сіль), яка розріджується при нагріванні до  $80\text{ }^\circ\text{C}$  і знову застигає при охолодженні.



### Кількісне визначення.

Алкаліметрія за замісником,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб.

### Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- ✓ комп'ютерна презентація;
- ✓ ілюстративні матеріали;
- ✓ приклади розв'язування типових задач чи виконання типових завдань;
- ✓ мультимедійний проектор.

### Питання для самоконтролю:

1. Антагоністи кальцію
2. Антиоксиданти
3. Антигіпертензивні (гіпотензивні) засоби
4. Спазмолітичні засоби
5. Класифікація діуретиків

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

6. Фармацевтичний аналіз Хлортіазиду, Гідрохлортіазиду
7. Фармацевтичний аналіз Фуросеміду, Індапаміду, Кислоти етакринової,
8. Фармацевтичний аналіз Спіронолактону, Калію ацетату, Амонію хлориду
9. Фармацевтичний аналіз Амінофіліну, Теофіліну, Теоброміну

### **Список використаних джерел:**

#### **Основна:**

1. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.5.
4. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П.О.Безуглого. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2017. - 456 с.
5. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
6. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.
7. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) Г.П. Ніжник. — 2-е вид., випр. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2015. – 352с.
8. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навчальний посібник / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О.



Глушаченко. — 3-є видання – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2019. – 152 с.

9. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 194с.

10. 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.

11. Фармацевтична хімія. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Лікарські засоби неорганічної природи: лабораторно-практичні заняття. Навчальний посібник / Л.Г. Мішина. – Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К»», 2010. – 384 с.

12. Аналітична хімія та інструментальні методи аналізу / А.І.Габ, Д.Б. Шахнін, В.В. Малишев -Університет "Україна", 2018- 396 с.

#### **Електронні інформаційні ресурси:**

1. Спеціалізоване медичне інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних та фармацевтичних вузів. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.morion.ua>.

2. Всесвітня організація охорони здоров'я. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int>.

3. Фармацевтична енциклопедія. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>.

4. Офіційний сайт Міжнародної організації зі стандартизації <http://www.iso.org/iso/home.html>

5. Compendium online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/bad/>

6. Пошукова база Medline [Електронний ресурс]. – Режим доступу: National Library of Medicine <https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>

### **Лекція № 3**

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

*стор. 65*

**Тема: Антибіотики гетероциклічної структури. Інгібітори б-лактамаз. Сульфаніламід. Похідні 8-оксихіноліну, хіноксаліну і нітрофурану. Приклади “таргетних” (спрямованих на мішень) протиракових лікарських засобів (препарати різних хімічних груп).**

**Актуальність теми:** Фармацевтична хімія - наука, що вивчає способи одержання, структуру, фізичні і хімічні властивості лікарських засобів; взаємозв'язок між їхньою хімічною структурою і дією на організм; методи контролю якості ліків і зміни, що відбуваються при їх збереженні, а також застосування їх у медицині. Тому є актуальним вирішення задач, що стоять перед фармацевтичною хімією за допомогою фізичних, хімічних і фізико-хімічних методів, які використовуються як для синтезу, так і для аналізу лікарських засобів.

**Мета:** формування у студентів знань про особливості зберігання лікарських засобів, що впливають на аферентну нервову систему, а також характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, методи отримання, методи аналізу, застосування в медицині. В результаті лекції студенти повинні засвоїти властивості, методи аналізу лікарських засобів, що відносяться до антибіотиків.

**Основні поняття:** фармацевтична хімія, якісний аналіз, кількісний аналіз, Державна Фармакопея України, фізико-хімічні методи аналізу, домішки, експрес-аналіз.

### **План і організаційна структура лекції:**

#### 1. Підготовчий етап

1.1. Визначення навчальних цілей.

1.2. Забезпечення позитивної мотивації.

#### 2. Основний етап

Викладення лекційного матеріалу

#### План:

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

- Класифікація антибіотиків
- Тетрацикліни
- Хлорамфеніколи
- Пеніциліни
- Цефалоспорини
- Карбопенеми
- Антибіотики-аміноглікозиди
- Антибіотики-макроліди
- Лінкозаміди
- Полієнові антибіотикиглікозидоподібної структури
- Антибіотики-анзаміцини
- Протипухлинні антибіотики
- Класифікація протимікробних лікарських засобів
- Похідні аміду сульфанілової кислоти
- Похідні нафтирідину та хінолонкарбонових кислот
- Фторхінолони
- Похідні 8-гідроксихіноліну
- Похідні нітрофурану
- Лікарські засоби для лікування онкологічних захворювань

### 3. Заключний етап

3.1. Резюме лекції, загальні висновки.

3.2. Відповіді лектора на можливі питання

3.3. Завдання для саопідготовки студента.

### **Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):**

**Антибіотики** (грец. *anti* проти + *bios* – життя) – продукти життєдіяльності (або їхні синтетичні аналоги і гомологи) живих клітин (бактеріальних, грибкових, рослинного і тваринного походження), які вибірково пригнічують функціонування інших клітин – мікроорганізмів, пухлин і т.п.

Ця група включає сотні препаратів різної хімічної структури, що вирізняються спектром і механізмом дії, побічними ефектами і показаннями до застосування. Термін «Антибіотики» запропонував З.А. Ваксман (1942).

### **Класифікація:**

- природні (пеніциліни, лінкоміцин, ванкоміцин та ін.).
- напівсинтетичні (продукти модифікації природних молекул: амоксицилін, кліндаміцин, цефазолін тощо).

### **Класифікація за механізмом дії:**

- інгібітори синтезу клітинної стінки мікроорганізмів ( $\beta$ -лактами, ванкоміцин);
- Антибіотики, що порушують молекулярну організацію і функцію клітинних мембран (поліміксини, протигрибкові, аміноглікозиди, циклічні ліпопептиди);
- Антибіотики, що пригнічують синтез білка і нуклеїнових кислот – інгібітори синтезу білка на рівні рибосом (хлорамфеніколи, тетрацикліни, макроліди, лінкозаміди, аміноглікозиди, оксазолідинони);
- інгібітори РНК-полімерази (ансомакроліди).

### **Класифікація за хімічною будовою:**

- $\beta$ -лактами (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами);
- аміноглікозиди;
- макроліди (еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин, азитроміцин, спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин);
- хлорамфеніколи;
- тетрацикліни;
- лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин);
- фузидієва кислота;
- ансамакроліди (рифампіцин);
- поліміксини;
- полієни (ністатин, леворин, амфотерицин В) та ін.

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

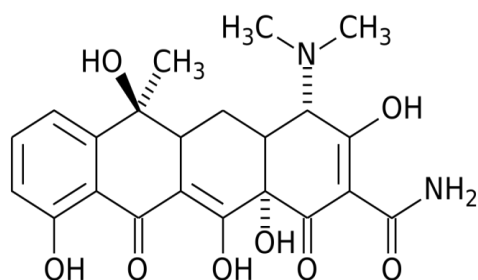
*стор. 68*

## Класифікація за спектром протимікробної дії:

- Антибіотики, що діють переважно на грампозитивні та грамнегативні коки і грампозитивні палички – коринебактерії, кластридії;
- Антибіотики, активні у відношенні грампозитивних і грамнегативних бактерій;
- Антибіотики з переважною активністю у відношенні грамнегативних бактерій;
- протитуберкульозні Антибіотики;
- протигрибкові Антибіотики

### Тетрацикліни

#### Тетрациклін



У медичної практиці застосовується у вигляді основи або гідрохлориду.

**Механізм дії.** Пов'язаний з порушенням синтезу білка у бактеріальній клітині. Потрапляючи у клітину бактерії антибіотик перешкоджає утворенню комплексу транспортної РНК з рибосомою, таким чином синтез білка припиняється.

**Властивості.** Жовтий кристалічний порошок, без запаху, гіркий на смак. Дуже погано розчиняється у воді та спирті. Гігроскопічний.

Стійкий у розчинах слабких кислот, руйнується у розчинах міцних кислот та лугів.

#### Ідентифікація.

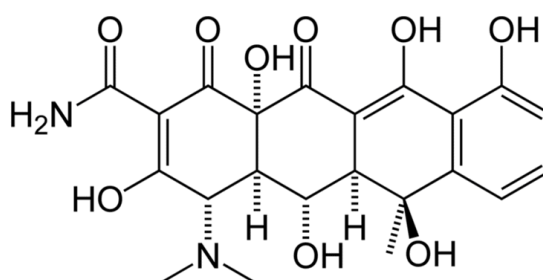
1. ТШХ.
2. При додаванні H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – фіолетове забарвлення, яке при додаванні FeCl<sub>3</sub> стає червоно-коричневим.

**Кількісне визначення.** Метод ВЕРХ.

**Зберігання.** У щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці при кімнатної температури.

**Застосування.** Антибактеріальний (бактеріостатичний) засіб, спектр антимікробної дії широкий. Антимікробна активність препарату виявляється по відношенню до більшості грампозитивних та грамнегативних бактерій, у т.ч. до лептоспир, рикетсій, а також до спірохет та крупних вірусів.

### Окситетрациклін



**Механізм дії.** Пов'язаний з порушенням синтезу білка у бактеріальній клітині.

**Властивості.** Жовтий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі, нерозчинний у хлороформі та ефірі. Гігроскопічний.

**Ідентифікація.**

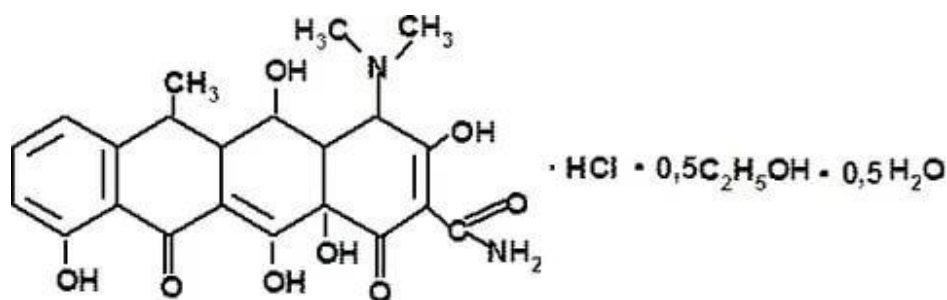
1. ІЧ-спектр, ТШХ.
2. Реакція з  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) – пурпурно-червоне забарвлення.
3. Реакція з  $\text{FeCl}_3$  – коричневе забарвлення.

**Кількісне визначення.** Метод ТШХ.

**Зберігання.** У щільно закупореному контейнері при температури 10-20 °С.

**Застосування.** Антибактеріальний (бактеріостатичний) засіб.

### Доксицикліну гідрохлорид



**Механізм дії.** Пов'язаний з порушенням синтезу білка у бактеріальній клітині.

**Властивості.** Жовтий кристалічний порошок. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді, метанолі, помірно розчинний у 96 % етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація.**

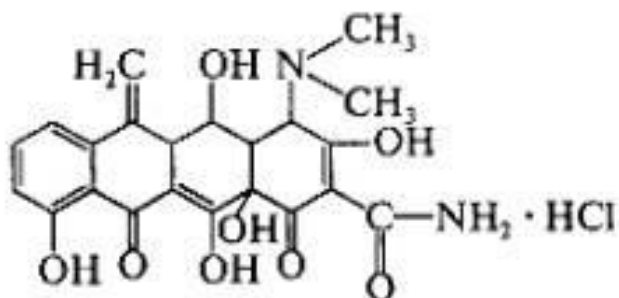
1. ТШХ.
2. Реакція з H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (конц.) – жовте забарвлення.
3. Реакція на хлориди.

**Кількісне визначення.** Метод рідинної хроматографії.

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

**Застосування.** Антибактеріальний (бактеріостатичний) засіб. Високоєфективний при інфекціях верхніх дихальних шляхів (бронхіт, плеврит, пневмонія), має пролонговану дію.

### Метацикліну гідрохлорид



**Механізм дії.** Пов'язаний з порушенням синтезу білка у бактеріальній клітині.

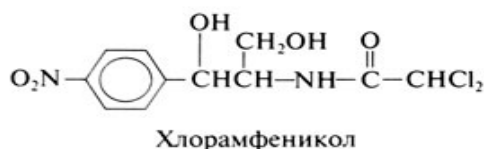
**Властивості.** Жовтий кристалічний порошок, без запаху, гіркий на смак. Повільно розчинний у воді.

**Застосування.** Антибактеріальний (бактеріостатичний) засіб.

Терапія бронхітів, пневмоній, плевритів, дизентерії, коклюшу, ангіни, скарлатини, бруцельозу, туляремії, висипного і поворотного тифів, інфекційних захворювань сечових шляхів, хронічного холециститу, гнійного менінгіту, інфекцій шкіри і м'яких тканин (флегмони, абсцеси, фурункульоз), простатиту, сифілісу, гнійних ускладнень хірургічних операцій та ін.

## Хлорамфеніколи

### Хлорамфенікол



**Механізм дії.** Дія пов'язана з порушенням процесу синтезу білка у мікробній клітині на стадії переносу амінокислот тРНК на рибосоми.

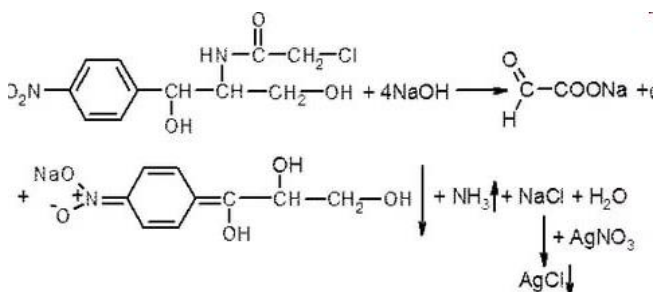
**Синтез.** Отримують з *p*-нітроацетофенону.

**Властивості.** Білі з жовтуватим відтінком кристали без запаху, гірки на смак, малорозчинний у води, легкорозчинний у спирті.

**Ідентифікація.**

1. Т. пл., ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.

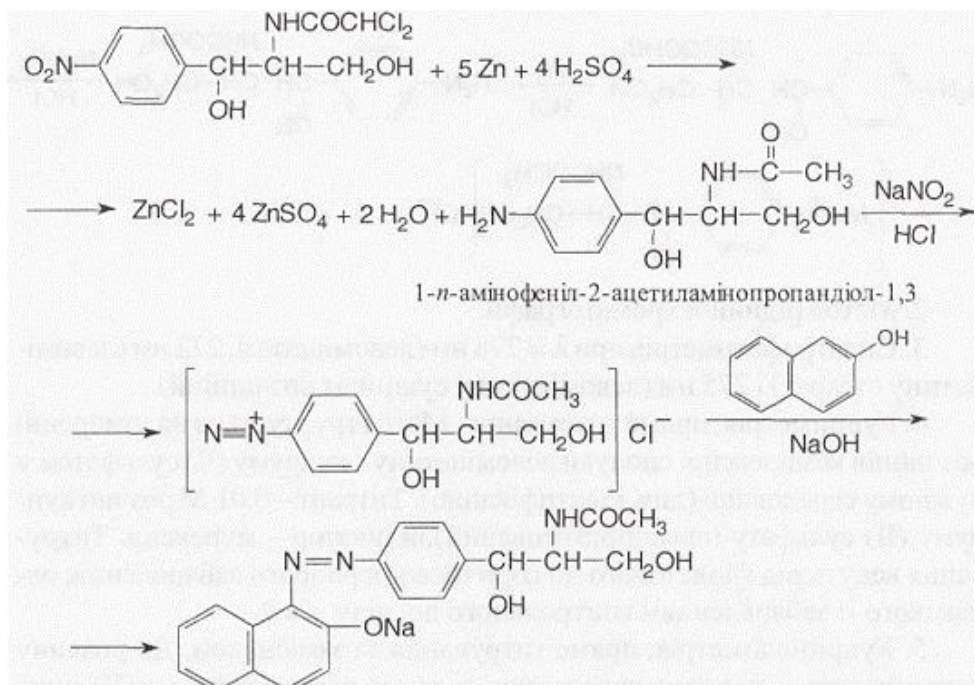
2. Реакція гідролізу:



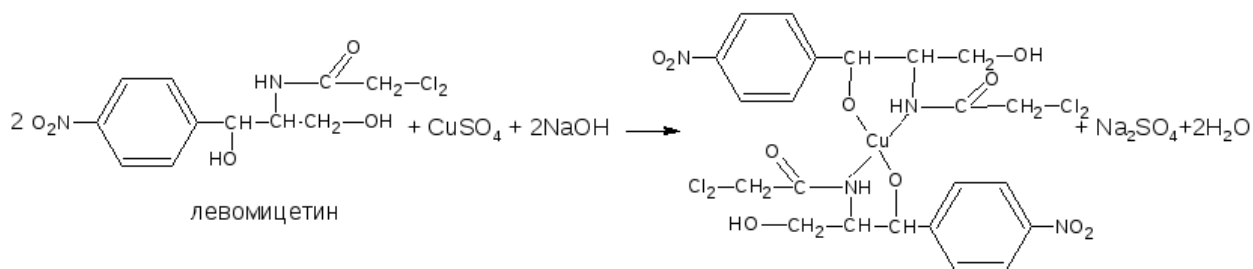


Спочатку виникає жовте забарвлення, що переходить у червоне-оранжеве (утворення ацинітроформи). Підтверджують наявність хлоридів.

