

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.

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:

- Препарати для місцевої анестезії
- Антацидні, обволікаючі та в'яжучі засоби
- Адсорбуючі засоби
- Протикашльові засоби периферичної дії

- Відхаркувальні засоби

- Подразнювальні 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):

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.

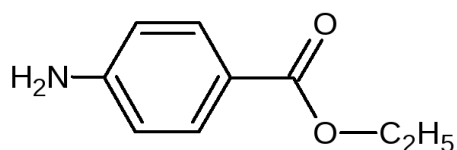
2. Засоби, що стимулюють закінчення аферентних нервів:

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

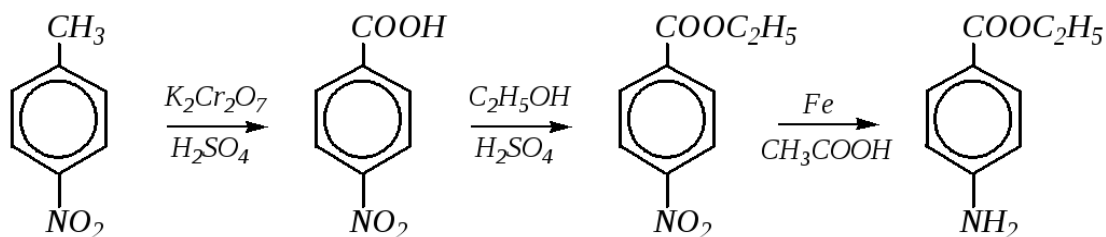
Механізм дії. Вважається, що вони діють на мембрану нервових волокон, блокуючи натрієві канали і, таким чином, блокують проведення імпульсів. Сила і тривалість дії місцевих анестетиків загалом залежать від ступеня їх ліпофільності, оскільки ліпофільні сполуки легко проникають у клітини.

Естери *p*-амінобензойної кислоти

Бензокаїн (Анестезин)



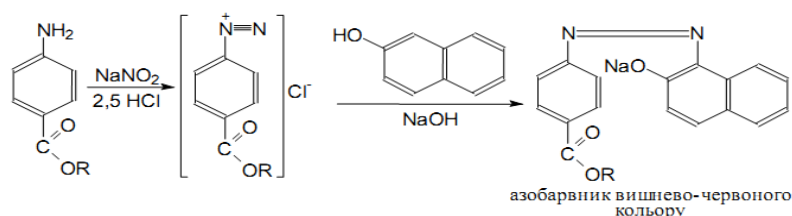
Синтез.



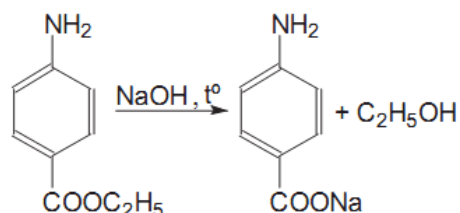
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, слабо гіркий на смак, на язиці викликає почуття заніміння. Дуже мало розчинний у воді, легко розчинний у спирті, ефірі, хлороформі.

Ідентифікація.

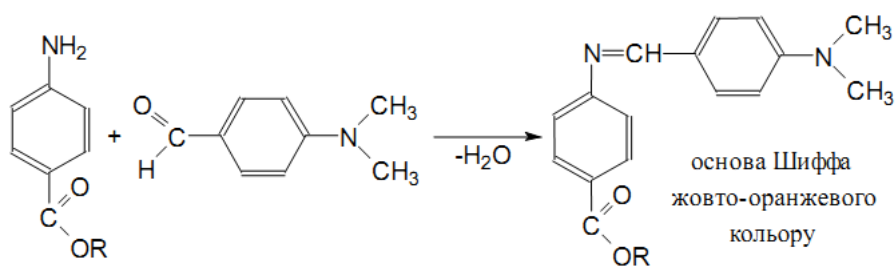
1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу (утворення азобарвника):



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

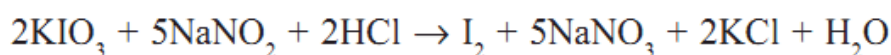
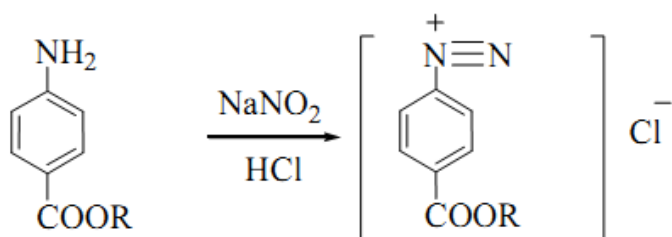


3. Реакція утворення основи Шиффа жовто-оранжевого кольору:

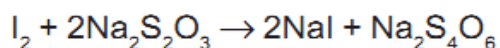
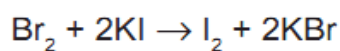
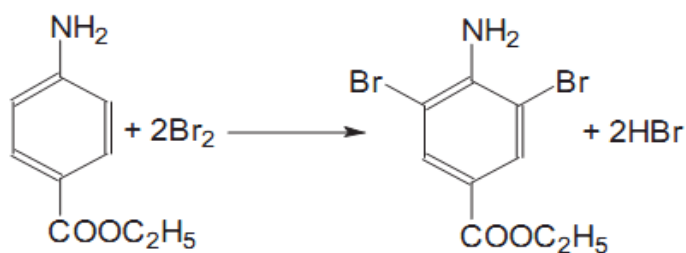
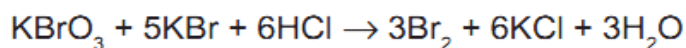


Кількісне визначення.

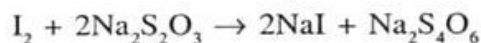
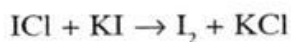
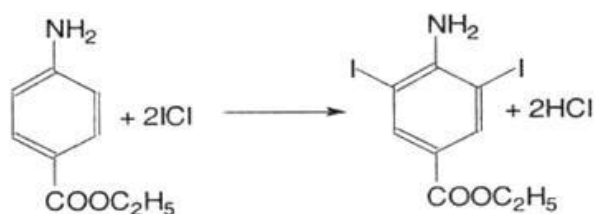
1. Нітритометрія, пряме титрування, індикатор – йодкрахмальний папір, $s = 1$:



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



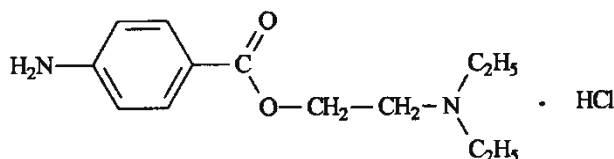
3. Йодхлорметрія, зворотне титрування, $s = 1,5$:



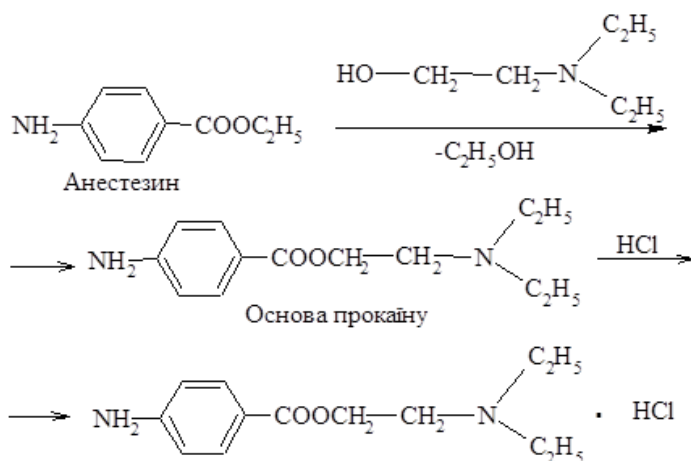
Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

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).



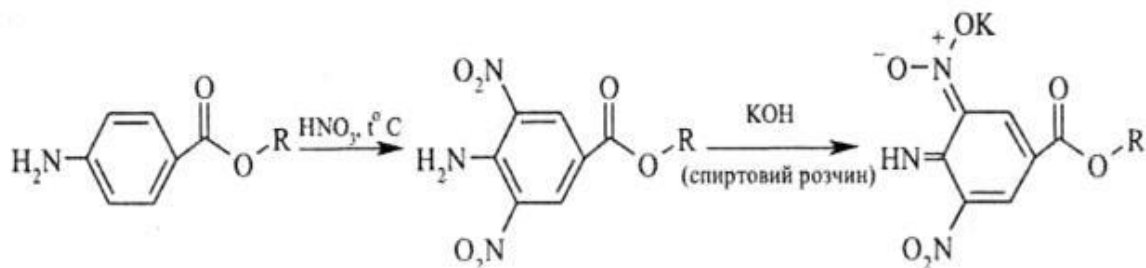
Синтез.



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 + HNO_3 (димл.) \rightarrow упарюють + ацетон \rightarrow коричнювато-червоне забарвлення:



Кількісне визначення.

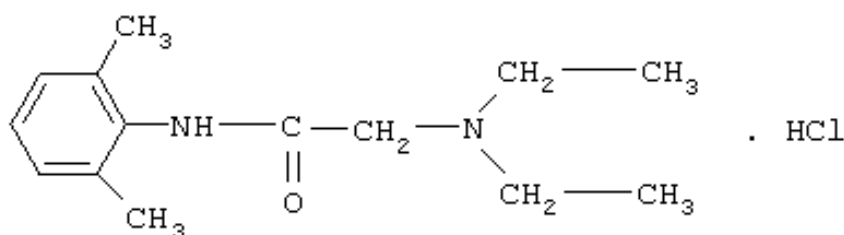
1. Нітриметрія, $s = 1$.
2. Алкаліметрія за зв'язаною HCl , індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$.
3. Аргентометрія за зв'язаною HCl , $s = 1$.

Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

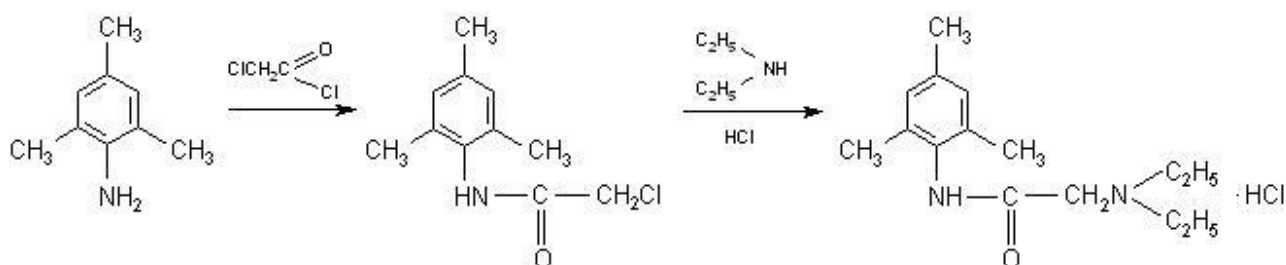
Застосування. Місцевоанестезуючий засіб. При всмоктуванні і при безпосередньому введенні в кров впливає на весь організм в цілому.

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, легкорозчинний у спирті. Т. пл ≈ 254 °С з розкладанням.

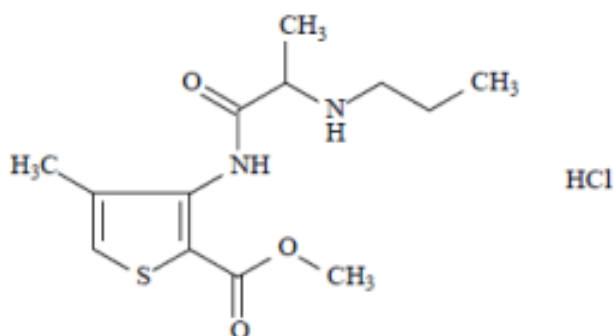
Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-спектроскопія, ТШХ.
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 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)



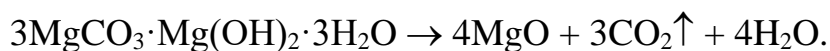
Застосування. Місцево анестезуючий засіб, виявляє бистру і відносно тривалу дію.

Антацидні, обволікаючі та в'язучі засоби

Препарати магнію

Магнію оксид легкий, магнію оксид важкий

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



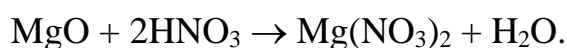
Властивості. Дрібні аморфні порошки білого кольору. Практично не розчинні у воді, у якій виявляють лужну реакцію. Розчиняються в розведених кислотах, у більшості випадків зі слабким виділенням бульбашок газу. На повітрі, поглинаючи вуглекислий газ, переходить у магнію карбонат.

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

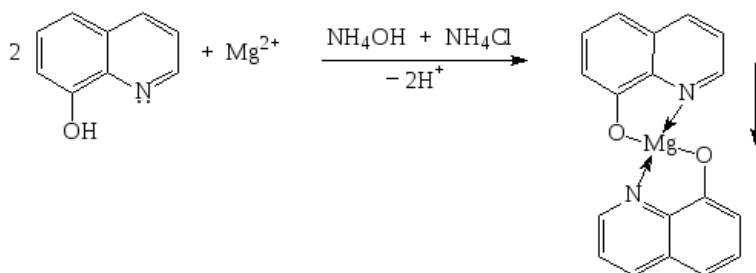
15,0 г MgO важкого → об'єм близько 30 мл.

Ідентифікація.

1. Підтверджується після розчинення в HNO₃ розведений:



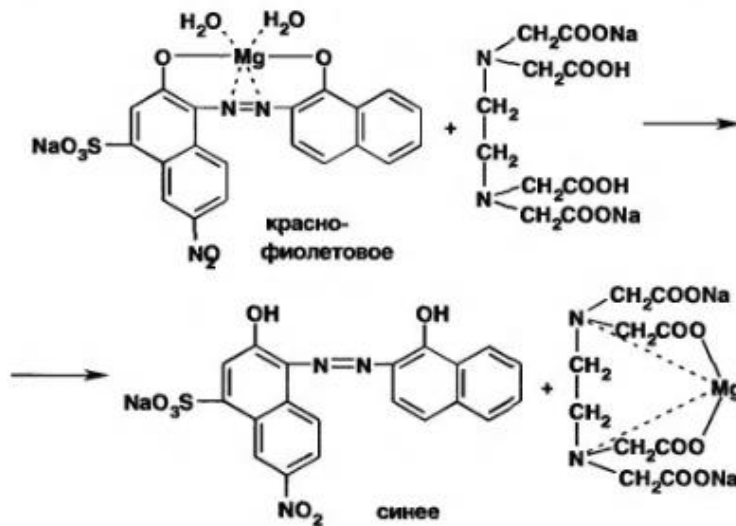
2. Реакція з 8-оксихіноліном – утворюється жовто-зелений кристалічний осад:



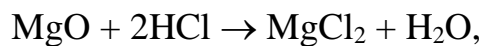
Кількісне визначення.

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

ора:



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



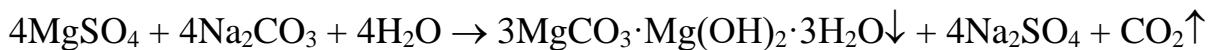
Зберігання. У добре закупореній тарі.

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 \rightarrow об'єм \sim 180 мл

15,0 г_важкого \rightarrow об'єм \sim 30 мл.

Субстанції дають реакції на магній та карбонати.

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

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

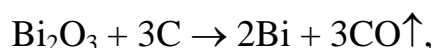
Зберігання. У добре закупорений тарі.

Застосування. В'язучий та антацидний засіб.

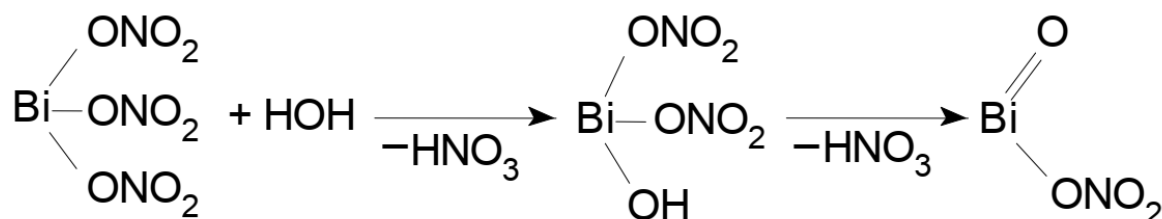
Препарати вісмуту

Вісмуту нітрат основний

Добування.



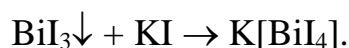
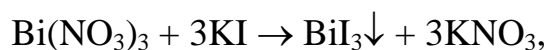
Водні розчини вісмуту нітрату гідролізуються у киплячій воді з утворенням нерозчинного вісмуту нітрату основного:



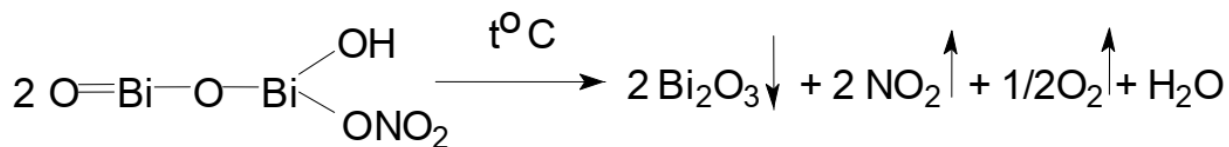
Властивості. Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок, практично не розчинний у воді, спирті, розчинний в HCl, HNO₃. Змочений у воді забарвлює синій лакмусовий папір у червоний колір (pH < 7).

Ідентифікація.

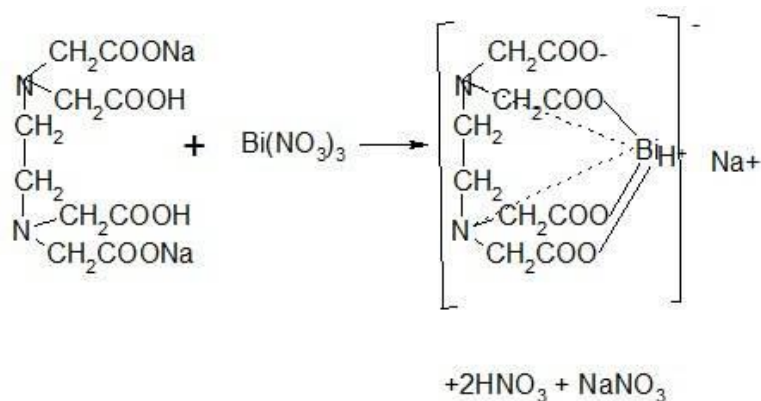
1. Субстанція дає характерні реакції на вісмут.
2. З розчином KI → чорний осад, розчинний у надлишку реактиву:



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.

Застосування. В'яжучий, 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.