3. Реакція утворення азобарвника червоного кольору:

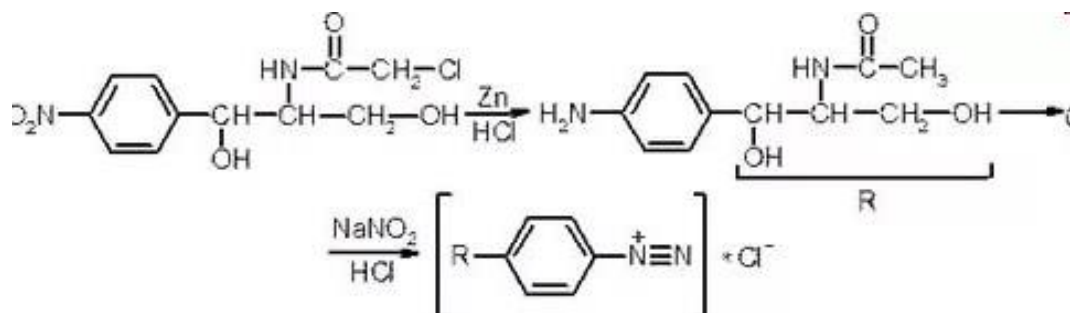


4. В експрес аналізі – реакція з  $\text{CuSO}_4$  у лужному середовищі в присутності *n*-бутанолу:



### Кількісне визначення.

1. Нітриметрія після попереднього відновлення нітрогрупи,  $s = 1$ :



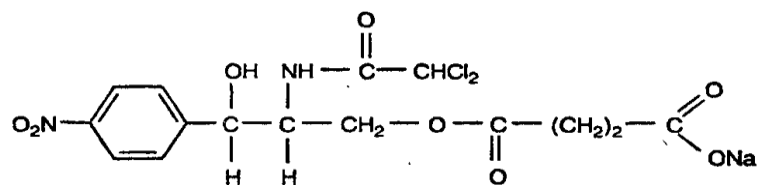
Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

2. Метод рідинної хроматографії.
3. Купрійодометрія, пряме титрування, індикатор – мурексид,  $s = 2$ .
4. Аргентометрія або меркуриметрія,  $s = \frac{1}{2}$ .
5. Фотоколориметрія за утворенням азобарвника після відновлення нітрогрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням.
6. Йодометрія. Метод ґрунтується на окисненні продуктів лужного гідролізу хлорамфеніколу,  $s = 1/3$ .

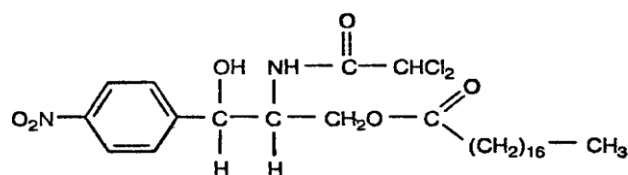
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у склянках із темного скла.

**Застосування.** Антибіотик широкого спектру дії, застосовується для лікування дизентерії, пневмонії, коклюшу, черевного тифу та ін.

#### Хлорамфеніколу сукцинат розчинний (ХАСР)



#### Хлорамфеніколу стеарат (ХАСТ)



**Механізм дії.** Дія пов'язана з порушенням процесу синтезу білка у мікробній клітині.

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

**Застосування.** Хлорамфеніколу стеарат використовують в дитячій практиці – не має гіркового смаку.

**Побічні ефекти.** Хлорамфеніколи порушують функцію кровотворних органів, тому при лікуванні цими препаратами необхідний аналіз крові. Можуть викликати дисбактеріоз.

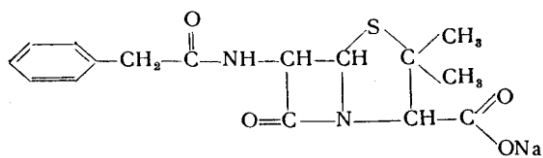
## Пеніциліни

### Бензілпеніциліну натрієва (калієва) сіль

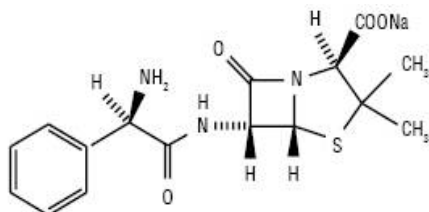
Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання

Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

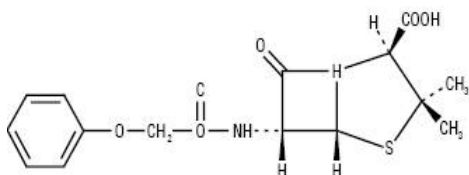
стор. 74



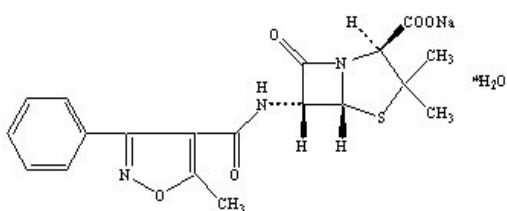
### Ампіциліну натрієва сіль



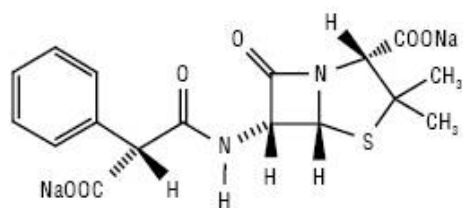
### Феноксиметилпеніцилін



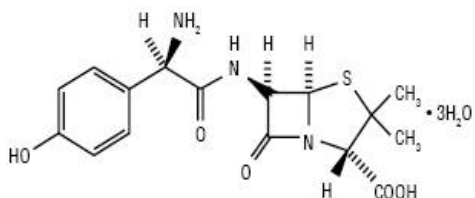
### Оксациліну натрієва сіль



### Карбеніциліну динатрієва сіль

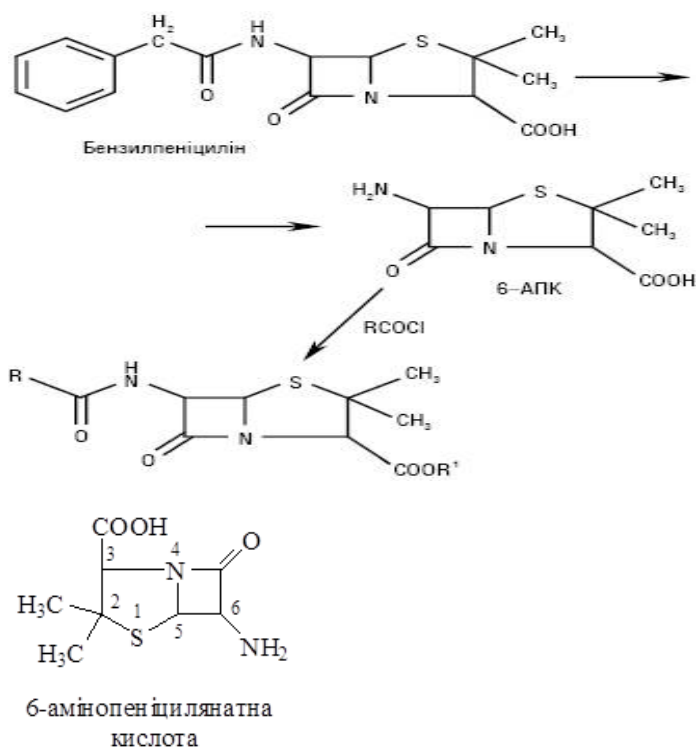


### Амоксициліну тригідрат



**Механізм дії.** Пеніциліни блокують синтез пептидоглікану (біополімеру, який є основним компонентом клітинної стінки бактерій). Всі П. мають бактерицидну дію внаслідок загибелі бактерій.

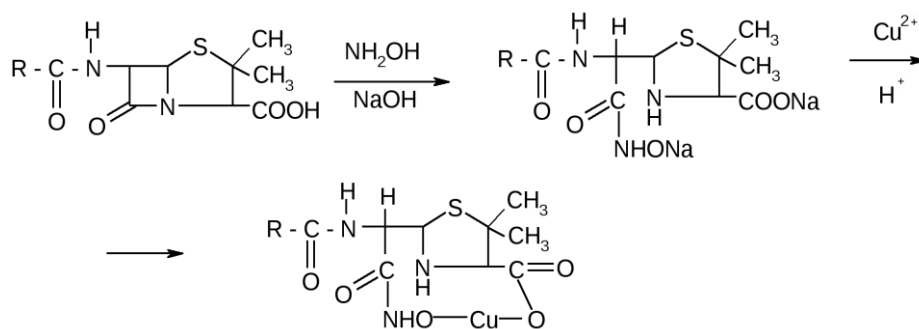
### Синтез.



**Властивості.** Пеніциліни – білі кристалічні речовини з гірким смаком. Натрієві та калієві солі П. легко- або дуже легкорозчинні у воді, важко – в органічних розчинниках, часто гігроскопічні. Вільні кислоти, новокаїнова сіль бензилпеніциліну – малорозчинні у воді і легко – в органічних розчинниках.

### Ідентифікація.

1. ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.
2. Реакція з формальдегідом у присутності  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) – характерне забарвлення
3. Субстанції (солі) дають реакції на  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , новокаїн.
4. Нефармакопейні реакції:



- визначення органічно пов'язаної сірки після перетворення її в сульфід-іон при сплавленні з лугами;
- реакція на алифатичну аміногрупу (ампіцилін, амоксицилін) з нінгідрином – фіолетове забарвлення

#### Кількісне визначення.

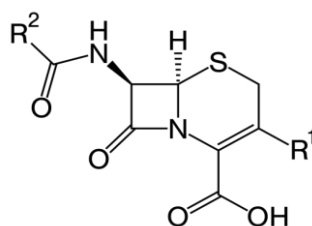
1. Метод рідинної хроматографії.
2. Мікробіологічним методом дифузії в агар.
3. Хімічним методом у два етапи:
  - визначення суми пеніцилінів;
  - визначення вмісту відповідної лікарської речовини.

**Зберігання.** У сухому місці при кімнатній температурі.

**Застосування.** Природні П. впливають на грампозитивні мікроорганізми і використовуються для лікування пневмоній, гонореї, сифілісу, гнійних інфекцій, дифтерії, скарлатині. Їх не можна приймати *per os*, оскільки в кислому середовищі – інактивація (стійкими в кислому середовищі є феноксиметилпеніцилін і напівсинтетичні П.). Природні П. руйнуються під дією пеніцилінази, напівсинтетичні аналоги стійкіші до неї і мають ширший спектр дії.

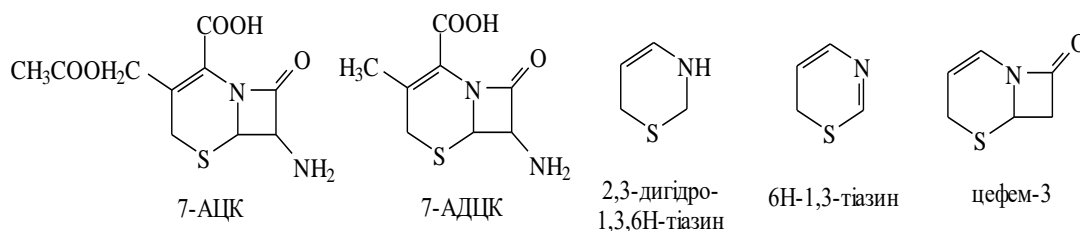
**Побічна дія.** П. можуть викликати шлунково-кишкові розлади. Дуже рідко алергічні – реакції.

## Цефалоспорини



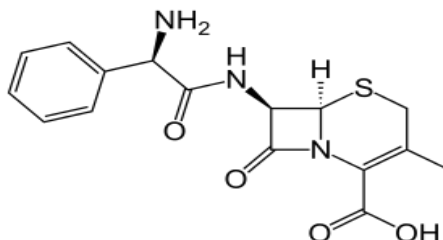
*Цефалоспорини* – бета-лактамні антибіотики, в основі хімічної структури яких лежить 7-аміноцефалоспоринова кислота (7-АЦК).

Уперше виділені в 1948 р. із гриба *Cephalosporium aerotonium*.

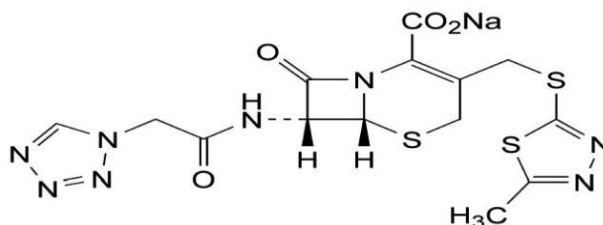


**Механізм дії.** Пов'язаний з ушкодженням клітинної мембрани бактерій, які діляться, що зумовлено специфічним інгібуванням ферментів, які є пеніцилінпоєднувальними білками (ППБ).

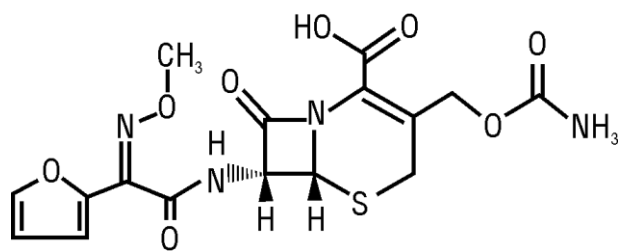
### Цефалексин



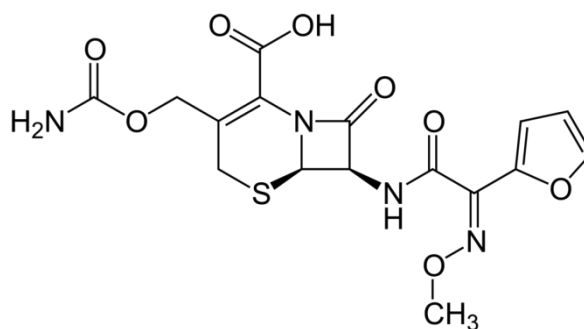
### Цефазоліну натрієва сіль



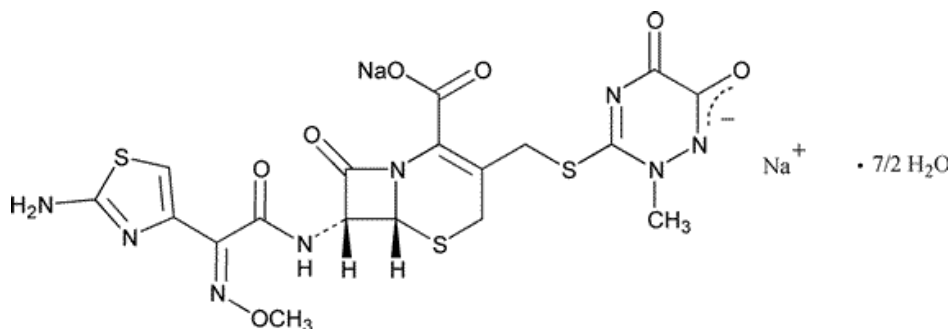
### Цефуроксим



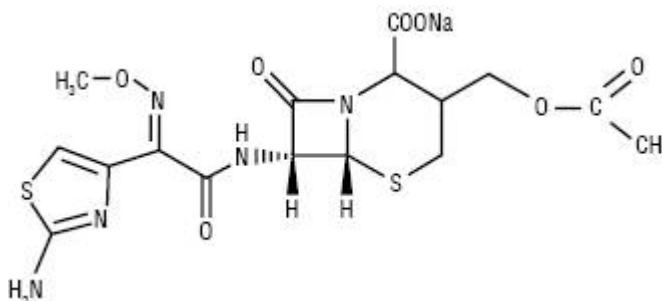
**Цефокситин**



**Цефтриаксону натрієва сіль**

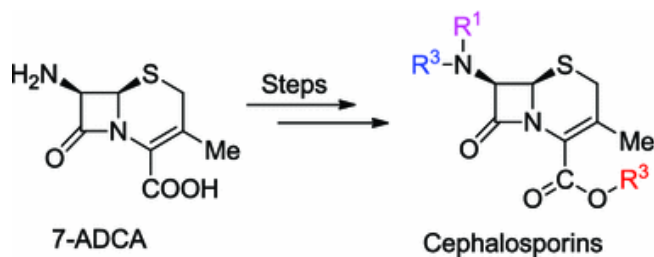


**Цефотаксиму натрієва сіль**



## Синтез.

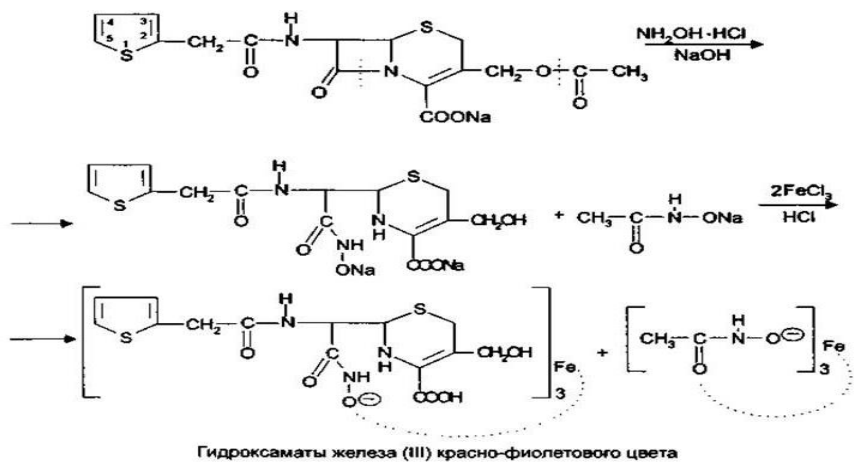
Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс,  
фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»



**Властивості.** Білі, іноді з жовтуватим відтинком порошки. Мало розчинні у води (за винятком  $\text{Na}^+$ -солей), важко розчинні в спирті. Деякі мають характерний запах і чутливі до світла.

### Ідентифікація.

1. ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.
2. Реакція з формальдегідом у присутності  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) – характерне забарвлення.
3.  $\text{Na}^+$ -солі дають відповідні реакції на катіон натрію.
4. Наявність  $\beta$ -лактамного циклу – реакції утворення гідроксаматів  $\text{Cu}$  (II) або  $\text{Fe}$  (III):



### Кількісне визначення.

1. Метод рідинної хроматографії.
2. Хімічні методи (аналогічно пеніцилінам).
3. Біологічні методи.
4. Фізико-хімічні методи (спектрофотометрія, фотоколориметрія).

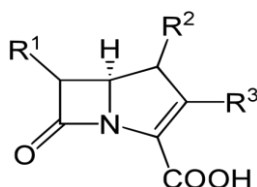
**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.



**Застосування.** Цефалоспорины мають ширший спектр дії, ніж пеніциліни, й меншу токсичність. Відмінність у структури пеніцилінів і Ц. зумовлює стійкість Ц. до стафілококової пеніцилінази і більшу стійкість до дії кислот. Тому Ц. призначають для лікування пеніциліностійких інфекцій. Ц. використовують при гострих і хронічних захворюваннях органів дихання, сечових шляхів, статевих органів; при післяопераційних та інших інфекціях.

### Карбопенеми

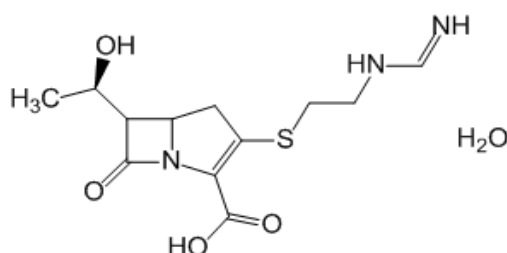
Клас  $\beta$ -лактамних антибіотиків, що мають у своїй структурі  $\beta$ -лактамне кільце, безпосередньо не зв'язане з тiazолідиновим кільцем:



**Механізм дії.** Як і всіх  $\beta$ -лактамних антибіотиків, полягає у порушенні синтезу мікробної клітини у момент мітозу. Але при цьому у Карбопенеми є певні особливості. Карбопенеми значно краще та швидше, ніж інші  $\beta$ -лактамні антибіотики, проникають у мікробну клітину.

Карбопенеми мають широкий спектр терапевтичної дії, добре переносяться, є малотоксичними препаратами. Надзвичайно широкий спектр дії К., невисокий рівень резистентності до них мікроорганізмів дають можливість застосовувати їх у режимі антибактеріальної монотерапії, в тому числі при тяжких інфекціях у відділеннях інтенсивної терапії.

### Іміпенем



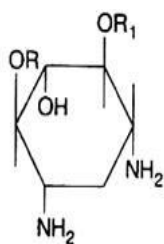
*Імпінем* застосовується у клінічній практиці з 1980 року та був розроблений фармацевтичною компанією Merck Sharp & Dohme, (MSD).

**Властивості.** Порошок від білого або майже білого до світло-жовтого кольору.

**Застосування.** Показаний при тяжких, полірезистентних інфекціях (переважно внутрішньолікарняних) та змішаних інфекціях; у випадках первинної терапії, що передує визначенню збудника; інфекціях кісток і суглобів; інфекціях черевної порожнини та гінекологічних інфекціях, сепсисі та септичному ендокардиті, ускладнених інфекціях сечостатевої системи, інфекціях шкіри та м'яких тканин, інфекціях нижніх дихальних шляхів.

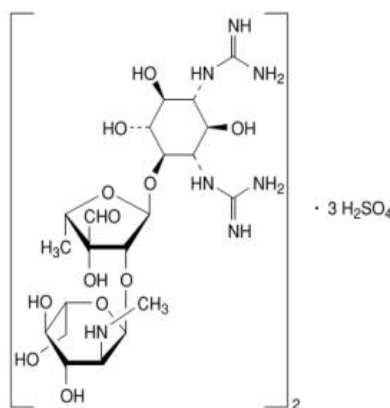
### Антибіотики-аміноглікозиди

*Аміноглікозиди* – група природних та напівсинтетичних антибіотиків, до складу молекули яких входять аміносахариди, що з'єднані глікозидним зв'язком із агліконовим фрагментом – гексозою.



де R, R<sub>1</sub> – аміноцукри

### Стрептоміцину сульфат



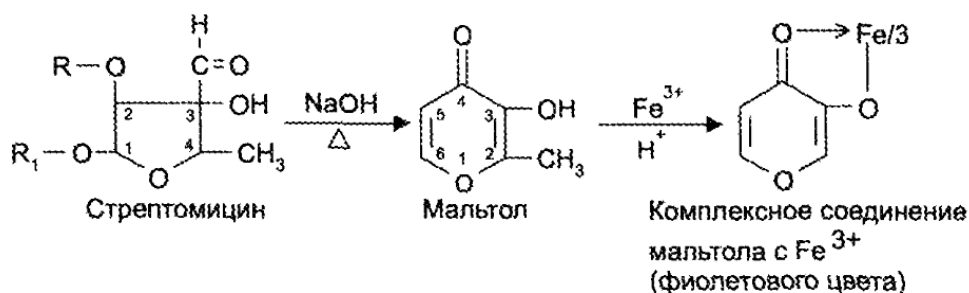
*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

**Властивості.** Порошок білого (майже білого) кольору. Гігроскопічний, дуже легко розчинний у воді, практично не розчинний в етанолі і ефірі.

### Ідентифікація.

1. ТШХ.

2. Мальтольная проба: в лужному середовищі С. → мальтол; + FeCl<sub>3</sub> – фіолетове забарвлення:



3. Реакція на сульфати:

4. Експресні методи:

- + NaOH, нагрівання → амоніак;
- + K<sub>2</sub>[HgI<sub>4</sub>] (лужний) → буре забарвлення;
- + реактив Фелінга → червоний осад.

### Кількісне визначення.

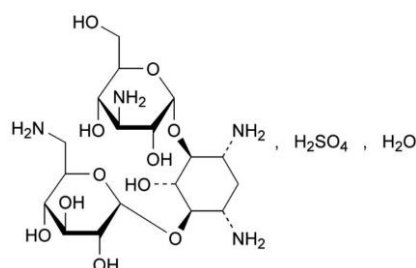
1. Мікробіологічний метод.

2. Фотоколориметрія з використанням мальтольної проби.

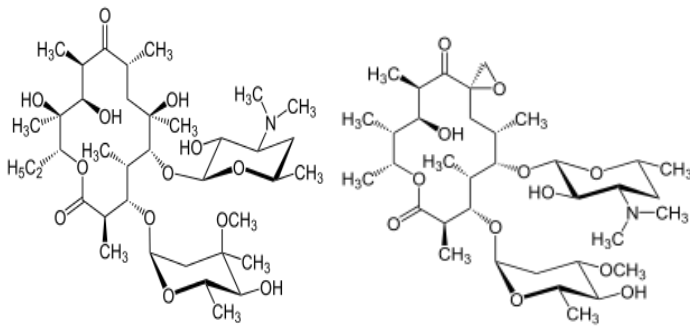
**Зберігання.** У сухому місці, враховуючі гігроскопічність.

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

### Канаміцину моносульфат







Е

Р

**Флеандоміцин.** Уперше отриманий у 1954 році, Натепер – застарілий антибіотик, не використовують у клінічній практиці в більшості країн світу.

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

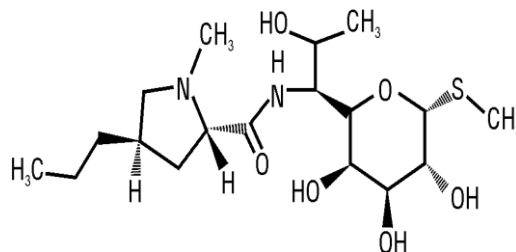
і

ц

### Лінкозаміди

**Лінкозаміди** – клас антибіотиків, до якого входять природний антибіотик лінкоміцин та його напівсинтетичний аналог кліндаміцин.

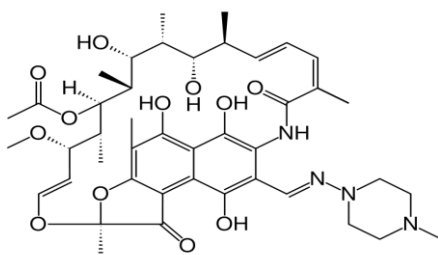
Перший антибіотик із групи лінкозамідів, гідрохлорид лінкопріди, вживання розпочалося у 1952 році.



**Механізм дії.** Пригнічують синтез білків мікробної клітини шляхом зв'язування 50S-субодиниць рибосом, гальмування включення транспортної РНК до комплексів рибосома-іРНК. Внаслідок цього розвивається бактеріостатичний ефект.

**Застосування.** Лікування тяжких інфекцій, спричинених чутливими до лінкоміцину штамами стрептококів, пневмококів та стафілококів.





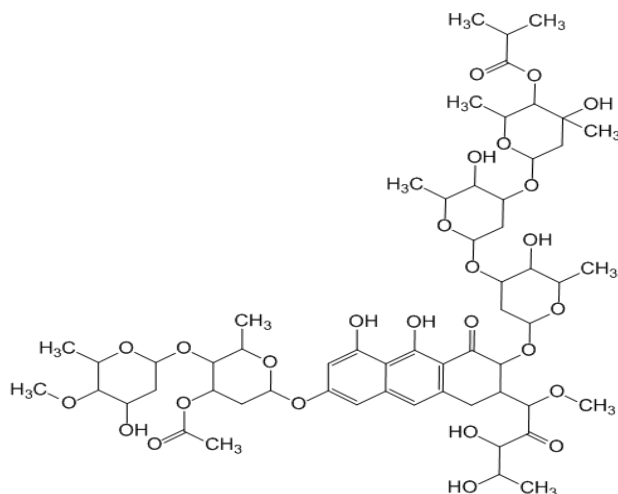
**Механізм дії.** Полягає в гальмуванні ДНК-залежної РНК-полімерази, що пригнічує транскрипцію.

**Застосування.** Широкий спектр дії поєднується з високою ефективністю. Призначають у тих випадках, коли інші антибіотики неефективні. Для лікування всіх форм туберкульозу, при ураженні ШКТ і гнійних інфекцій.

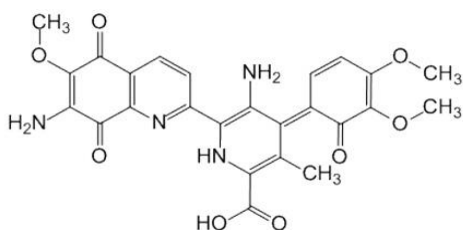
### Протипухлинні антибіотики

*Протипухлинні антибіотики, які застосовуються в медичній практиці:*

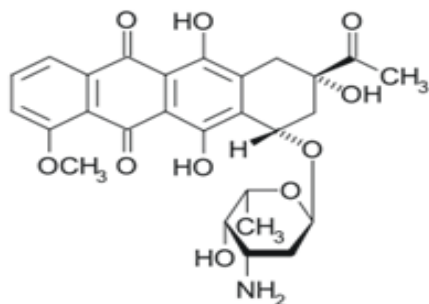
- похідні ауреолової кислоти (олівоміцин);
- похідні антрацикліну (рубоміцин);
- похідні хінолін-3,5-діону (брунеоміцин).



### Олівоміцин



## Брунеоміцин



Рубоміцин

*Антимікробні препарати* (грец. *anti* – проти + *micros* – малий + *bios* – життя) – ЛП, які чинять пригнічувальну дію на бактерії.

Антимікробні препарати поділяють на дві групи:

- препарати *невибіркової протимікробної дії*, які згубно впливають на більшість мікроорганізмів (антисептичні препарати і дезінфекційні сполуки);
- препарати з *більш вибірковою дією* на окремі види бактерій і значною широтою терапевтичної дії (хіміотерапевтичні препарати – антибіотики і синтетичні антибактеріальні препарати: сульфаніламід, похідні хінолону, нафтиридину, хіноліну, нітрофурану, імідазолу).

Специфічні хіміотерапевтичні (з вибірковою цитотоксичністю) *протитуберкульозні препарати* поділяють на дві групи:

- препарати I ряду (основні): гідразид ізонікотинової кислоти (ізоніазид) і його похідні (гідразони), антибіотики (стрептоміцин, рифампіцин), ПАСК та її похідні;

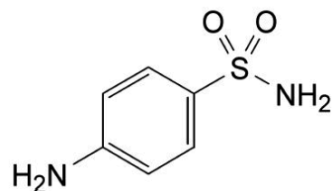
*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

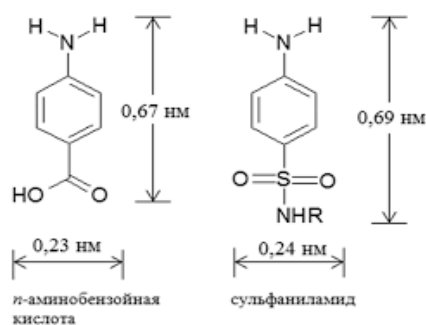


- препарати II ряду: етіонамід, протіонамід, етамбутол, циклосерин, піразинамід, тіоацетазон, аміноглікозиди (канаміцин).

### Похідні аміду сульфанилової кислоти



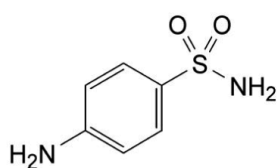
**Механізм дії.** ґрунтується на конкурентному антагонізмі сульфаниламідів і *para*-амінобензойної кислоти (ПАБК): ПАБК є вихідної продукт для синтезу фолієвої кислоти в мікробної клітині, без якої неможливий ріст і розмноження мікробної клітині. Мікробна клітина поглинає сульфаниламід замість ПАБК і тем самим блокується перший етап синтезу нуклеїнових кислот.



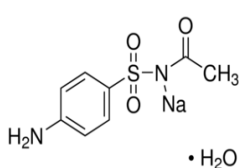
Сульфаниламід

Сульфацетамід натрію

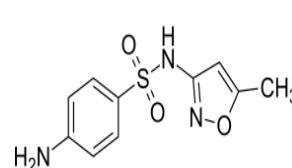
Котримоксазол



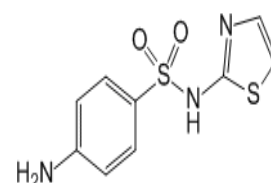
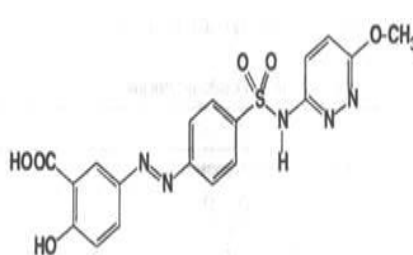
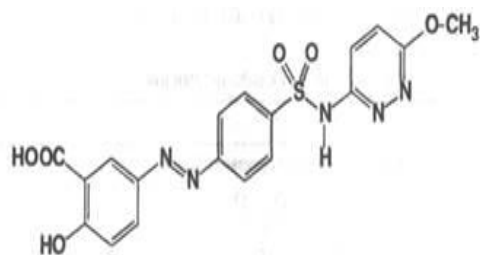
Салазодин