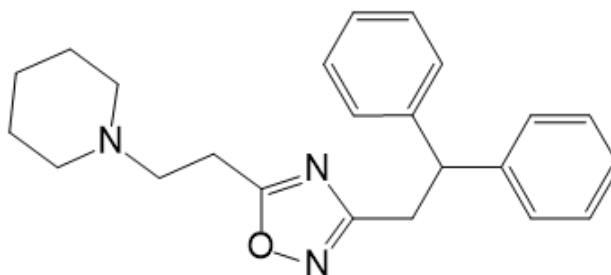
Зберігання. У добре закупорений тарі, в сухому місці.

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).

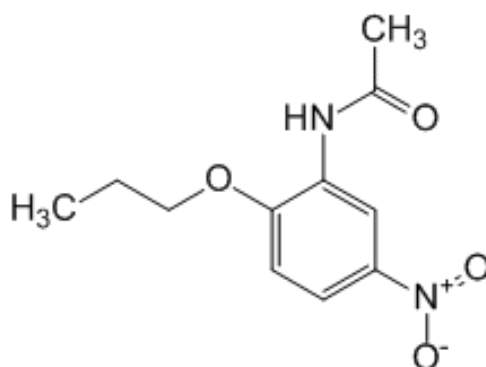
Преноксдіазин (Лібексин)



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.

Ацетиламініонітропропоксибензен



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 гідрогенкарбонат та ін.):

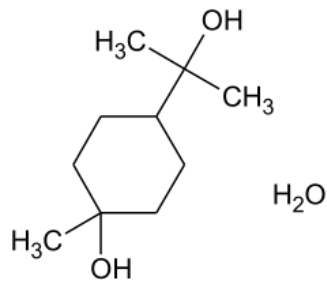
- засоби рефлекторної дії;
- засоби резорбтивної дії.

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

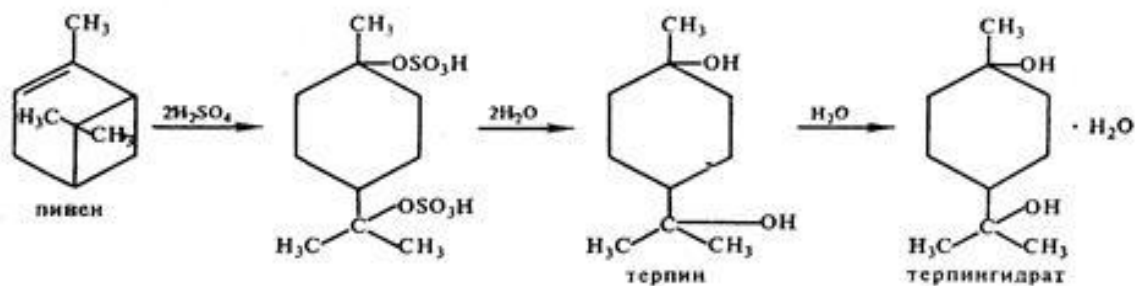
- препарати протеолітичних ферментів, а також нуклеаз;
- синтетичні муколітики;
- стимулятори синтезу сурфактанту (бромгексин, амброксол – лазолван);
- замінники сурфактанту (альвеофакт, екзосурф) – призначають немовлятам при синдромі дисемінованого внутрішньо-судинного згортання.

Препарати, що стимулюють відхаркування

Терпінгідрат



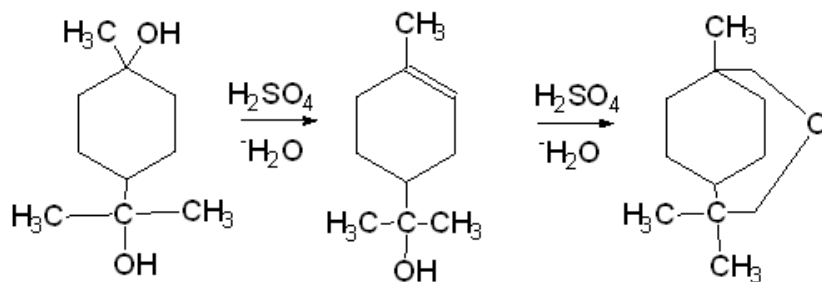
Добування. Гідратацією пинену, що міститься в піненовій фракції скипидару:



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.

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.

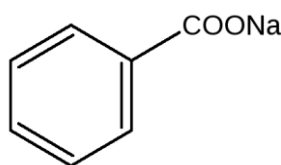
3. Т. пл. 115 – 117 °С.

Кількісне визначення. Для субстанції АНД не передбачає кількісного визначення.

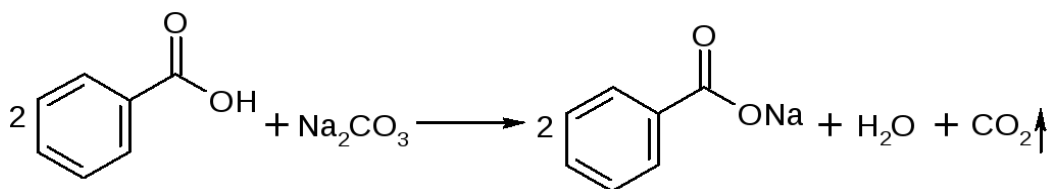
Зберігання. У добре закупорений тарі.

Застосування. При хронічних бронхітах як відхаркувальний засіб.

Натрію бензоат



Добування. Розчиненням кислоти бензойної в розчині соди:



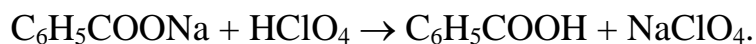
Властивості. Кристалічний порошок чи пластівці білого кольору, слабо гігроскопічний. Легко розчинений у воді, помірно – у спирті 90 %-ному.

Ідентифікація.

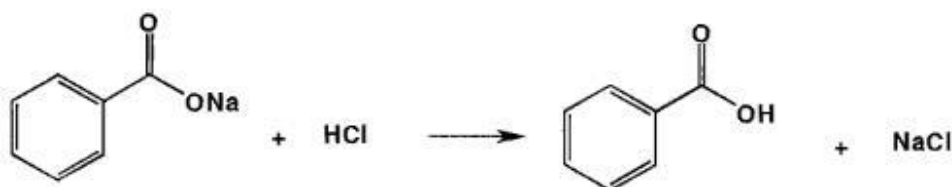
1. Субстанція дає реакцію на бензоати.
2. Субстанція дає реакцію на натрій.

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, $s = 1$:

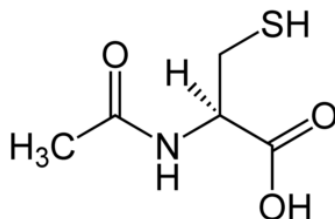


Зберігання. У добре закупорений тарі.

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

Муколітичні засоби

Ацетилцистеїн

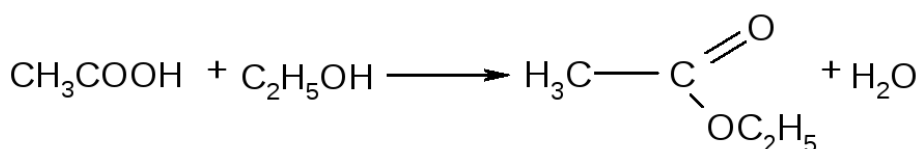
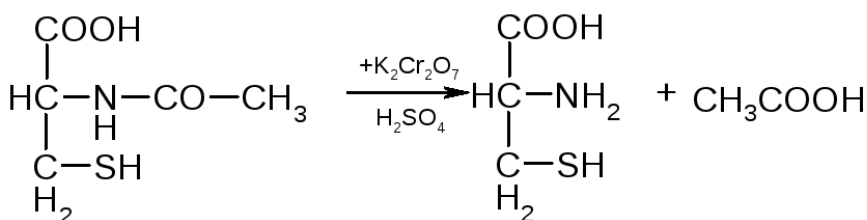


Властивості. Білий або білий зі злегка жовтуватим відтінком кристалічний порошок, зі слабким специфічним запахом, легкорозчинний у воді і спирті, дуже малорозчинний в ефірі, у метиленхлориді.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр, т. пл., метод рідинної хроматографії.

2. Субстанція дає характерні реакції на ацетил:



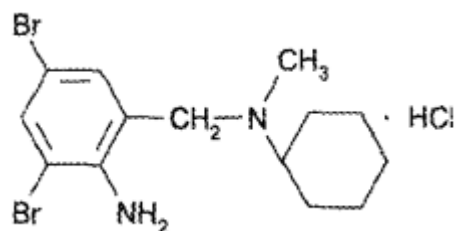
3. З розчином натрію нітропрусиду у присутності розчину аміаку концентрованого → темно-фіолетове забарвлення.

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

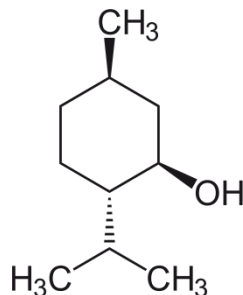
Кількісне визначення. Методом алкаліметрії у суміші спирту етилового і 0,01 М розчину НСІ потенціометрично.