Салазопіридазин

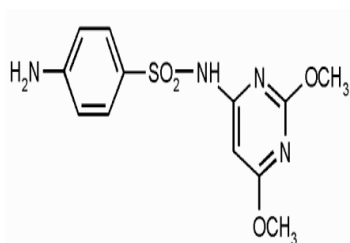


Сульфатіазол

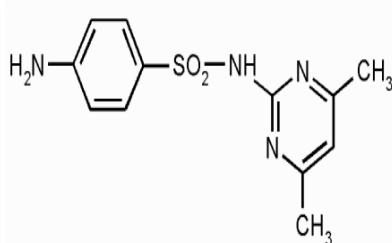


Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

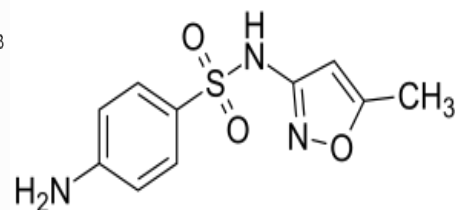
Сульфадиметоксин



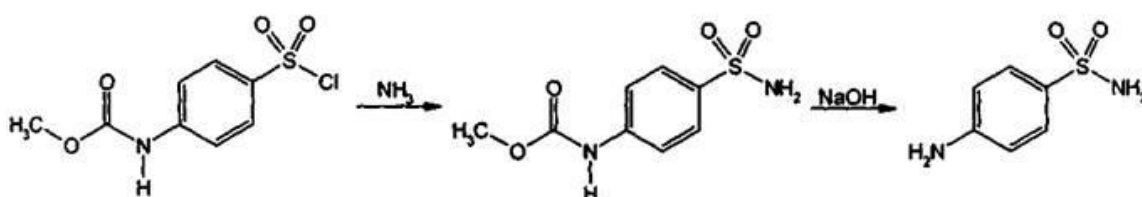
Сульфадимідин



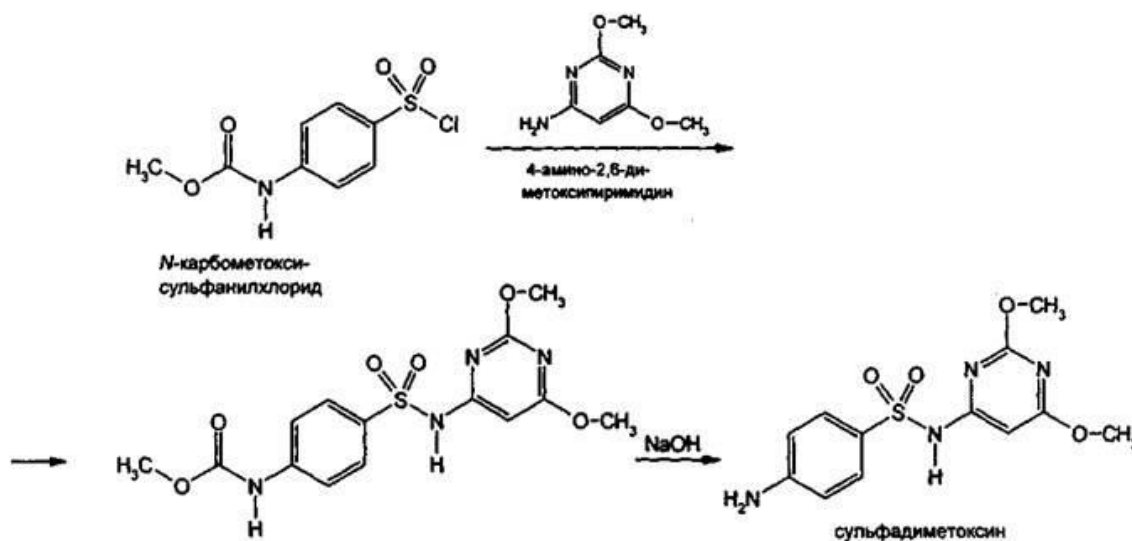
Сульфаметоксазол



### Синтез.

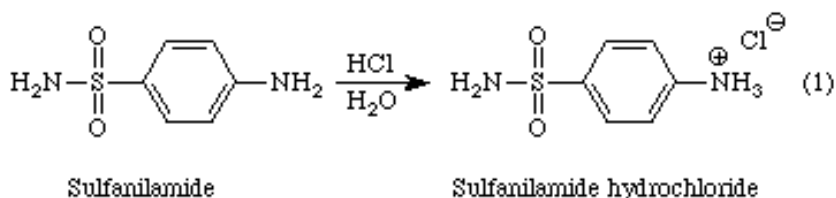


Так получают большинство сульфаниламидов, например сульфадиметоксин:

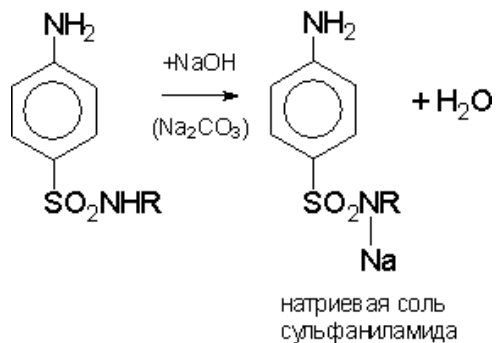


**Властивості та ідентифікація.** Білі кристалічні порошки без запаху, мало розчинні у воді, за винятком сульфацетаміду натрію. Більшість сульфаниламідів – амфотерні сполуки.

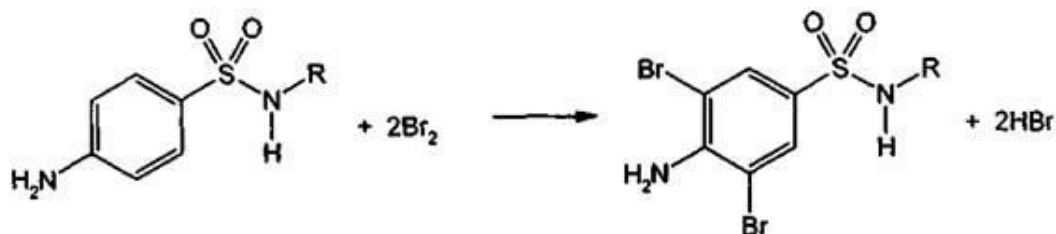
1. Як основи розчиняються в кислотах, утворюючи солі, які у воді сильно гідролізовані і практично не існують.



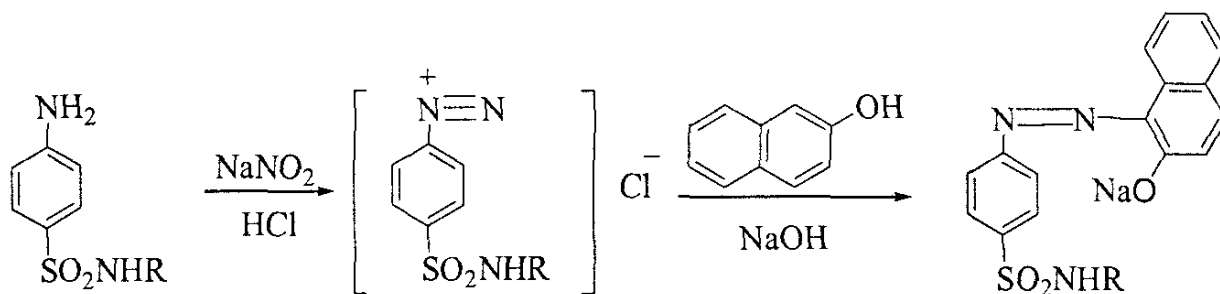
Легко розчиняються в лугах і карбонатах лужних металів:



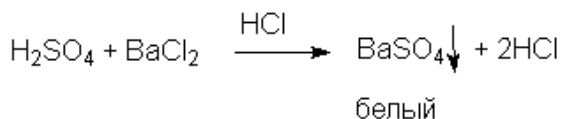
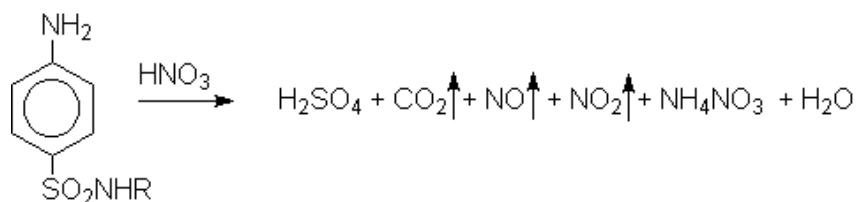
2. Усі сульфаніламідні можуть галоїдуватися, нітруватися, сульфуватися:



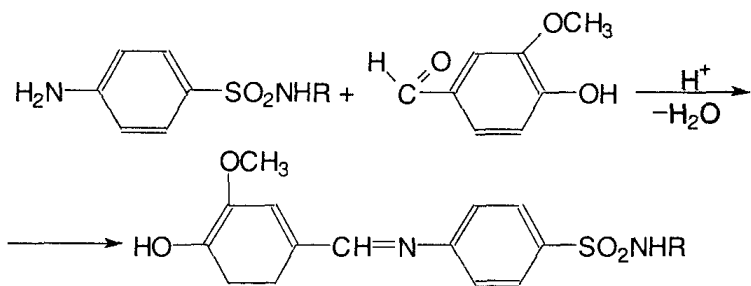
Сульфаніламідні вступають в реакції діазотування з наступним азосполученням – з'являється вишнево-червоне забарвлення:



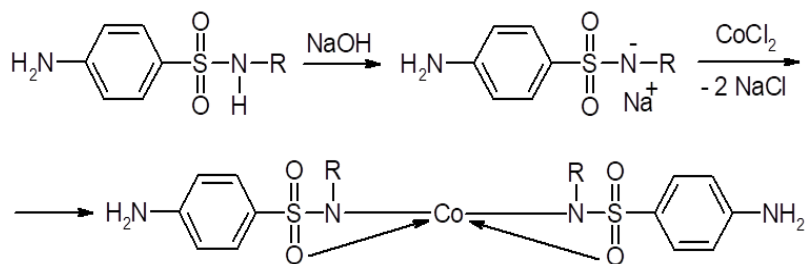
4. Для виявлення атому сірки в сульфамідній групі – реакція окиснення; отримані сульфати визначають за реакцією з барію хлоридом:



### 5. Лігнінова проба – оранжево-червоне забарвлення

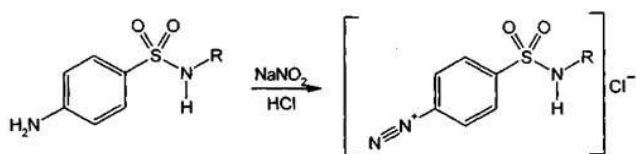


### 6. Реакції з солями важких металів, Cu (II), Fe (III) – утворюються забарвленні комплекси:

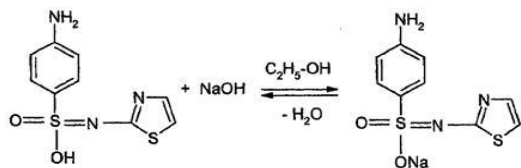


### Кількісне визначення.

#### 1. Метод нітритометрії, s = 1:

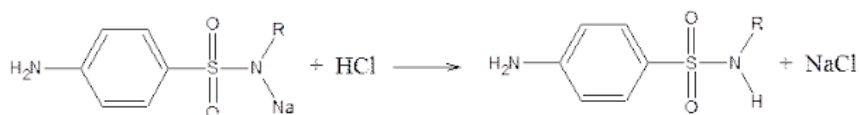


#### 2. Алкаліметрія, s = 1:

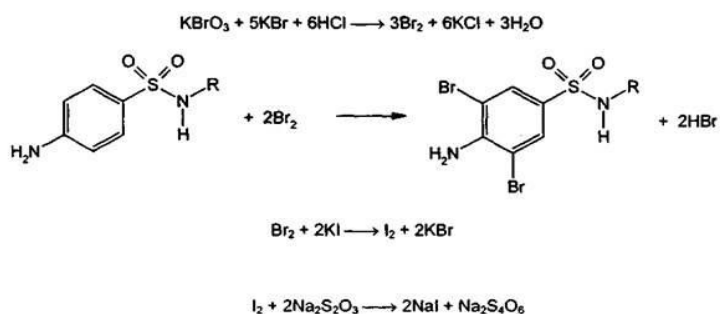


#### 3. Ацидиметрія, індикатор – метиловий оранжевий, s = 1:

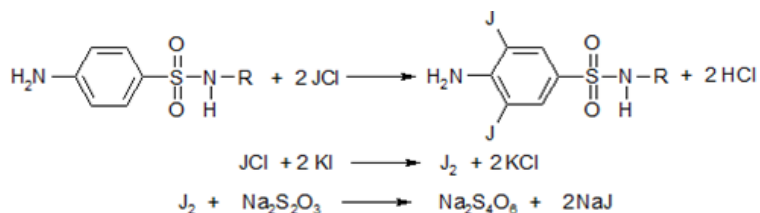
Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»



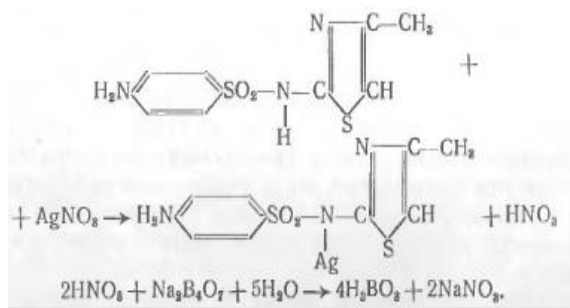
4. Броматометрія,  $s = 1,5$ :



5. Йодохлорометрія,  $s = 1/2$ :



6. Аргентометрія, титрування проводять у присутності натрію тетраборату, індикатор – калію хромат (метод Мора),  $s = 1$ :



7. Фотоколориметрія – ґрунтується на здатності сульфаніламідів утворювати азобарвники.

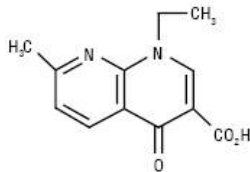
8. Спектрофотометричні методи кількісного визначення.

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

### Похідні нафтирідину та хінолонкарбонових кислот

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

## Кислота налідиксова



**Механізм дії.** Пригнічення синтезу ДНК.

**Властивості.** Практично білий або блідо-жовтий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, хлороформі, у метиленхлориді та в розбавлених розчинах лугів і карбонатів.

**Ідентифікація.**

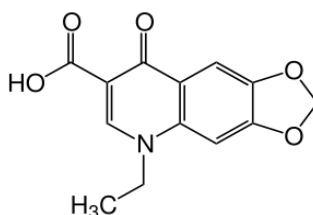
1. ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.
2. Реакція субстанції в кислоті хлоридній з  $\beta$ -нафтолом – оранжево-червоне забарвлення.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія в етанолі.

**Зберігання.** Зберігають у щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Інфекційно-запальні захворювання, переважно ШКТ і сечостатевої системи, викликані чутливими мікроорганізмами.

## Кислота оксолінова



**Механізм дії.** Пригнічення синтезу ДНК в бактеріальних клітинах.

**Властивості.** Майже білий або жовтуватий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, спирті, малорозчинний у метиленхлориді, розчинний у розведених розчинах лугів.

**Ідентифікація.**

ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.

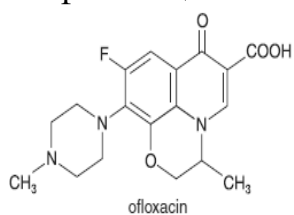
**Кількісне визначення.** Титрування тетрабутиламонію гідроксидом у середовищі ДМФА з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

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

**Застосування.** Цистит, пієліт, нефрит, простатит. Бактеріурія, викликана чутливими до препарату мікроорганізмами.

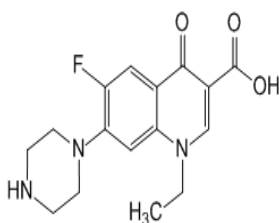
### Фторхінолони

Офлоксацин

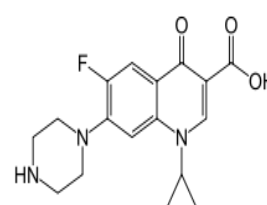


гідрохлорид

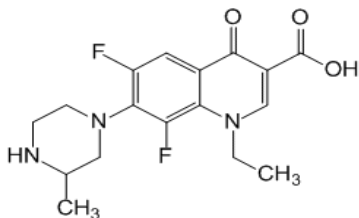
Норфлоксацин



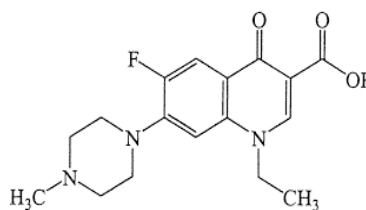
Ципрофлоксацину



Ломеофлоксацину гідрохлорид

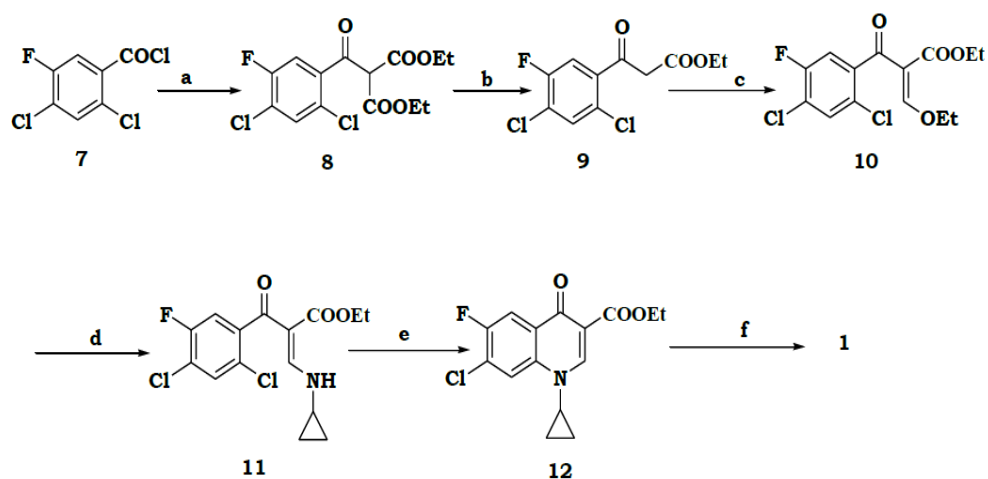


Пефлоксацин



**Механізм дії.** Діють бактерицидно, порушуючи синтез ДНК в бактеріальних клітинах, блокуючи два життєво важливих ферменти бактерій – ДНК-гіразу та топоізомеразу.

**Синтез.**



Scheme 2: Bayer's second synthesis of ciprofloxacin  
 (a)  $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2/\text{Mg}/\text{EtOH}$ ; (b)  $\text{H}^+$ ,  $\Delta$ ; (c)  $\text{HC}(\text{OEt})_2/\text{Ac}_2\text{O}$ ; (d) Cyclopropylamine; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF; (f) Piperazine

**Властивості.** Блідно-жовті кристалічні порошки, норфлораксацин та ципрофлоксацин – гігроскопічні. Дуже мало або практично не розчинні у воді, мало розчинні в спирті та ацетоні. Норфлораксацин фоточутливий. Хлористоводневі солі офлораксацину та ципрофлоксацину розчинні у воді і практично не розчинні у спирті, ацетоні та метиленхлориді.

### Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр.
2. Хлористоводневі солі – реакція на хлориди.
3. Реакції на гетероциклічний N-атом азоту із загальними алкалоїдними реактивами –  $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$ , пікринова кислота та ін.
4. Фтор визначають після мінералізації.

### Кількісне визначення.

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

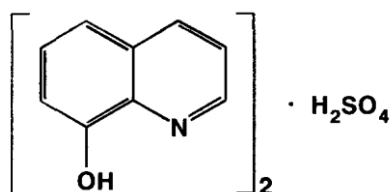
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Усі фторхінолони активні до більшості грам негативних мікроорганізмів, багатьох штамів стафілококів, легіонел, мікоплазм, хламідій. При інфекціях дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, ШКТ, післяопераційних інфекціях.



## Похідні 8-гідроксихіноліну

### Хінозол



**Механізм дії.** Порушує синтез білка, утворює хелати, останні посилюють окисні процеси у протоплазмі.

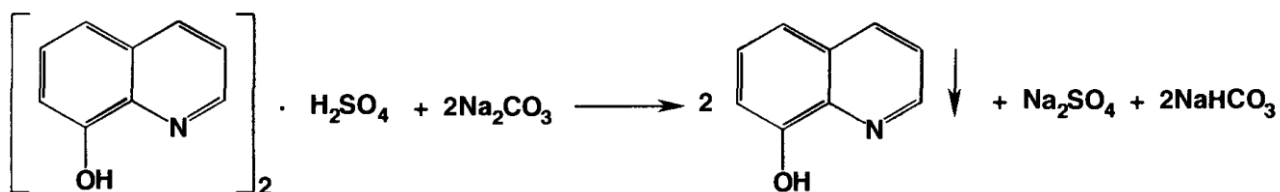
### Синтез



**Властивості.** Дрібнокристалічний порошок лимонно-жовтого кольору, своєрідного запаху. Легко розчинний у воді, мало – в спирті.

### Ідентифікація.

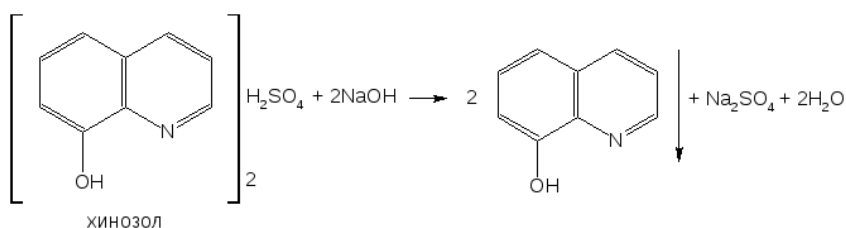
1. Реакція з водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  – випадає осад 8-оксихіноліну, якій розчиняється в надлишку реагенту:



2. Реакції комплексоутворення з іонами металів ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ).

### Кількісне визначення.

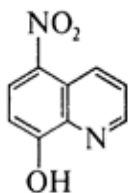
Алкаліметрія за зв'язаною кислотою  $\text{H}_2\text{SO}_4$



Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

**Застосування.** Антисептичний і сперматоцидний препарат.

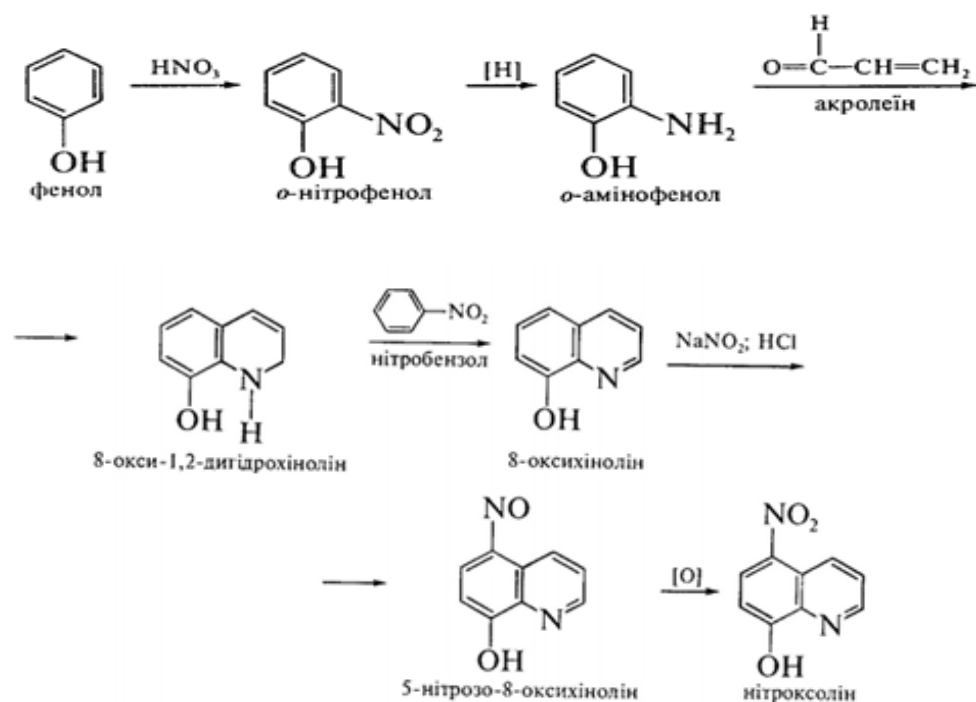
### Нітроксолін



5-Нітро-8-оксихінолін

**Механізм дії.** Блокує функцію ферменту, зв'язуючи іони металів у ферментах мікроорганізмів, запобігаючи таким чином зв'язуванню цих ферментів зі специфічним субстратом.

**Синтез.**

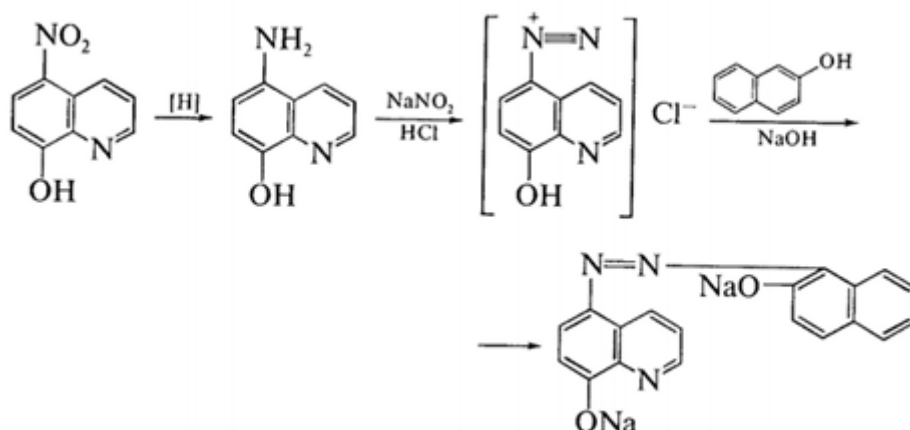


**Властивості.** Дрібнокристалічний порошок жовтого або сірувато-жовтого кольору. Практично не розчинний у воді.

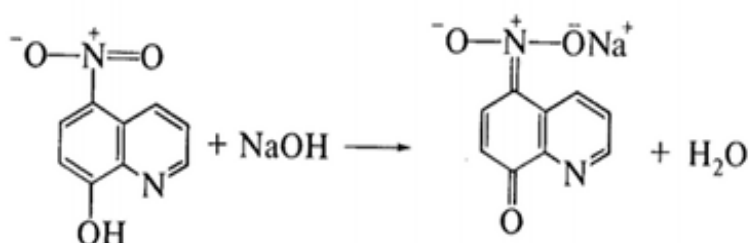
**Ідентифікація.**

1. УФ-спектр.
2. З розчином  $\text{FeCl}_3$  – чорно-зелене забарвлення.

3. Відновлюють  $-\text{NO}_2$  до  $-\text{NH}_2$ , реакція діазотування та азосполучення – оранжево-червоне забарвлення:

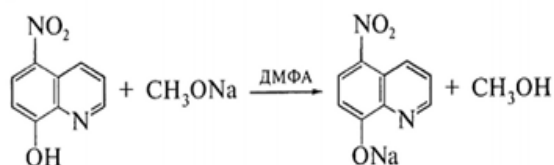


4. Реакція з розчином  $\text{NaOH}$  – червоно-оранжеве забарвлення:

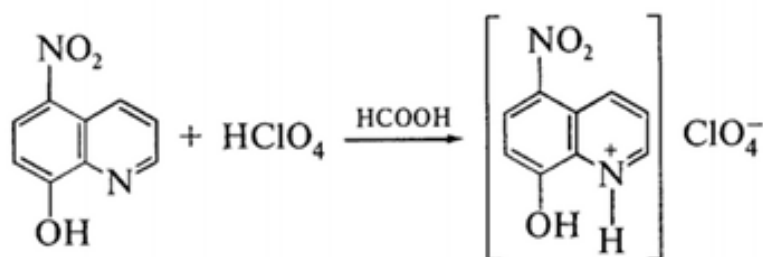


### Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – тимоловий синій в ДМФА,  $s = 1$ :



2. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – малахітовий зелений,  $s = 1$ :

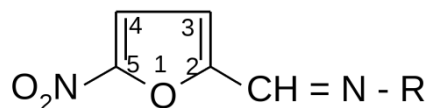


3. Нітриметрія після відновлення нітрогрупи до аміногрупи,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

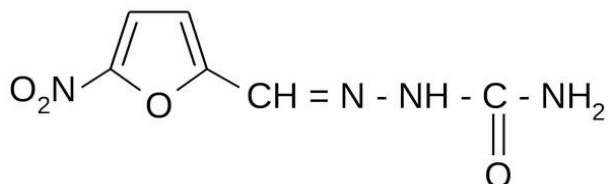
**Застосування.** Антибактерійний засіб при інфекціях уrogenітального тракту (пієлонефрит, цистит та ін.).

### Похідні нітрофурану



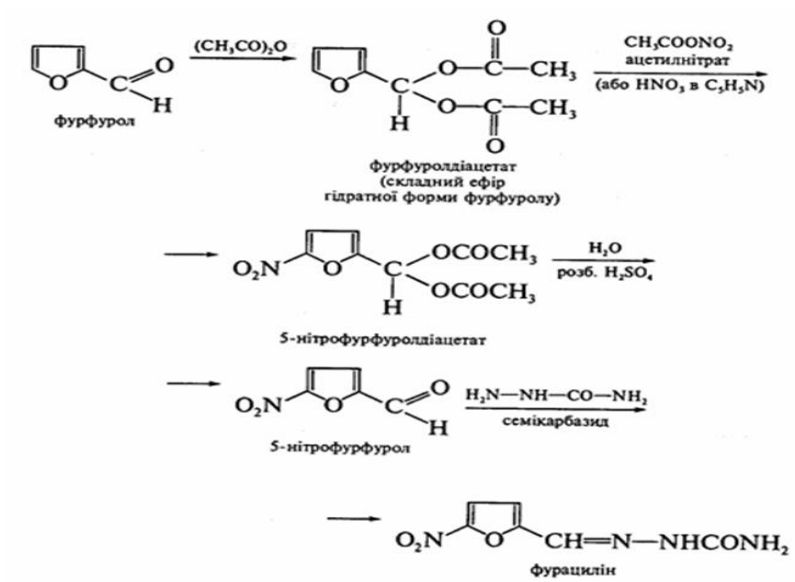
| Активна речовина | R                               |
|------------------|---------------------------------|
| Нітрофурал       | -NH-CO-NH <sub>2</sub>          |
| Нітрофурантоїн   | <br><chem>CN1CC(=O)NC1=O</chem> |
| Фуразолідон      | <br><chem>CN1CCOC1=O</chem>     |

### Нітрофурал



**Механізм дії.** Пов'язаний зі здатністю відновлювати нітрогрупу в аміногрупу, порушувати функцію ДНК, гальмувати клітинне дихання мікроорганізмів

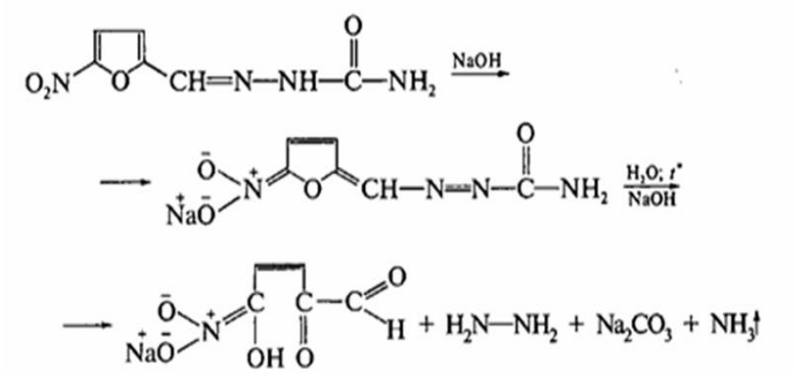
**Синтез.**



**Властивості.** Кристалічний порошок жовтого або коричнево-жовтого кольору. Дуже мало розчинний у воді (1:4200, у присутності NaCl розчинність збільшується), мало розчинний у 96 % спирті, практично не розчинний в ефірі, розчинний у розчинах лугів.

### Ідентифікація.

1. ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.
2. + NaOH – помаранчево-червоне забарвлення, нагрівання – виділення аміаку:

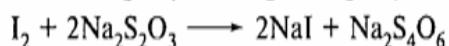
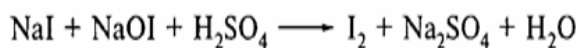
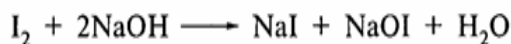
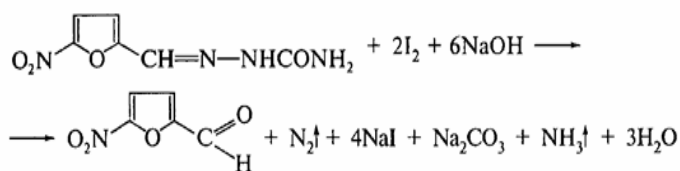


3. Нагрівання у кислому середовищі із Zn-пиллом – розчин знебарвлюється внаслідок відновлення  $-\text{NO}_2$  до  $-\text{NH}_2$ :

### Кількісне визначення.

1. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ :

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»



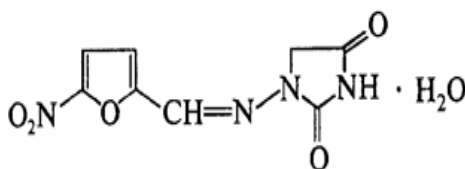
2. Спектрофотометрія (метод стандарту при  $\lambda = 375$  нм).

3. Фотоколориметрія (визначення оптичної густини лужного розчину Ф.).

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

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

### Нітрофурантоїн



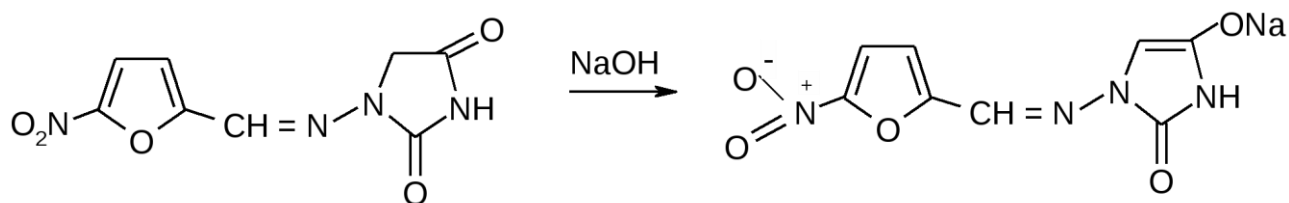
N-(5-Нітро-2-фурфуриліден)-1-аміногідантоїн

**Механізм дії.** Пов'язаний зі здатністю відновлювати нітрогрупу в аміногрупу, порушувати функцію ДНК, гальмувати клітинне дихання мікроорганізмів.

**Властивості.** Жовтий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді і 96 % спирті, мало розчинний в ацетоні, розчинний у ДМФА.

### Ідентифікація.

1. + NaOH – темно-червоне забарвлення:



2. Розчин Н. в ДМФА – жовтий, + спиртовий КОН – коричнево-жовтий:

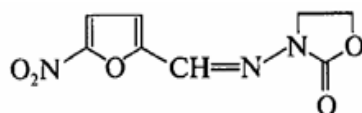
### Кількісне визначення.

1. УФ-спектрофотометрія.
2. Фотоколориметрія за реакцією з водним розчином лугу.
3. Алкаліметрія в неводному середовищі, титрант –  $\text{CH}_3\text{ONa}$ , індикатор – тимоловий синій,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупорений тарі, яка вберігає від дії світла та вологи.

**Застосування.** Антибактерійний засіб. Бактеріальні інфекції сечовивідних шляхів (пієліт, пієлонефрит, цистит, уретрит), у тому числі для терапії рецидивів, а також для попередження інфекції при урологічних операціях, катетеризації, цистоскопії.

### Фуразолідон



N-(5-Нітро-2-фуруриліден)-3-амінооксазолідон-2

**Механізм дії.** Порушує процес клітинного дихання бактерій, пригнічує біосинтез нуклеїнових кислот.

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

### Ідентифікація.

1. Водний розчин Ф. + розчин  $\text{NaOH}$ , нагрівання – буре забарвлення.
2. Розчин Ф. в ДМФА – жовтий, + розчин  $\text{KOH}$  в спирті – фіолетовий:
3. ІЧ-спектроскопія.