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

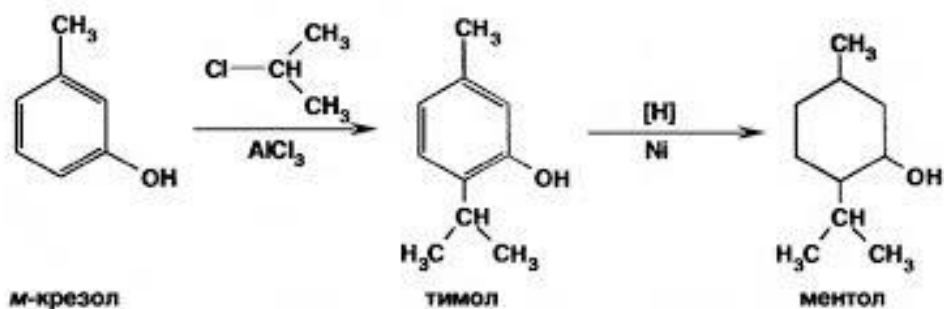
Ментол рацемічний



Добування.

1. Виділення ментолу з ефірної м'ятної олії.

2. Шляхом взаємодії м-крезолу з ізопропілхлоридом з подальшим гідруванням тимолу:



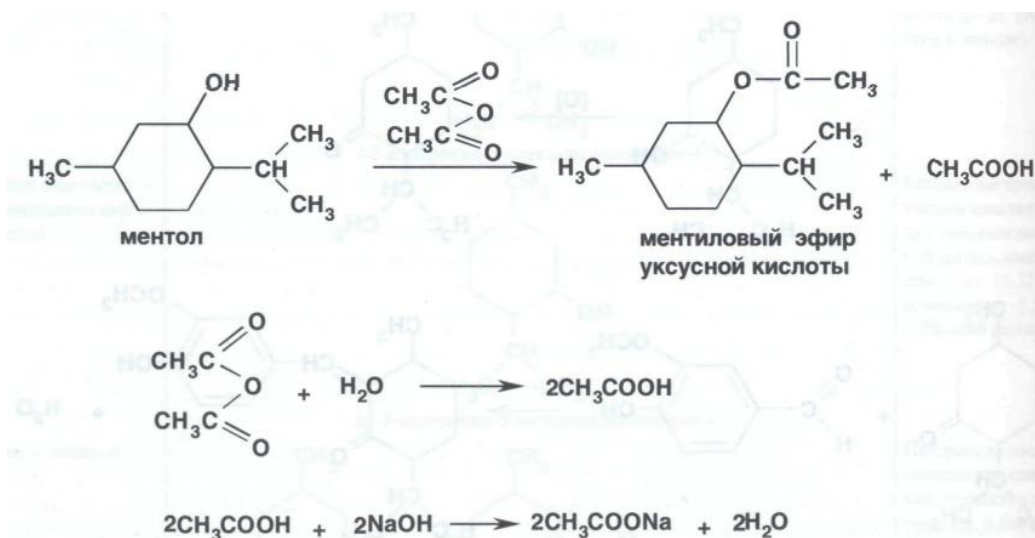
Властивості. Кристалічний безбарвний порошок із сильним характерним запахом і смаком. Леткий при звичайної температурі (т. пл. $\sim 34^\circ\text{C}$). Практично не розчинний у води, дуже легко розчинний у 96 % спирти, ефіри і петролейному ефіри, легко розчинний у жирних оліях.

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.

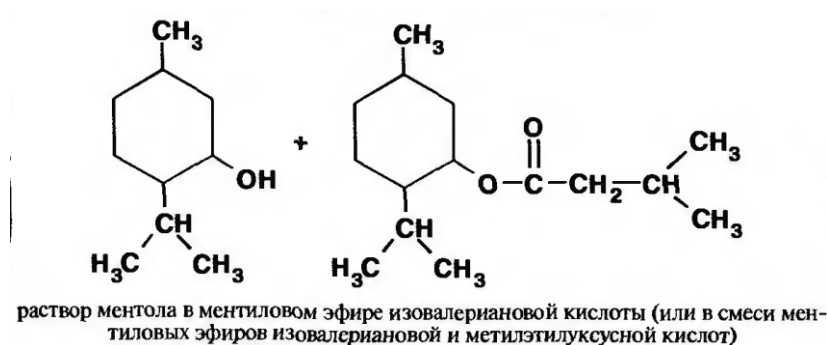
Кількісний вміст ментолу – метод ацетилювання, зворотне титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$:



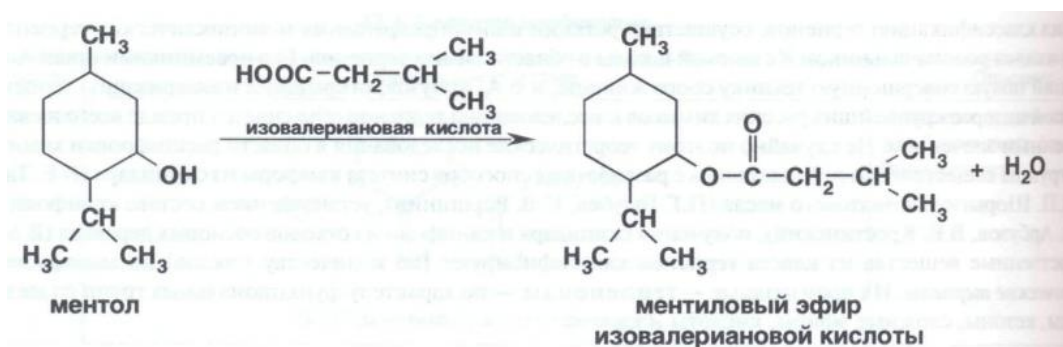
Зберігання. У добре закупореній тарі, у прохолодному місці.

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



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

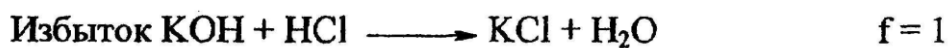
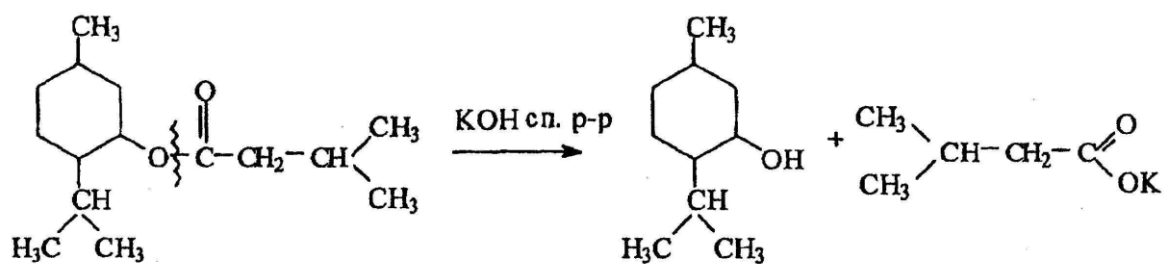


Властивості. Прозора масляниста рідина із запахом ментолу. Практично не розчинний у воді, легко розчинний у спирті.

Ідентифікація.

1. Реакція на ментол з розчином ваніліну в H_2SO_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.

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

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: Засоби, що впливають на еферентну нервову систему.

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 еферентну нервову систему, а також характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії,
Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 24

методи отримання, методи аналізу, застосування в медицині. В результаті лекції студенти повинні засвоїти властивості, методи аналізу лікарських засобів, що впливають на еферентну 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:

- Класифікація лікарських засобів, які впливають на еферентну іннервацію
- Засоби, що діють на холінорецептори
- Антихолінестеразні засоби
- Холіноблокатори (холінолітики)
- Засоби, що діють на адренорецептори (адреноміметики)
- Адреноблокатори (адренолітики)

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):

До еферентних нервів належать *рухові (соматичні)*, які іннервують скелетні м'язи, і *вегетативні*, які регулюють функції внутрішніх органів.

Вегетативні нерви на відміну від соматичних перериваються у нервових вузлах (гангліях) і складаються з пре- і постгангліонарного волокон. Соматичні нерви не перериваються і мають одне волокно.

Вегетативні нерви поділяють на **симпатичні і парасимпатичні**. Вони відрізняються за місцем виходу з ЦНС, місцем розташування гангліїв (симпатичні – знаходяться поблизу від місця виходу з ЦНС, а парасимпатичні – поблизу органів). Симпатичні і парасимпатичні нерви протилежно діють на функції внутрішніх органів. Це пояснюється тим, що із закінчень нервів виділяються **нейромедіатори** (трансмітери) – речовини, які є переносниками нервового збудження. Нерви, з яких виділяється нейромедіатор **ацетилхолін**, називають холінергічними, а нерви, з яких виділяється **норадреналін**, – адренергічними.

Синапс – це місце контакту між двома нейронами або між нервовими закінченнями й ефектором (виконавчим органом). Синапси, в яких виділяється ацетилхолін, називають *холінергічними*, а в яких норадреналін – *адренергічними*.

Класифікація лікарських засобів, які впливають на еферентну іннервацію

Холінорецептори – спеціальні утворення на постсинаптичній мембрані, неоднаково чутливі до хімічних речовин.

м-холінорецептори (мускариночутливі) – чутливі до мускарину (алкалоїд грибів мухоморів).

н-холінорецептори (нікотиночутливі) – чутливі до нікотину (алкалоїд тютюну).

Засоби, що стимулюють холінорецептори.

- *м-холіноміметики*: пілокарпіну гідрохлорид, ацеклідін.
- *н-холіноміметики*: цититон, лобеліну гідрохлорид.
- *антихолінестеразні засоби*: прозерин (неостигміну метилсульфат), армін.

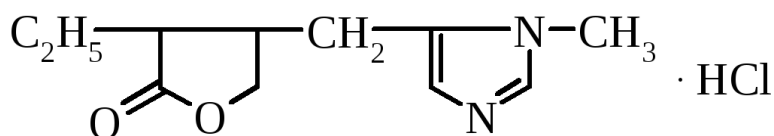
Засоби, що блокують холінорецептори.

- *m*-холіноблокатори: атропіну сульфат, скополаміну гідробромід, платифіліну гідротартрат.
- *n*-холіноблокатори: пахікарпіну гідройодид.

Засоби, що діють на холінорецептори

Холіноміметики

Пілокарпіну гідрохлорид

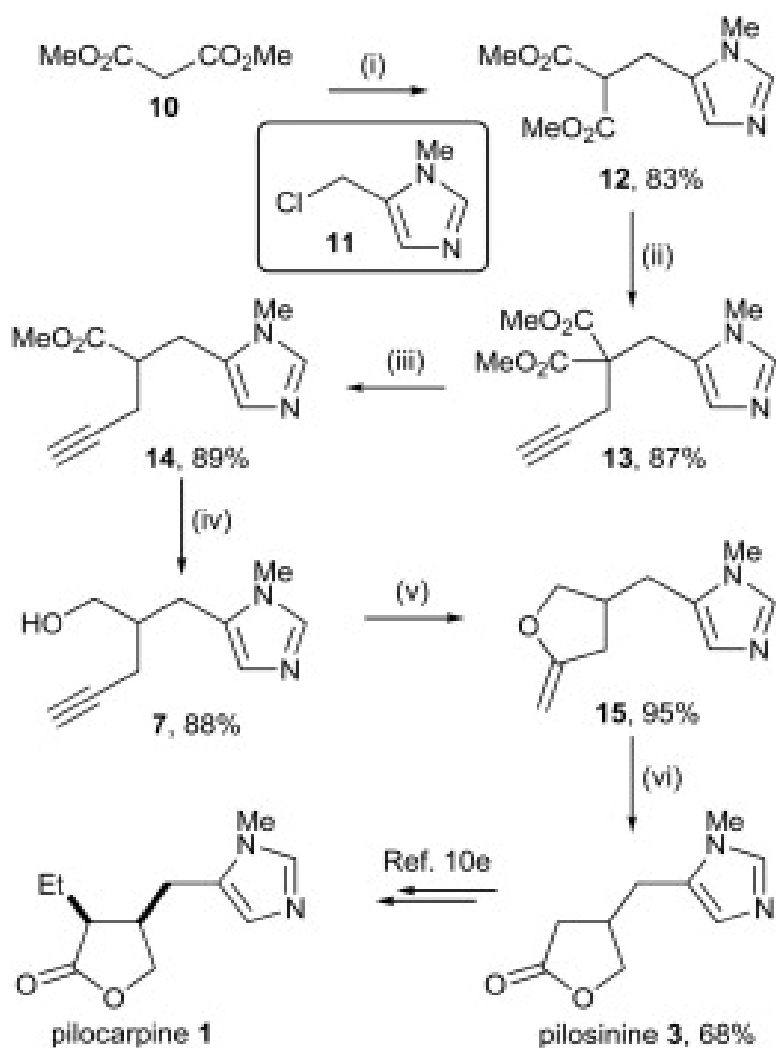


Механізм дії. *m*-холіноміметик, механізм дії зумовлений збудженням периферичних *m*-холінорецепторів, що зумовлює скорочення кругового м'яза райдужки та ціліарного м'яза, супроводжується звуженням зіниці і відкриттям кута передньої камери ока, покращенням відтоку внутрішньоочної рідини, що загалом спричиняє зниження внутрішньоочного тиску та покращує трофічні процеси у тканинах ока.

Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху. Гігроскопічний, дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у спирті, практично не розчиняється в ефірі і хлороформі.

Активність проявляє природний правообертальні *цис*-ізомер. Пілокарпін виділяють з листя рослин роду *пілокарпус*, в яких його зміст досягає 0,8 % (в розрахунку на суху речовину).

Синтез.



Ідентифікація.

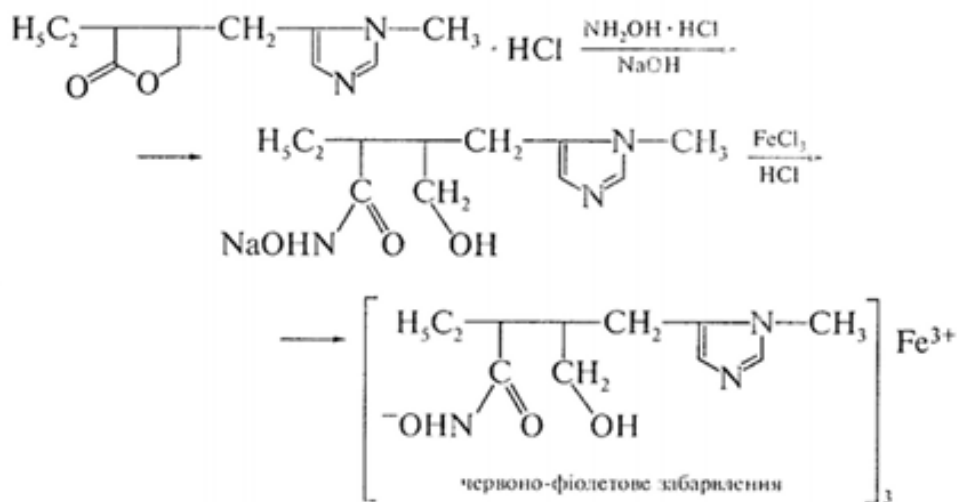
1. Реакція на хлориди:

2. Реакція утворення надхромових кислот:

($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{конц. H}_2\text{SO}_4 + \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) \rightarrow в присутності пілокарпіну екстрагуються хлороформом і забарвлюють CHCl_3 -шар у синьо-фіолетовий колір.

3. Питоме обертання від $+88,5^\circ$ до $+91,0^\circ$ (2 % водний розчин).

4. Гідроксамова проба (бутиролактон):



Кількісне визначення.

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

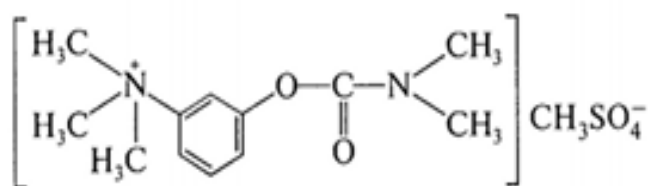
Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла і вологи.

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

Антихолінергасні засоби

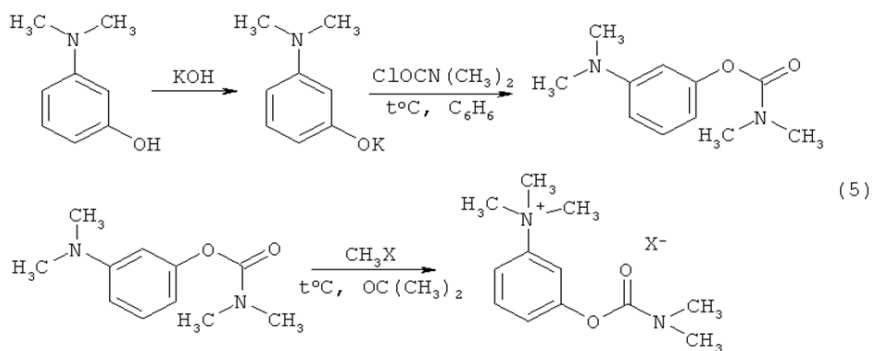
Антихолінергасні препарати зворотної дії

Неостигміну метилсульфат (Прозерин)



Механізм дії. Оборотно блокує холіноестеразу, що призводить до накопичення і посилення дії ацетилхоліну на органи і тканини і відновленню нервово-м'язової провідності.

Синтез.



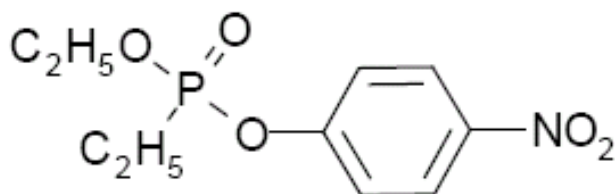
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркою смаку. Гігроскопічний. На світлі набуває рожевого відтінку. Дуже легко розчинний у воді (1:10), легко - в спирті (1:5).

Зберігання. У добре закупорених банках з темного скла, що захищають від дії світла.

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

Антихолінестеразні препарати незворотної дії

Армін



Механізм дії. Необоротно інгібує холіноестеразу, активує процес синаптичної передачі в холінергічних нервових закінченнях. Викликає сильний міотичний ефект, знижує внутрішньоочний тиск. Утворює з холінестеразою міцний комплекс, і якщо не застосовуються спеціальні реактиватори, то активність ферменту не відновлюється.

Властивості. Рідина жовтого або темно-жовтого кольору, без запаху. Малорозчинний у воді, 0,01 % розчин являє собою безбарвну прозору рідину, рН 3,5-5,5. Легко розчинний в етанолі, ефірі, бензолі.

Зберігання. В захищеному від світла місці.

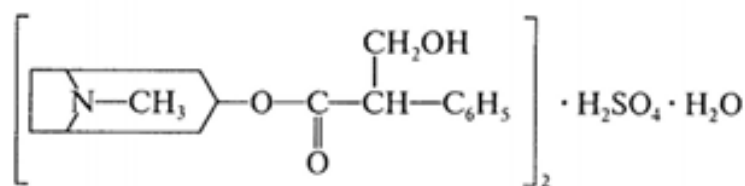
Застосування. Антихолінестеразний, міотичний засіб при глаукомі, володіє більш сильною і тривалою дією в порівнянні з прозеринном.