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

### **Кількісне визначення.**

1. Фотоколориметрія за реакцією зі спиртовим розчином КОН.
2. УФ-спектрофотометрія ( $\lambda = 367$  нм).

**Зберігання.** У добре закупорений тарі, яка вберігає від дії світла.

**Застосування.** Антибактерійний та антипротозойний засіб. Бациллярна дизентерія, паратиф, харчова токсикоінфекція, ентероколіти, лямбліоз, трихомонадний кольпіт.

## **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

### **КЛАСИФІКАЦІЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ**

#### **I. Синтетичні засоби.**

1. Алкілюючі засоби.
  - 1.1. Похідні хлоретиламіну.
  - 1.2. Похідні етиленіміну.
  - 1.3. Похідні метансульфонової кислоти.
  - 1.4. Похідні нітрозосечовини.
  - 1.5. Сполуки платини.

#### **2. Антиметаболіти.**

- 2.1. Антагоністи кислоти фолієвої.
- 2.2. Антагоністи пурину.
- 2.3. Антагоністи піримідину.

#### **II. Природні засоби.**

1. Протипухлинні антибіотики.
2. Протипухлинні засоби рослинного походження.
3. Ферментні препарати з протипухлинною активністю.

#### **III. Гормональні препарати та їх антагоністи.**

#### **IV. Імунологічні засоби.**

##### **1. Інтерферони.**

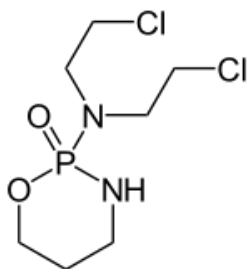
*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

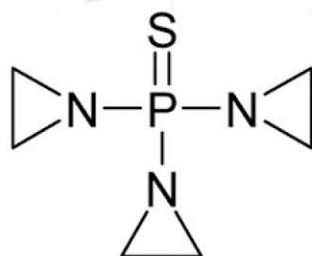


## 2. Інтерлейкіни.

### Циклофосфамід



### Тіотепа



**Механізм дії.** Базується на взаємодії між алкілюючими метаболітами Циклофосфаміду, Тіотепа і ДНК. Це алкілювання призводить до розриву та перехресного з'єднання поперечних зв'язків ниток ДНК та ДНК-білків.

**Властивості.** Циклофосфамід – білий або практично білий кристалічний порошок, легкорозчинний у спирті, хлороформі, важкорозчинний в ефірі, ацетоні, воді.

### Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-спектр.
2. +AgNO<sub>3</sub>, нагрівання – білий осад, розчинний в NH<sub>4</sub>OH.
3. + H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, + HNO<sub>3</sub>, нагрівання, + (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> – жовте забарвлення.

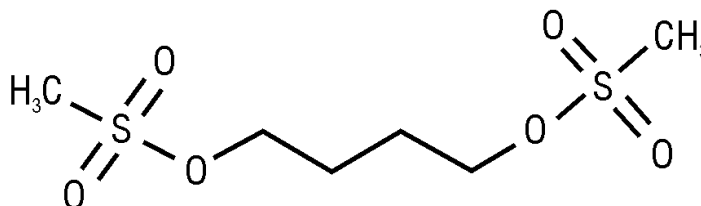
### Кількісне визначення.

Аргентометрія (метод Фольгарда).

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла, при температурі не вище 10 С°.

**Застосування.** Протипухлинні препарати.

### Бусульфан



**Механізм дії.** Полягає у дії активних метаболітів Б. на пухлинні клітини, внаслідок чого відбувається зшивка ДНК клітин пухлини.

### Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-спектр, ТШХ.

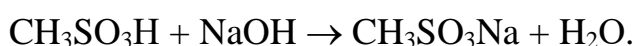
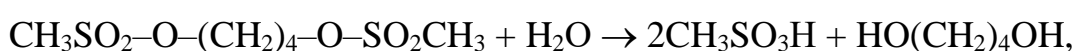
2. + NaOH, нагрівання – білий драглистий осад:



3. Реакція на сульфати після мінералізації:  $\text{SO}_4^{2-} + \text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{BaSO}_4\downarrow$ .

### Кількісне визначення.

Алкаліметрія після гідролізу, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = \frac{1}{2}$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Протипухлинний препарат.

## Ф

л

у

ф

р

у

р

а

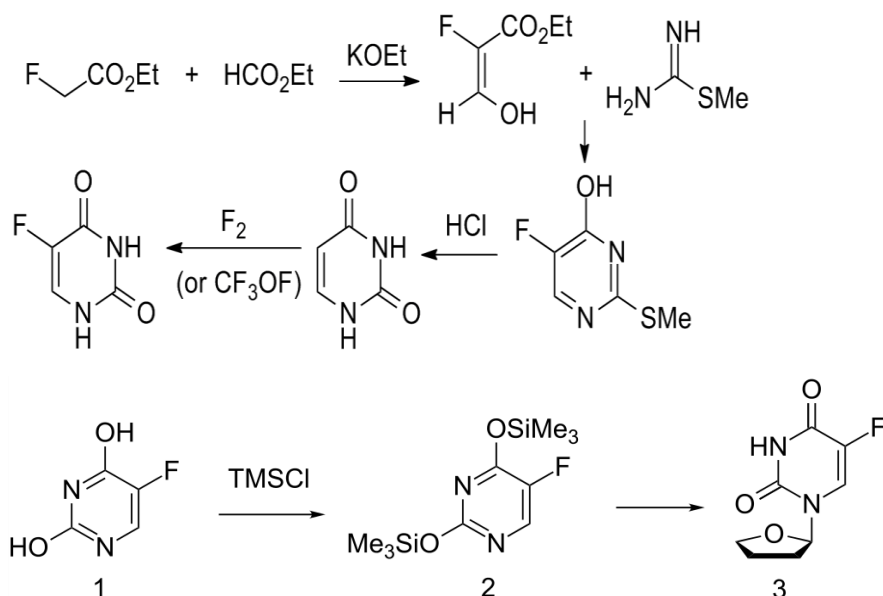
ц

и

л

## Тетафур

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»



**Властивості.** Білі кристалічні речовини без запаху. Флуорурацил помірно розчинний у воді, мало розчинний у 96 %-ному етанолі, практично не розчинний в ефірі. Тегафур важко розчинний у воді і етанолі.

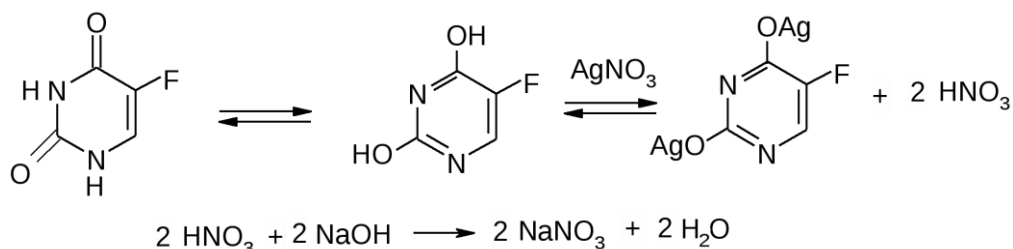
### Ідентифікація.

- УФ-, ІЧ-спектр, ТШХ.
- Реакції с солями важких металів: +  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{HgCl}_2$  – білі осади, + солі  $\text{Co(II)}$  – фіолетове забарвлення.
- Фтор виявляють: після попередньої мінералізації:  
 $2\text{F}^- + \text{CaCl}_2 \rightarrow \text{CaF}_2\downarrow + 2\text{Cl}^-$  – біла опалесценція.
- після спалювання з киснем у присутності водню пероксиду:



### Кількісне визначення. Флуорурацил.

- Алкаліметрія за замісником, індикатор – феноловий червоний,  $s = \frac{1}{2}$

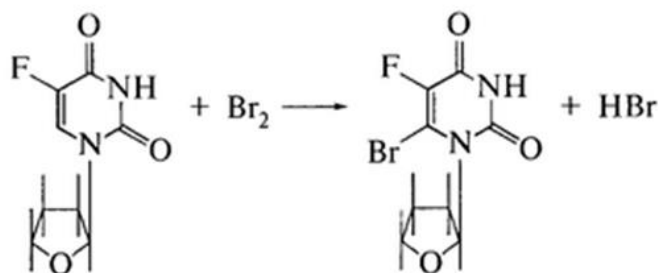
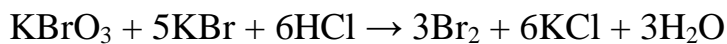


- Алкаліметрія у неводному середовищі, пряме титрування, титрант –  $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]\text{OH}$  в ДМФА, індикатор – тимоловий синій,  $s = 1$ .

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання

### Кількісне визначення. Тегафур.

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



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Протипухлинні препарати.

### Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

- ✓ комп'ютерна презентація;
- ✓ ілюстративні матеріали;
- ✓ приклади розв'язування типових задач чи виконання типових завдань;
- ✓ мультимедійний проектор.

### Питання для самоконтролю:

1. Класифікація антибіотиків
2. Фармацевтичний аналіз Тетрациклінів
3. Фармацевтичний аналіз Хлорамфеніколів
4. Фармацевтичний аналіз Пеніцилінів, Цефалоспоринів
5. Фармацевтичний аналіз Карбопенемів, Антибіотиків-аміноглікозидів,
6. Фармацевтичний аналіз Антибіотиків-макролідів, Лінкозамідів
7. Полієнові антибіотикиглікозидоподібної структури
8. Фармацевтичний аналіз Антибіотикі-анзаміцині, Протипухлинні антибіотики
9. Класифікація протимікробних лікарських засобів

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

*стор. 108*

10. Фармацевтичний аналіз Похідних нафтирідину та хінолонкарбонових кислот
11. Фармацевтичний аналіз Фторхінолонів, Похідних 8-гідроксихіноліну
12. Фармацевтичний аналіз Похідних нітрофурану
13. Фармацевтичний аналіз лікарських засобів для лікування онкологічних захворювань

### **Список використаних джерел:**

#### **Основна:**

1. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.5.
4. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П.О.Безуглого. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2017. - 456 с.
5. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
6. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.
7. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) Г.П. Ніжник. — 2-е вид., випр. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2015. – 352с.

8. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навчальний посібник / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. — 3-є видання – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2019. – 152 с.
9. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 194с.
10. 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.
11. Фармацевтична хімія. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Лікарські засоби неорганічної природи: лабораторно-практичні заняття. Навчальний посібник / Л.Г. Мішина. – Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К»», 2010. – 384 с.
12. Аналітична хімія та інструментальні методи аналізу / А.І.Габ, Д.Б. Шахнін, В.В. Малишев -Університет "Україна", 2018- 396 с.

#### **Електронні інформаційні ресурси:**

1. Спеціалізоване медичне інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних та фармацевтичних вузів. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.morion.ua>.
2. Всесвітня організація охорони здоров'я. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int>.
3. Фармацевтична енциклопедія. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>.
4. Офіційний сайт Міжнародної організації зі стандартизації <http://www.iso.org/iso/home.html>
5. Compendium online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/bad/>
6. Пошукова база Medline [Електронний ресурс]. – Режим доступу: National Library of Medicine <https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

*стор. 110*

## Лекція № 4

**Тема:** Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Характеристика, класифікація, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

**Актуальність теми:** Фармацевтична хімія - наука, що вивчає способи одержання, структуру, фізичні і хімічні властивості лікарських засобів; взаємозв'язок між їхньою хімічною структурою і дією на організм; методи контролю якості ліків і зміни, що відбуваються при їх збереженні, а також застосування їх у медицині. Тому є актуальним вирішення задач, що стоять перед фармацевтичною хімією за допомогою фізичних, хімічних і фізико-хімічних методів, які використовуються як для синтезу, так і для аналізу лікарських засобів.

**Мета:** формування у студентів знань про особливості зберігання лікарських засобів, що впливають на аферентну нервову систему, а також характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, методи отримання, методи аналізу, застосування в медицині. В результаті лекції студенти повинні засвоїти властивості, методи аналізу антисептичних та дезінфікуючих засобів, протипедикульозних та акарицидних засобів.

**Основні поняття:** фармацевтична хімія, якісний аналіз, кількісний аналіз, Державна Фармакопея України, фізико-хімічні методи аналізу, домішки, експрес-аналіз.

### План і організаційна структура лекції:

#### 1. Підготовчий етап

1.1. Визначення навчальних цілей.

1.2. Забезпечення позитивної мотивації.

#### 2. Основний етап

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

стор. 111

## Викладення лекційного матеріалу

План:

- Класифікація **антисептичних та дезінфікуючих засобів**
- Галогени та галогеновмісні засоби
- Окисники
- Кислоти і луги
- Солі важких металів
- Альдегіди
- Спирти
- Феноли
- Барвники
- Детергенти
- Лікарські речовини сульфуру

### 3. Заключний етап

- 3.1. Резюме лекції, загальні висновки.
- 3.2. Відповіді лектора на можливі питання
- 3.3. Завдання для саопідготовки студента.

### **Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):**

**Антисептичні засоби** (грец. *anti* – проти, *septicus* – гниття) здатні призвести до загибелі або припинити ріст і розвиток мікроорганізмів на поверхні тіла людини.

**Дезінфекційні засоби** (*dés* – заперечення, *infecere* – заражувати) знешкоджують патогенні мікроорганізми в навколишньому середовищі. Їх застосовують для обробки приміщень, білизни, посуду, медичних інструментів, апаратури, предметів догляду за хворими.

В основу класифікації антисептичних і дезінфікуючих засобів покладена їх хімічна будова:

- група галогенів та галогеновмісних сполук;
- антисептики ароматичного ряду;

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

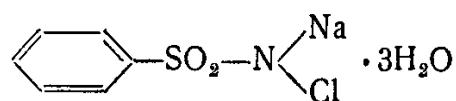
*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*



- антисептики аліфатичного ряду;
- група барвників;
- окисники;
- похідні нітрофурану;
- детергенти;
- солі важких металів.

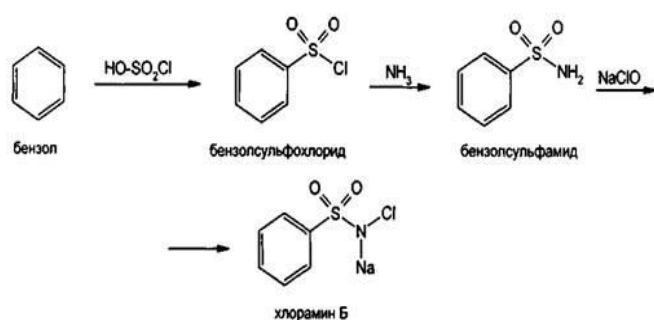
## Галогени та галогеновмісні засоби

### Хлорамін



**Механізм дії.** Зумовлено високими окислювальними властивостями та здатністю викликати денатурацію білка.

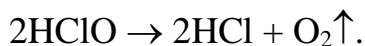
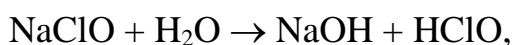
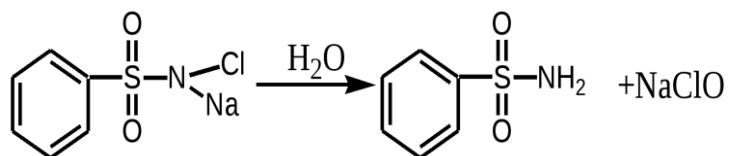
### Синтез.



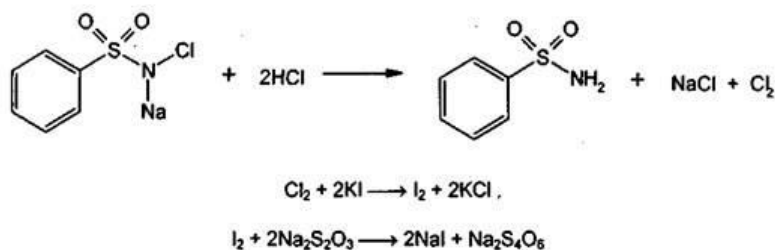
**Властивості.** Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору. Легко розчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично не розчинний в ефірі.

### Ідентифікація.

1. При розчиненні у воді – гідроліз:



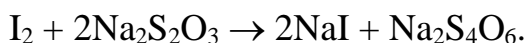
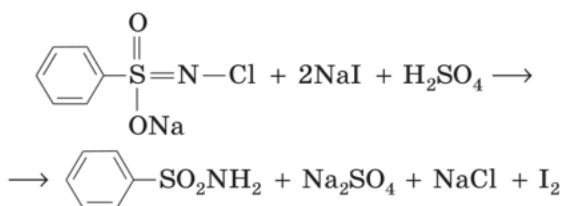
2. Реакція хлорного розкладу:



3. Після прожарювання – реакції на хлориди, сульфати і натрій:

**Кількісне визначення.**

Йодометрія, пряме титрування за замісником, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ :



**Зберігання.** У добре закупореної тарі, в темному, сухому, прохолодному місці.

**Застосування.** Антисептичний засіб. Для лікування інфікованих ран, для дезінфекції рук (0,25-0,5 % розчини), інструментарію, предметів догляду за інфекційними хворими (1-3 % розчини).

## Йод, $\text{I}_2$

**Механізм дії.** Реагує з окислювальними – сульфідними (SH) та гідроксильними (OH)-групами амінокислот, що входять до складу ферментів і структурних білків мікроорганізмів, інактивуючи або руйнуючи ці білки.