Холіноблокатори (холінолітики)

м-Холіноблокатори

Механізм дії. Блокують м-холінорецептори і перешкоджають взаємодії з ними ацетилхоліну. Під їх дією зменшується або усуваються ефекти стимуляції парасимпатичних нервів.

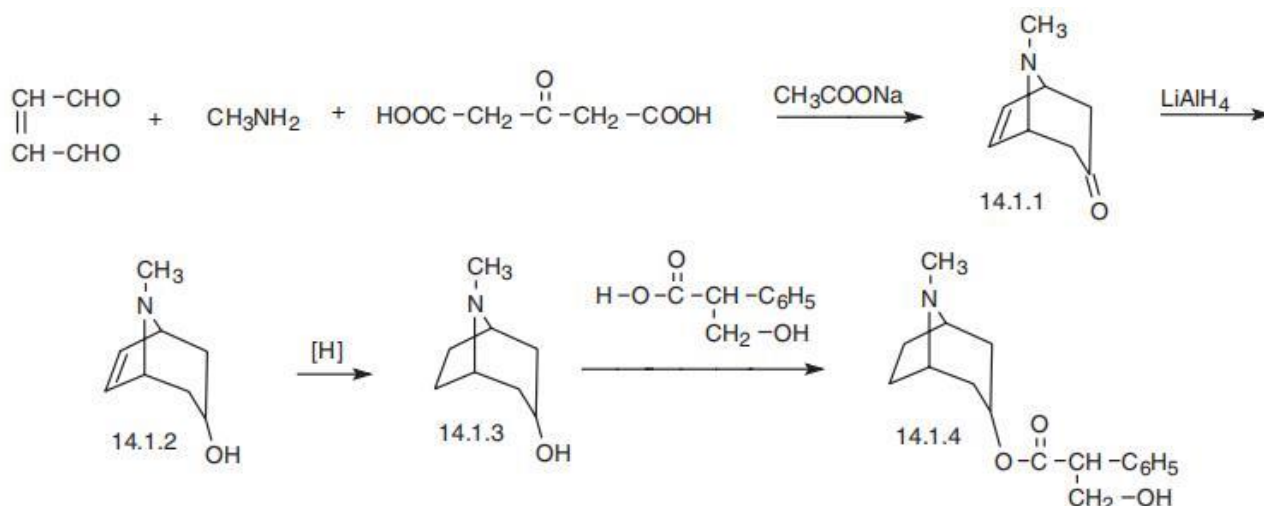
Атропіну сульфат



Тропінового ефіру (+),(-)-тропової кислоти сульфат, моногідрат

Атропін уперше виділено в 1833 році з беладони. Отримують шляхом рацемізації лівообертального ізомеру гіосціаміну з розчином NaOH при температурі 114 - 116 °С.

Синтез.



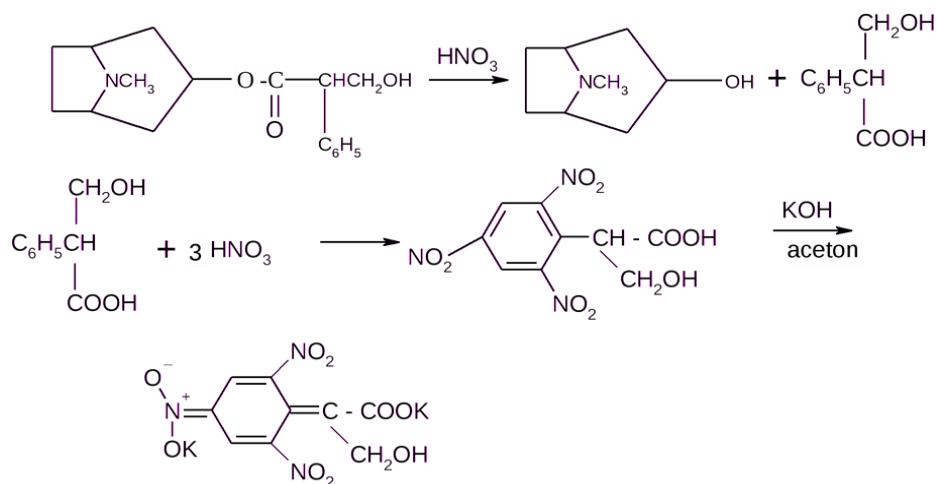
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у 96 % спирті, практично не розчинний в ефірі. Плавиться при ~ 190 °С із розкладанням.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр, оптичне обертання.

2. За т. пл. пікрату атропіну.

3. Реакція Віталі-Морена на тропову кислоту:

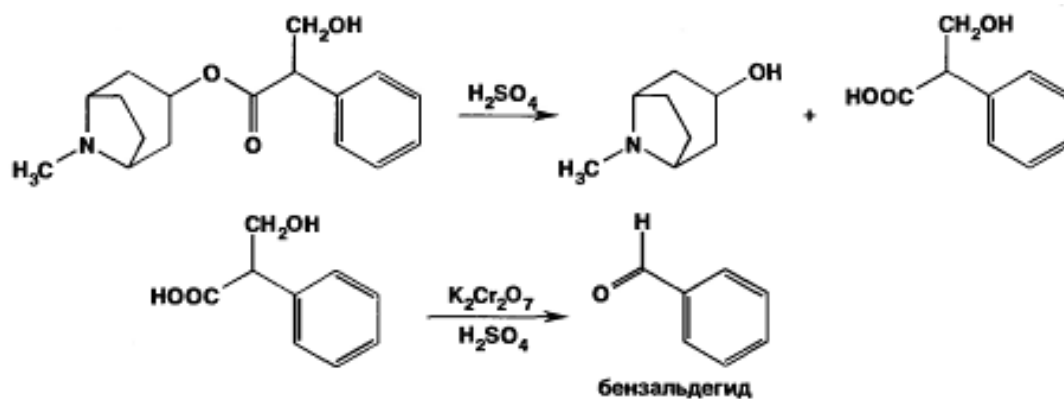


4. Реакція на сульфати: $+ \text{BaCl}_2 \rightarrow \text{BaSO}_4 \downarrow$

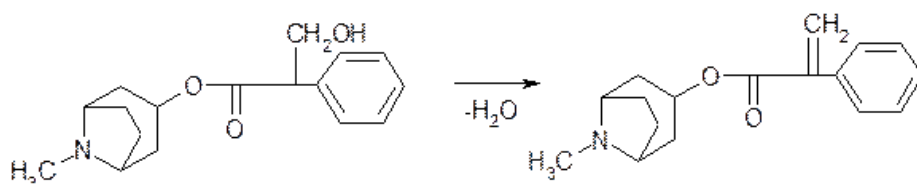
5. Загальна реакція на алкалоїди: $+ \text{K}[\text{BiI}_4] \rightarrow$ оранжево-червоний осад.

6. Нефармакопейні реакції:

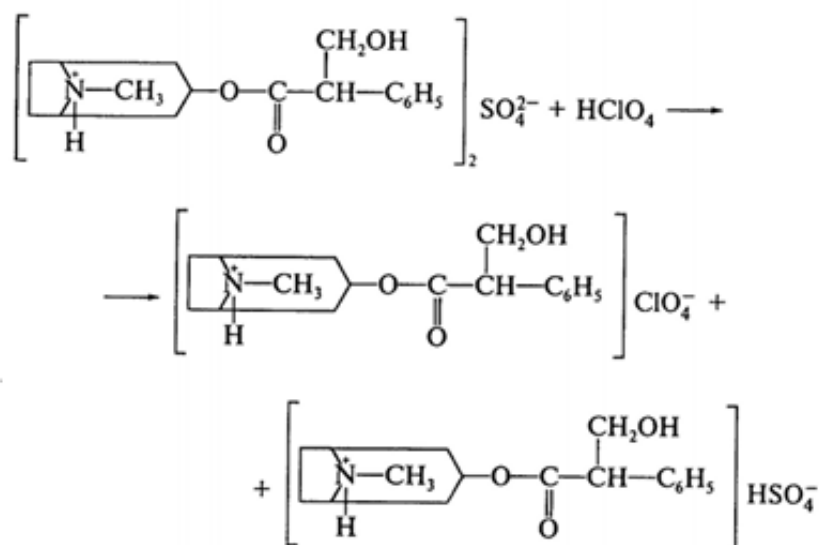
- т. пл. основи атропіну (115-117 °C) після осадження розчином амоніаку;
- утворення бензальдегиду (запах гіркого міндалю) при нагріванні атропіну з H_2SO_4 (конц.) + кристалик $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$:



Випробування на чистоту. Недопустимою домішкою в атропіну сульфаті є апоатропін, який визначають спектрофотометрично:



Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$:



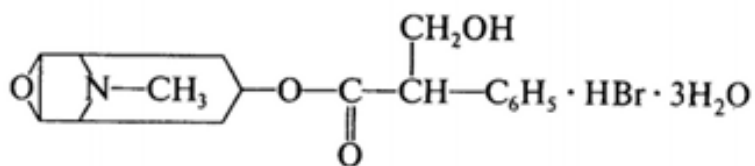
2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі, $s = \frac{1}{2}$.

3. Фотоколориметрія за реакцією з пікриною кислотою.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

Скополаміну гідробромід



Скопінового ефіру (–)-тропової кислоти гідробромід, тригідрат

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

Ідентифікація.