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

**Властивості.** Крихкі пластинки або дрібні кристали сірувато-фіолетового кольору з металевим блиском. Леткий при звичайній температурі, при нагріванні сублімується з утворенням фіолетового пару. Дуже мало розчинний

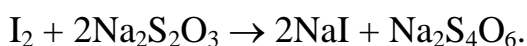
у воді, дуже легко розчинний у водних розчинах йодидів, розчинний в 96 % спирті, ефірі та хлороформі.

### **Ідентифікація.**

1. Сублімація.
2. Водний розчин Йоду + крохмаль – сине забарвлення.

### **Кількісне визначення.**

Розчин йоду в КІ титрують натрію тіосульфатом, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ :



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

**Застосування.** Антисептичний засіб.

### **Розчин йоду спиртовий, 5 %-ний**

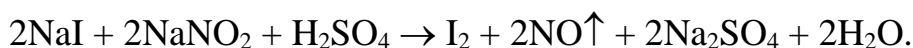
**Склад:** йоду – 5,0 г; КІ – 2,0 г; спирту 96 % – 41,0 г; вода очищ. до 100 мл.

**Властивості.** Прозора рідина червоно-бурого кольору з характерним запахом.

### **Ідентифікація.**

1. + розчин крохмалю – синьо-блакитне забарвлення.
2. Екстракція йоду хлороформом до знебарвлення водного шару, якій ділять на дві частини:

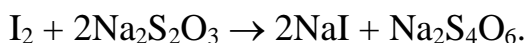
- в одній визначають іон  $K^+$  за реакцією з кислотою винною;
- в другій – йодид-іон за реакцією:



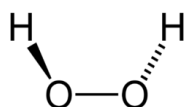
3. Реакція утворення йодоформу:



**Кількісне визначення.** Вміст йоду – титруванням натрію тіосульфатом до знебарвлення розчину,  $s = 1/2$ :

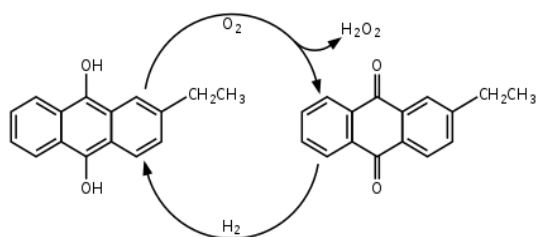






**Механізм дії.** У клітинах під впливом ферментів (пероксидази, каталази) перекис водню розкладається з виділенням атомарного кисню, який виявляє антимікробні, дезодораційні, депігментуючі властивості.

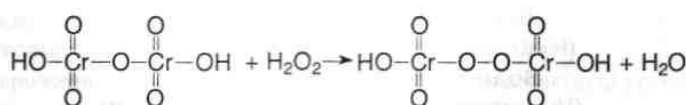
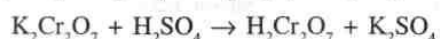
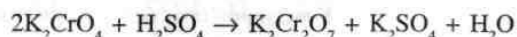
**Синтез.** Основний промисловий спосіб – окиснення антрагідрохінону:



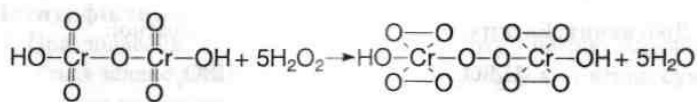
**Властивості.** Безбарвна, прозора рідина слабокислої реакції. Розкладається на світлі, при взаємодії з окиснювачами, відновниками, лугами, залізом, міддю, марганцем з утворенням кисню. Змішується у всіх співвідношеннях з водою.

**Ідентифікація.**

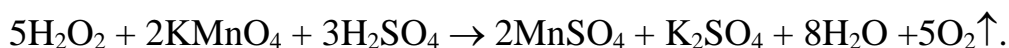
1. В кислому середовищі знебарвлює розчин  $\text{KMnO}_4$ .
2. Реакція утворення надхромових кислот при взаємодії з  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  у кислому середовищі в присутності діетилового ефіру:



або



**Кількісне визначення.** Перманганатометрія без індикатору,  $s = 2,5$ :



**Зберігання.** У захищеному від світла місці, якщо субстанція не містить стабілізатора, її зберігають при  $t < 15^\circ\text{C}$ .

**Застосування.** Антисептичний засіб, має також кровоспинну дію.

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

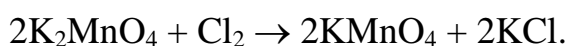
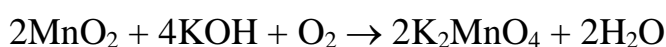
стор. 117

## Калію перманганат



**Механізм дії.** У присутності легких органічних речовин, що окиснюються (компоненти тканин, гній), легко відщеплює кисень і перетворюється на діоксид марганцю, який залежно від концентрації розчину чинить терпку, подразнювальну або припікаючу дію. Кисень, що вивільнюється, має протимікробні та дезодоруючі властивості.

### Синтез.



**Властивості.** Темно-фіолетові, або майже чорні кристали, зазвичай з металевим блиском, розчинний у холодній воді, легкорозчинний у киплячій воді. Розкладається при взаємодії з певними органічними речовинами. При взаємодії з деякими органічними сполуками або речовинами, що легко окиснюються, може статися вибух.

### Ідентифікація.

1. + спирт, розчин NaOH – зелене забарвлення:



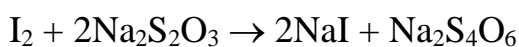
2. Утворення темно-коричневого осаду після кип'ятіння розчину (1):



3. + перекис водню,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (разв.) – знебарвлення розчину:



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



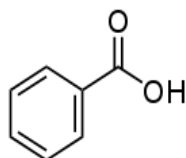
**Зберігання.** У добре закупорений тарі.

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

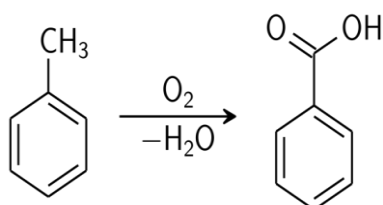
**Застосування.** Антисептичний засіб.

**Кислоти і луги**  
**Кислота бензойна**



**Механізм дії.** Полягає у денатурації білків клітин організму та мікробних клітин.

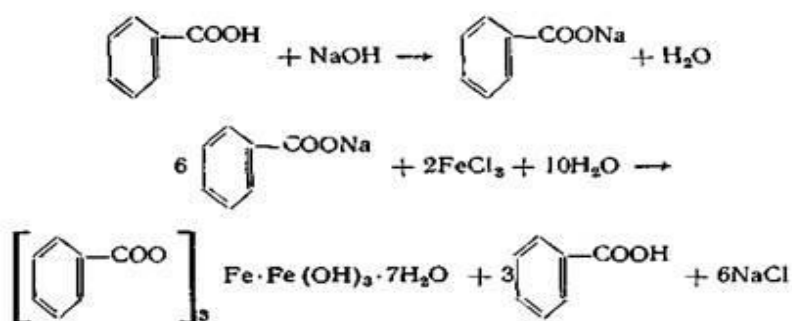
**Синтез.**



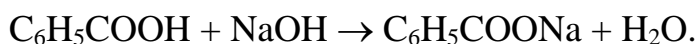
**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору. При нагріванні сублімується. Мало розчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легко розчинний у 96 % спирті, ефірі і жирних оліях.

**Ідентифікація.**

1. Т. пл.
2. Характерна реакція з  $\text{FeCl}_3$  – рожево-жовтий осад:



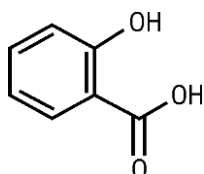
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія в спиртовому середовищі, пряме титрування, індикатор – феноловий червоний,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупорений тарі.

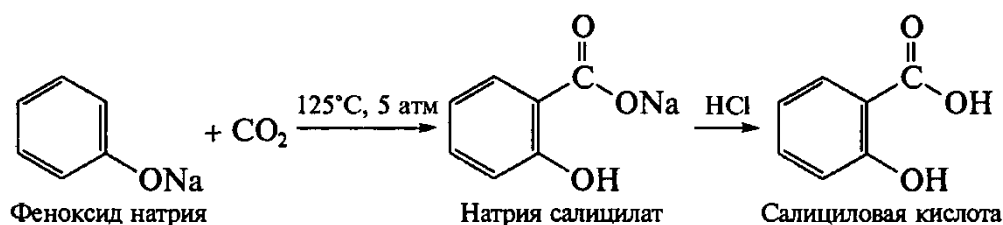
**Застосування.** Антисептичний засіб.

### Кислота саліцилова



**Механізм дії.** Полягає у денатурації білків клітин організму та мікробних клітин.

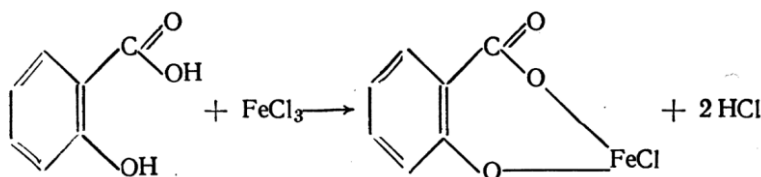
### Синтез



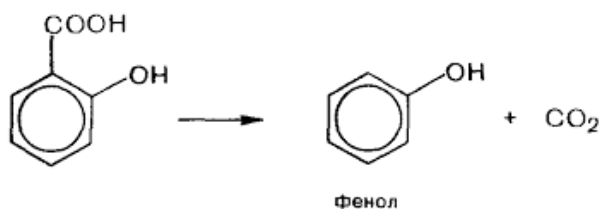
**Властивості.** Білі дрібні голчасті кристали або легкий кристалічний порошок, солодкувато-кислий на смак. Погано розчиняється у воді, легко – у спирті та ефірі.

### Ідентифікація.

1. Реакція з  $\text{FeCl}_3$  – синьо-фіолетове забарвлення:



2. При нагріванні – декарбоксилювання з утворенням фенолу:



3. Реакція утворення ауринового барвника з розчином  $\text{HC(O)H}$  і  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (к.).

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*



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

**Зберігання.** У добре закупорений тарі.

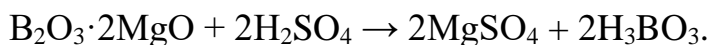
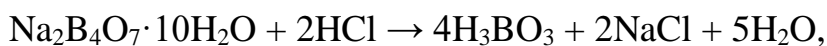
**Застосування.** Антисептичний засіб.

## Кислота борна



**Механізм дії.** Коагулює білки (у тому числі ферменти) мікробної клітини, порушує проникність клітинної оболонки, завдяки чому затримується ріст і розвиток бактерій.

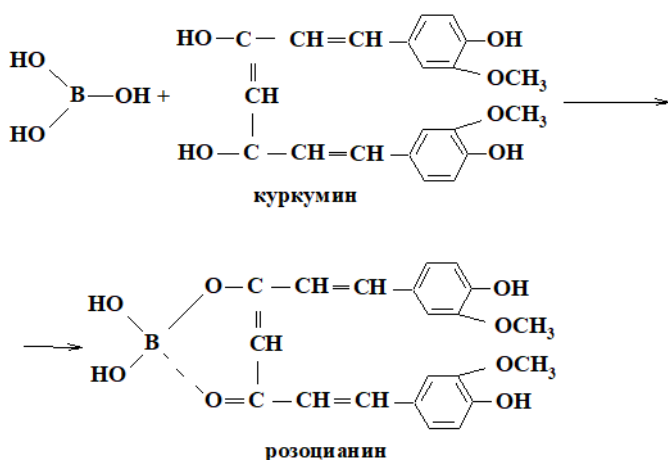
**Синтез.**



**Властивості.** Білий кристалічний порошок, безбарвні блискучі пластинки або білі кристали; гігроскопічний.

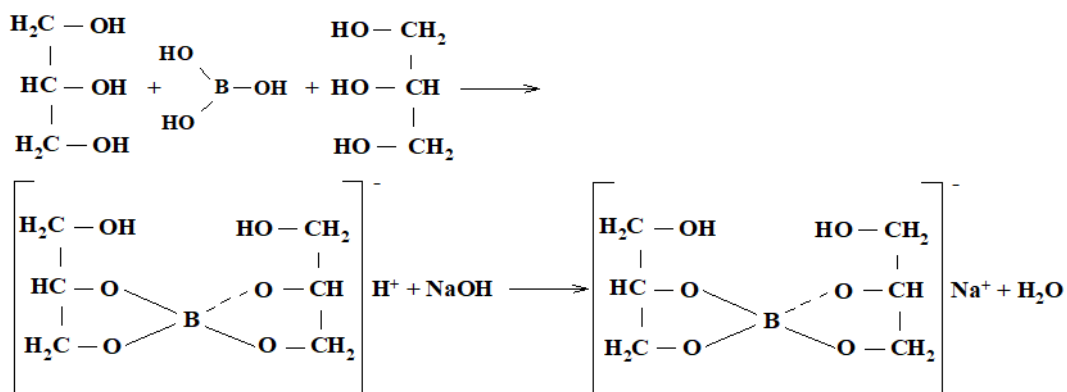
**Ідентифікація.**

1. Суміш  $\text{H}_3\text{BO}_3$  з метанолом і  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) горить зеленим полум'ям:
2. Водний розчин субстанції має кислу реакцію.
3. Куркумовий папір забарвлюється в рожевий або бурувато-червоний колір:



**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування в середовищі

маніту, індикатор – фенолфталеїн, :



**Зберігання.** У добре закупорений тарі.

**Застосування.** Антисептичний засіб, зовнішньо у вигляді водних розчинів (2-4 %) для полоскання рота, горла, промивання очей, а також у вигляді мазі (5-10 %) та в присипках при захворюваннях шкіри.

### Натрію тетраборат, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$

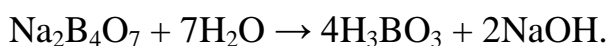
**Механізм дії.** Коагулює білки (у тому числі ферменти) мікробної клітини.

**Синтез.**  $\text{CaB}_4\text{O}_7 + \text{Na}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 + \text{CaCO}_3 \downarrow$  (гарячий розчин).

**Властивості.** Білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, що вивітрюється, розчинний у воді, легкорозчинний у гарячій воді та гліцерині.

**Ідентифікація.**

1. Суміш з метанолом і  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) горить зеленим полум'ям.
2. Субстанція + розчин фенолфталеїну – червоне забарвлення:



**Кількісне визначення.**

1. Алкаліметрія манітових розчинів, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1/2$ .
2. Ацидиметрія, індикатор – метиловий оранжевий,  $s = 1/2$ :
3.  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 + 2\text{HCl} + 5\text{H}_2\text{O} \rightarrow 4\text{H}_3\text{BO}_3 + 2\text{NaCl}.$

**Зберігання.** У добре закупорений тарі.

**Застосування.** Зовнішньо як антисептик. Іноді перорально при лікуванні хворих на епілепсію (особливо дітей).

### Срібла нітрат

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

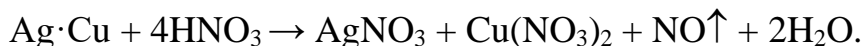
*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

стор. 122

## AgNO<sub>3</sub>

**Механізм дії.** Забезпечує денатурацію білка, блокаду сульфгідрильних груп ферментних систем протоплазми мікробної клітини.

**Синтез.**

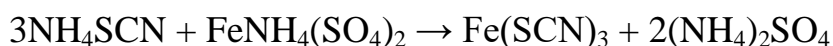
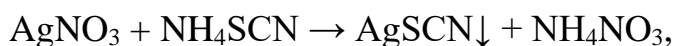


**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або прозори безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

**Ідентифікація.**

Реакції на срібло і нітрати.

**Кількісне визначення.** Тіоціанатометрія, пряме титрування, індикатор – феруму (III) амонію сульфат,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупорений тарі, в захищеному від світла місці.

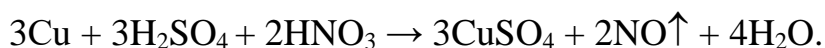
**Застосування.** Антисептичний, припікаючий засіб.

## Купруму сульфат пентагідрат

### CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O

**Механізм дії.** Забезпечує денатурацію білка, блокаду сульфгідрильних груп ферментних систем протоплазми мікробної клітини.

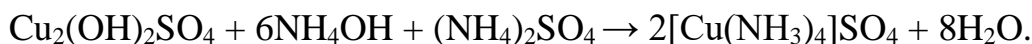
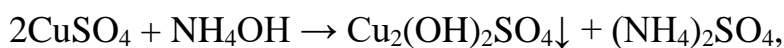
**Синтез.**



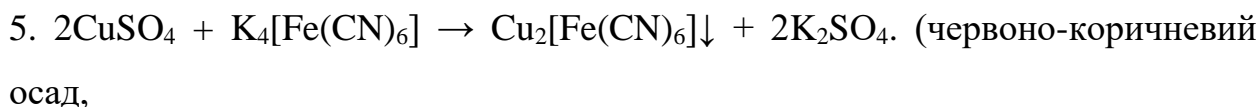
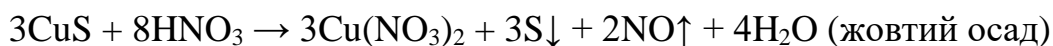
**Властивості.** Кристалічний порошок синього кольору або прозори сині кристали. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті, водні розчини мають кислу реакцію (гідроліз).

**Ідентифікація.**

1. З розчином амоніаку – синій осад, розчиняється у надлишку реактиву:

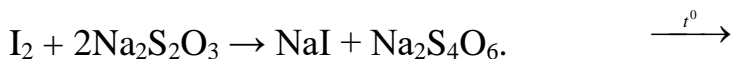
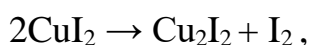
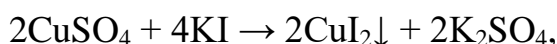


Нефармакопейні реакції:



розчинний у розчині амоніаку).

**Кількісне визначення.** Йодометрія за замісником, додають калію йодид в присутності  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , титрант – натрію тіосульфат, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупорений тарі.

**Застосування.** Зовнішньо – антисептичний, в'яжучий, припікаючий, внутрішньо – блювотний засіб.

### Цинку оксид

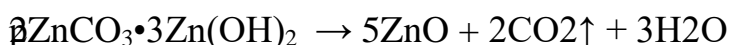
#### ZnO

**Механізм дії.** Викликає денатурацію білків і утворення альбумін атів

**Синтез.**

1

2. Прожарюванням при  $250^\circ\text{C}$  свежесаженого основного карбонату цинку, одержуваного із сульфату цинк по реакції:



*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс,*

*Фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

стор. 124

а

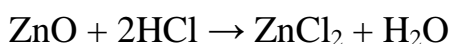
р

**Властивості.** Білий або білий з жовтуватим відтінком аморфний порошок без запаху, практично нерозчинний у воді і спирті, розчинний у розчинах лугів, розведених мінеральних кислотах.

### Ідентифікація.

1. При прожарюванні цинку оксид жовтіє, а при охолодженні знову здобуває білий колір.

2. Субстанцію розчиняють в розведеній соляній кислоті:



Одержаний розчин розбавляють водою і проводять реакції на цинк.

3. Нефармакопейна реакція – при прожарюванні цинку оксиду з кобальту(II) нітратом утворюється характерне зелене забарвлення (зелень Рінмана):



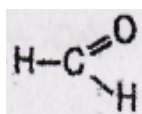
**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування після розчинення субстанції в кислоті оцтовій розведеній у присутності ГМТА, індикатор – ксиленоловий оранжевий,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупорений тарі.

**Застосування.** Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст, як в'яжучий, підсушуючий та дезінфікуючий засіб при шкірних захворюваннях.

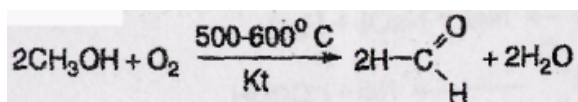
## Альдегіди

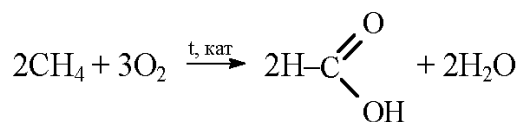
### Формальдегіду розчин 35 %



**Механізм дії.** При проникненні у клітину або спору формальдегід легко сполучається з аміногрупами білка, блокує реактивні групи білкової молекули.

### Синтез.

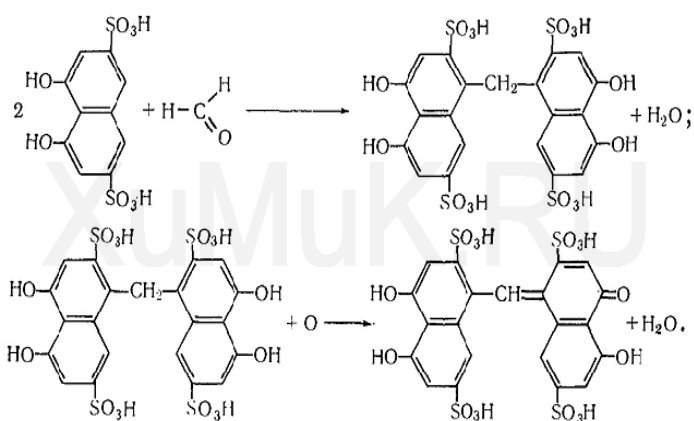




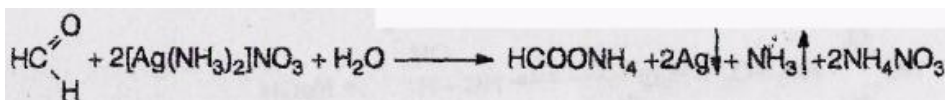
**Властивості.** Прозора безбарвна рідина. Змішується з водою і 96 % спиртом. При зберіганні може каламутити. При зберіганні полімеризується з утворенням параформу (білий осад). Для запобігання полімеризації додають стабілізатор – метиловий спирт (до 15 %).

### Ідентифікація.

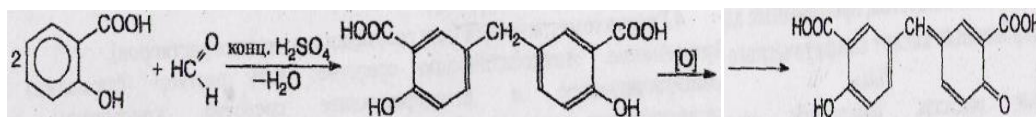
1. При взаємодії із натрієвою сіллю кислоти хромотропової у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється фіолетово-сине або фіолетово-червоне забарвлення:



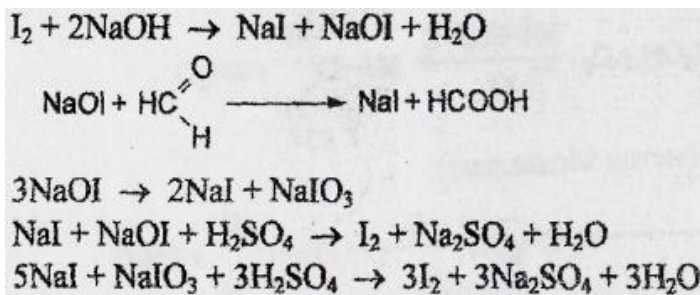
2. Реакція «срібного дзеркала»:



3. Нефармакопейна реакція – з саліцилової кислотою у присутності кислоти сульфатної концентрованої – червоне забарвлення:



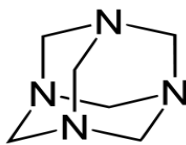
**Кількісне визначення.** Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ :



**Зберігання.** У добре закупорених склянках, в захищеному від світла місці, при температурі від 15 °С до 25 °С.

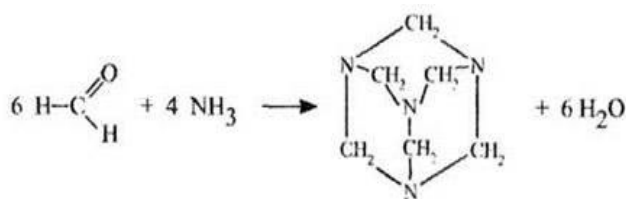
**Застосування.** Антисептичний, дезінфікуючий і дезодоруючий засіб, консервант для біологічного матеріалу. Фунгіцидні властивості використовуються для захисту насіння.

### Метенамін



**Механізм дії.** Механізм дії полягає у розчепленні у кислому середовищі з вивільненням формальдегіду, який денатурує білкові структури мікробів.

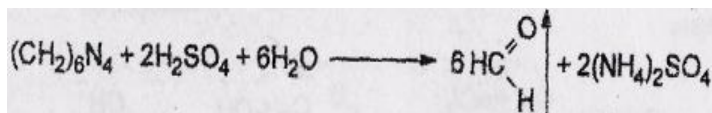
**Синтез.**



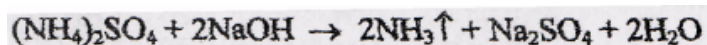
**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні випаровується не плавлячись. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легко розчинний у воді та спирті, розчинний у хлороформі.

**Ідентифікація.**

Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:

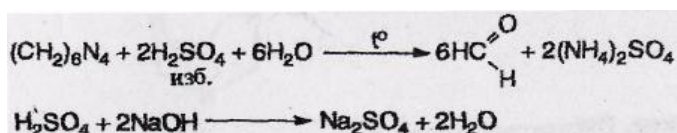


При наступному додаванні натрію гідроксиду виділяється амоніак:

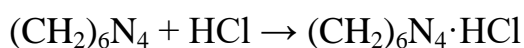


### Кількісне визначення.

1. Кислотно-основне зворотне титрування, індикатор – метиловий червоний,  $s = 1/2$ :



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



**Зберігання.** У добре закупореної тарі.

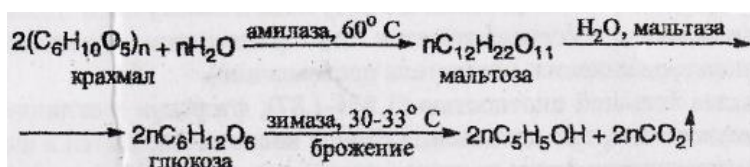
**Застосування.** Антисептичний засіб, застосовується перорально та інтравенозно при інфекціях сечовидільних шляхів. Антидот при отруєннях солями важких металів.

## Спирти

### Етанол 96 %, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

**Механізм дії.** Етанол коагулює білки, активний відносно грам позитивних і грам негативних бактерій та вірусів.

### Синтез.



**Властивості.** Прозора, безбарвна, легка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна, змішується з водою, метиленхлоридом, ефіром, хлороформом, ацетоном і

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*

*Дисципліна: «Фармацевтична хімія»*

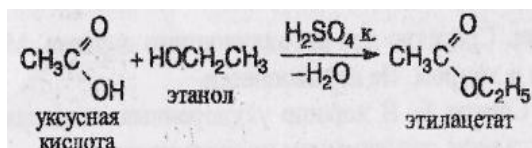
*стор. 128*



гліцерином. Горить блідно-голубим бездимним полум'ям. Кипить при температурі близько 78 °С.

### Ідентифікація.

1. За допомогою фізичних констант (температура кипіння, відносної густини), ІЧ-спектроскопії та за результатами хімічних реакцій.
2. При окисленні калію перманганатом у присутності кислоти сульфатної розведеної утворюється ацетальдегід – має характерний запах.
3. Йодоформна проба – утворюється жовтий осад з характерним запахом:  
 $C_2H_5OH + 4I_2 + 6KOH \rightarrow CHI_3\downarrow + 5KI + HCOOK + 5H_2O$ .
4. Нефармакопейна реакція – утворення етилацетату (характерний запах):



**Кількісне визначення.** ДФУ не передбачає кількісного визначення.

При необхідності для кількісного визначення етанолу можуть бути використані методи:

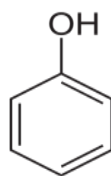
1. Встановлення відносної густини і визначення концентрації спирту за допомогою алкоголеметричних таблиць.
2. Хімічний метод – дихроматометрія.
3. У фармацевтичних засобах АНД рекомендує визначати концентрацію етанолу за відотною густиною або температурними межами перегонки.

**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.

## Феноли

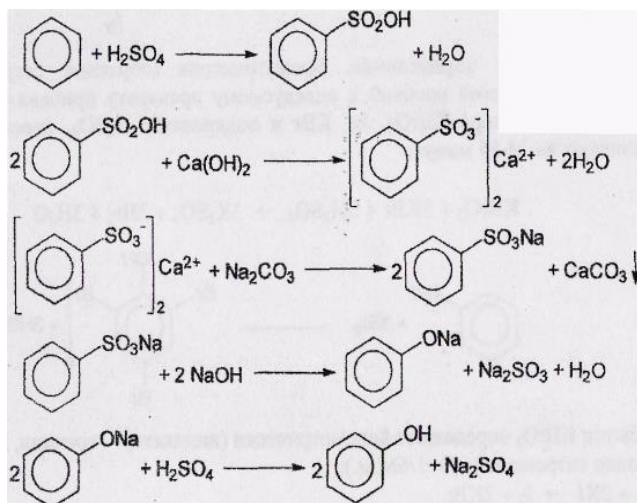
### Фенол



**Механізм дії.** Високі концентрації фенолу дають бактерицидний ефект, зумовлюючи денатурацію білків мікроорганізму. Механізм антибактеріальної активності фенолу пов'язують також з інгібуючою дією на ферменти, особливо дегідрогенази.

### Добування.

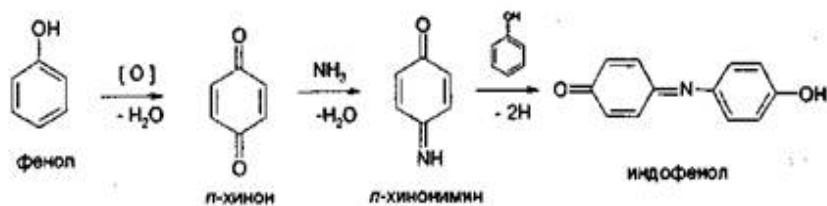
1. Із кам'яновугільної смоли.
2. Синтетичний спосіб:



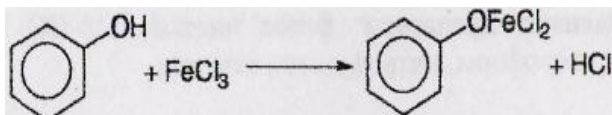
**Властивості.** Безбарвні, блідно-рожеві або блідно-жовтуваті кристали, що розпливаються на повітрі, зі своєрідним запахом. Розчинний у воді, дуже легко розчинний у 96 % спирті, гліцерині, метиленхлориді і маслах. У розчинах лугів та амоніаку легко розчиняється з утворенням фенолятів. Реакція водного розчину слабкисла.

### Ідентифікація.

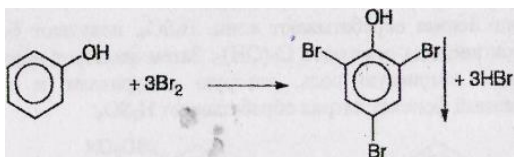
1. Індифенолова реакція – ЛЗ розчиняють у розчині амоніаку і додають розчин натрію гіпохлориту концентрованого – з'являється блакитне забарвлення, що згодом стає інтенсивнішим:



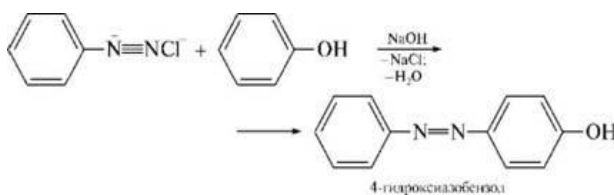
2. Реакція з розчином феруму (III) хлориду – фіолетове забарвлення:



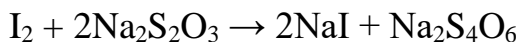
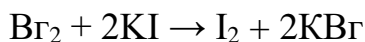
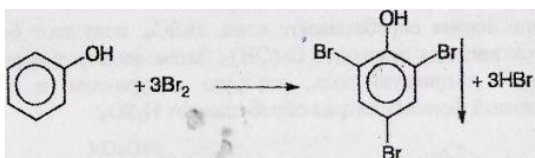
3. Із бромною водою – осад трибромфенолу блідно-жовтого кольору:



4. Нефармакопейна реакція азосполучення – утворюються азобарвники вишнево-червоного або оранжево-червоного кольору:



**Кількісне визначення.** Броматометрія, зворотне титрування,  $s = 1$ :



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

**Застосування.** Антисептик. Чистий фенол викликає опіки, 3-5 % розчин фенолу в гліцерині, 2 % мазь фенолу, «Ферезол» (суміш крезолу і фенолу) застосовують для видалення бородавок, папілом.

## **Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:**

- ✓ комп'ютерна презентація;
- ✓ ілюстративні матеріали;
- ✓ приклади розв'язування типових задач чи виконання типових завдань;
- ✓ мультимедійний проектор.

## **Питання для самоконтролю:**

1. Класифікація **антисептичних та дезінфікуючих засобів**
2. Фармацевтичний аналіз **антисептичних та дезінфікуючих засобів - Галогенів та галогеновмісних засобів, Окисників, Кислот і лугів, Солей важких металів**
3. Фармацевтичний аналіз **антисептичних та дезінфікуючих засобів – Альдегідів, Спиртів, Фенолів**
4. Фармацевтичний аналіз **антисептичних та дезінфікуючих засобів – Барвників, Детергентів, Лікарських речовини сульфору**

## **Список використаних джерел:**

### **Основна:**

1. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред.

- П.О.Безуглого. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2017. - 456 с.
5. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
6. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.
7. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) Г.П. Ніжник. — 2-е вид., випр. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2015. – 352с.
8. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навчальний посібник / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. — 3-є видання – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2019. – 152 с.
9. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 194с.
10. 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.
11. Фармацевтична хімія. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Лікарські засоби неорганічної природи: лабораторно-практичні заняття. Навчальний посібник / Л.Г. Мішина. – Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К»», 2010. – 384 с.
12. Аналітична хімія та інструментальні методи аналізу / А.І.Габ, Д.Б. Шахнін, В.В. Малишев -Університет "Україна", 2018- 396 с.

#### **Електронні інформаційні ресурси:**

1. Спеціалізоване медичне інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних та фармацевтичних вузів. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.morion.ua>.
2. Всесвітня організація охорони здоров'я. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int>.

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання*  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

3. Фармацевтична енциклопедія. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>.
4. Офіційний сайт Міжнародної організації зі стандартизації <http://www.iso.org/iso/home.html>
5. Compendium online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/bad/>
6. Пошукова база Medline [Електронний ресурс]. – Режим доступу: National Library of Medicine <https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>