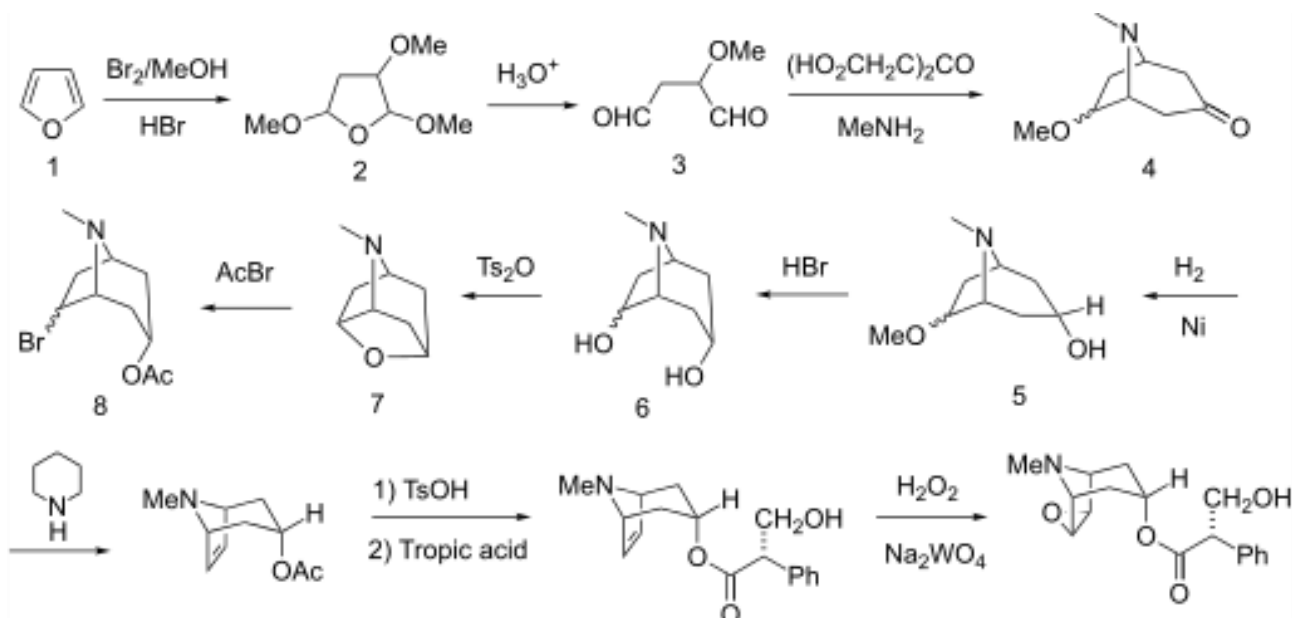
1. Реакція на броміді: $+ \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgBr} \downarrow$.

2. Реакція Віталі-Морена (на тропову кислоту).

3. Т. пл. (192-196 °С) і питоме обертання (від –22° до –26°).

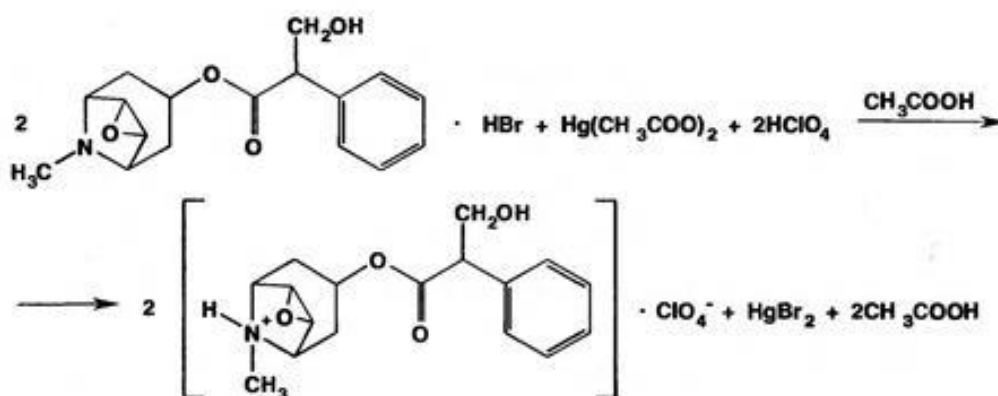
Випробування на чистоту. Визначають апоатропін, апоскополамін та інші відновлюючі речовини за реакцією з 0,1 M розчином KMnO_4 – рожеве забарвлення не повинно зникати протягом 5 хв. Сторонні алкалоїди визначають додаванням розчину аміаку – не повинно бути помутніння.

Синтез.



Кількісне визначення.

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

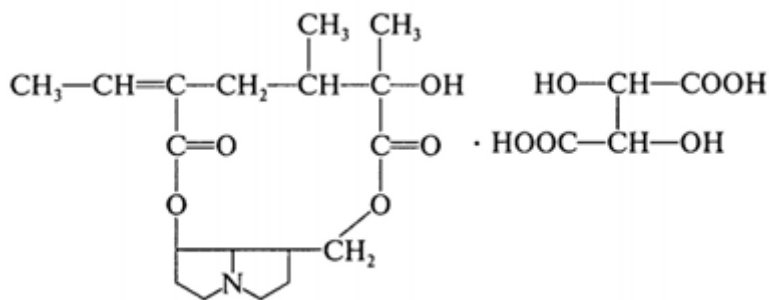


2. Аргентометрія за методом Фаянса в оцтовому середовищі, індикатор – бромфеноловий синій, $s = 1$.

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

Застосування. Холінолітичний засіб, «сироватка правди».

Платифіліну гідротартрат



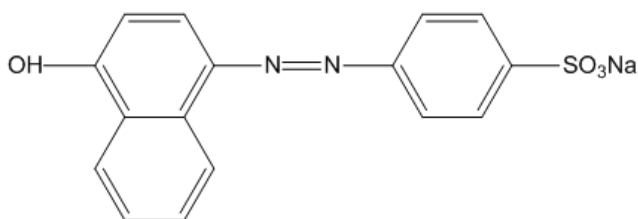
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у спирти, практично не розчинний у хлороформі та ефірі.

Ідентифікація.

1. Реакція на тартрати із солями калію → білий кристалічний осад.
2. З реактивом Майєра $K_2[HgI_4]$ → білий осад.
3. З β -нафтолом + H_2SO_4 (конц.), нагрівання → зелене забарвлення.
4. Реакція утворення феруму (III) гідроксамату → червоне забарвлення.
5. Питоме обертання: від -38° до -40° (5 %-ний водний розчин).

Кількісне визначення.

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

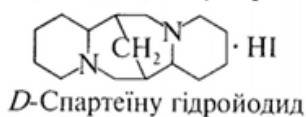


Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

n-Холіноблокатори

Пахікарпіну гідройодид



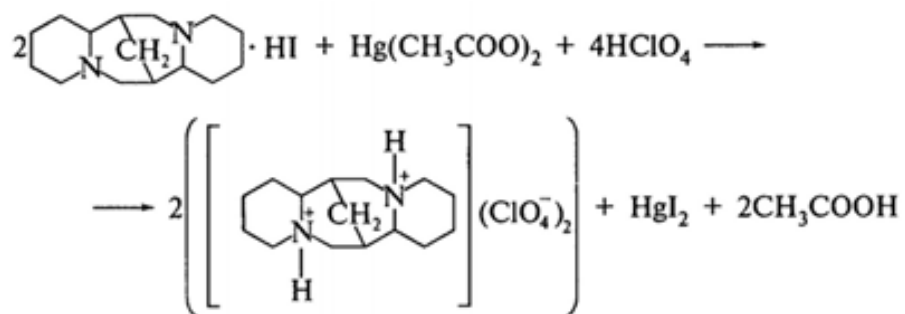
Властивості. Білий кристалічний порошок. Легко розчинний у хлороформі, розчинний у спирті і воді, важко розчинний в ефірі і ацетоні.

Ідентифікація.

1. Реакція на йодиди: $+ \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgI} \downarrow$.
2. Виділення основи пахікарпіну, яку ідентифікують:
 - за утворенням пікрату пахікарпіну (т. пл.);
 - за реакцією на фільтрувальному папері з парами бромю і аміаку – після нагрівання з'являється рожеве забарвлення.
3. З лужним розчином натрію нітропрусиду $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \rightarrow$ червоно-коричневий осад, якій розчиняється в надлишку HCl .
4. Питоме обертання: від $+8,6^\circ$ до $+9,6^\circ$ (7 %- розчин у спирті).

Кількісне визначення.

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



2. Аргентометрія, метод Фаянса, індикатор – натрію созинат, $s = 1$.
3. Алкаліметрія в спиртовому середовищі за тімолфталейном, $s = 1$.
4. Фотоколориметрія.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

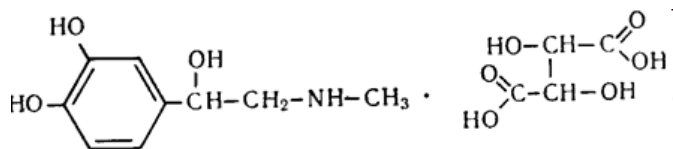
Застосування. Гангліоблокатор; засіб, якій стимулює мускулатуру матки.

Засоби, що діють на андренорецептори

Адреноміметики

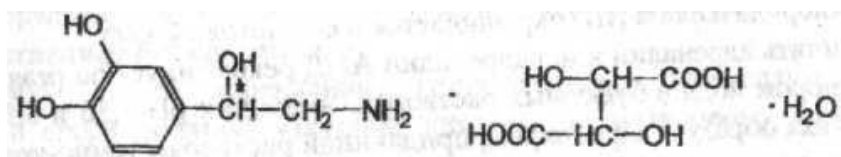
Епінефрін

(Адреналіну гідротартрат)



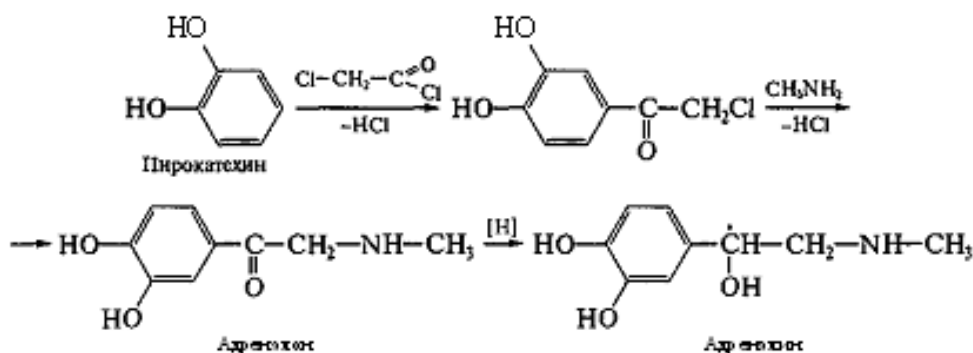
Норепінефрін

(Норадреналіну гідротартрат)



Механізм дії. Адреноміметики, чинять пряму дуже сильну стимулюючу дію на α -адренорецептори та більш помірний вплив на β -адренорецептори.

Синтез.

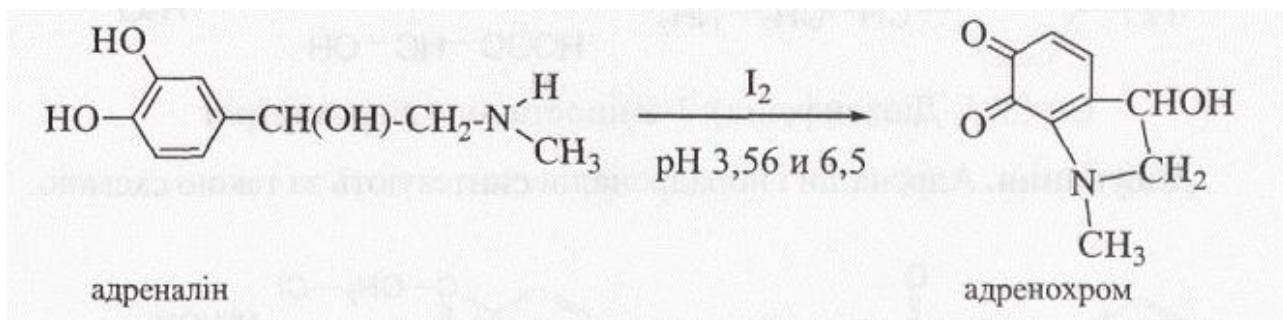


Властивості. Епінефрін і норепінефрін – білі або білі з жовтуватим відтинком кристалічні речовини, без запаху. Легко розчинні у воді, практично не розчинні в ефірі і хлороформі, малорозчинні в етанолі. Розчиняються в розчинах лугів, здатні окислюватись, під дією світла та кисню повітря утворюють забарвлені продукти окиснення.

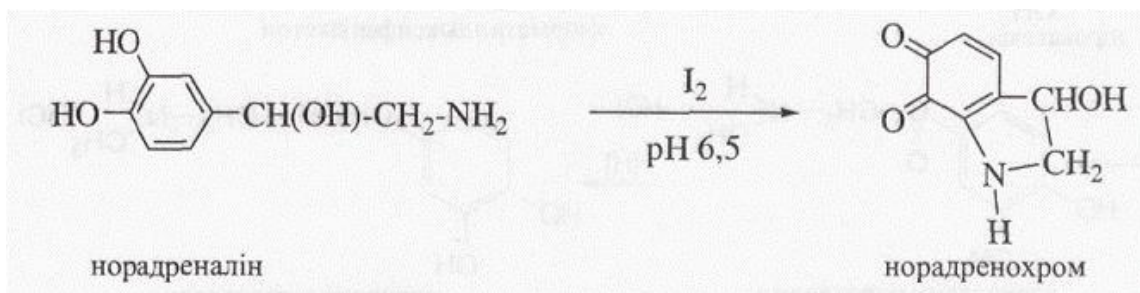
Ідентифікація: адреналіну гідротартрат.

1. Питоме обертання, УФ-, ІЧ-спектри.
2. Розрізняти епінефрін і норепінефрін – за реакцією окиснення 0,1 М розчином в буферних розчинах, які мають рН 3,56 і 6,5.

Епінефрін \rightarrow адренохром: темно-червоне (рН 3,56) або червоне- фіолетове (рН 6,5) забарвлення:



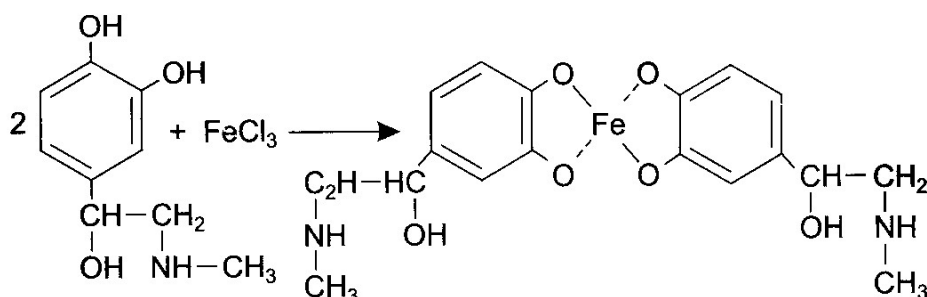
Норепінефрін → норадренохром: червоне-фіолетове забарвлення (рН 6,5):



3. Характерна реакція на тартрати.

4. Нефармакопейні реакції:

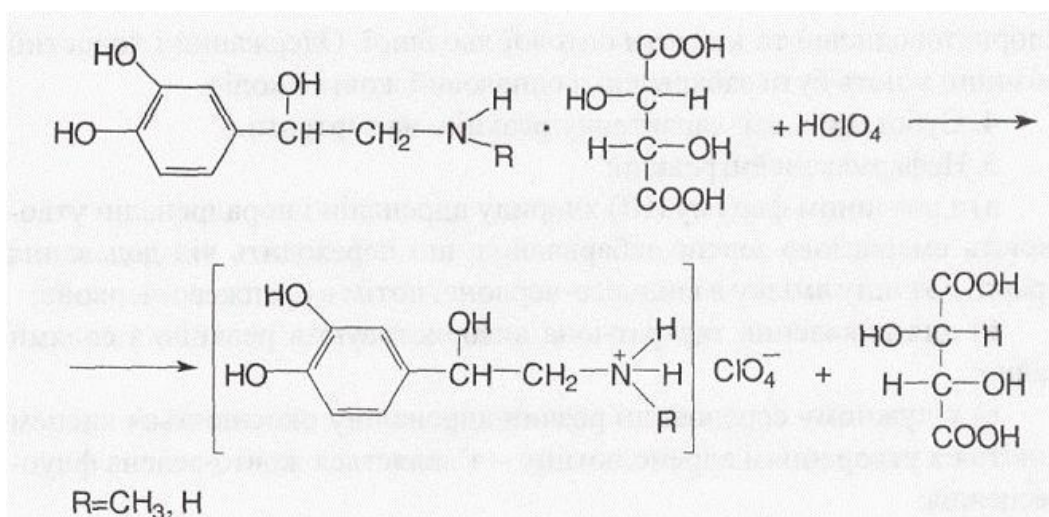
- Епінефрін і норепінефрін + FeCl₃ → смарагдово-зелене забарвлення, що переходить від додавання краплі аміаку в вишневе-червоне, потім в оранжево-червоне:



- для виявлення тартрат-іона використовують реакцію з солями калію.

Кількісне визначення.

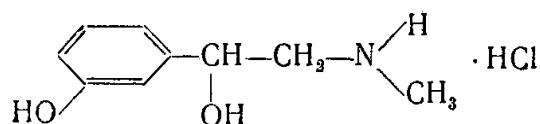
- Ацидиметрія в неводному середовищі, титрують у середовищі
- кислоти оцтової безводної, індикатор – кристалічний фіолетовий
- або метиловий фіолетовий, s = 1:



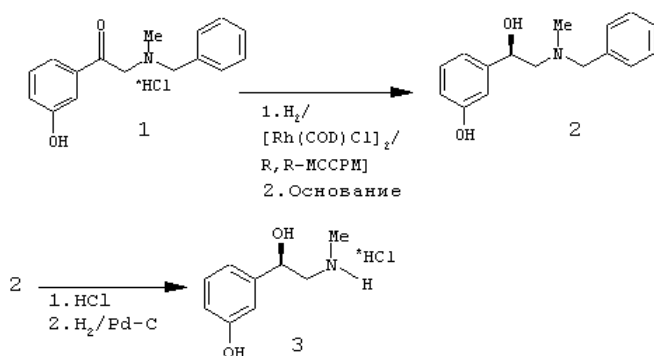
Вміст епінефрину і норепінефрину гідротартратів у розчинах для ін'єкцій визначають методом фотоколориметрії.

Фенілефрину гідрохлорид

(Мезатон)



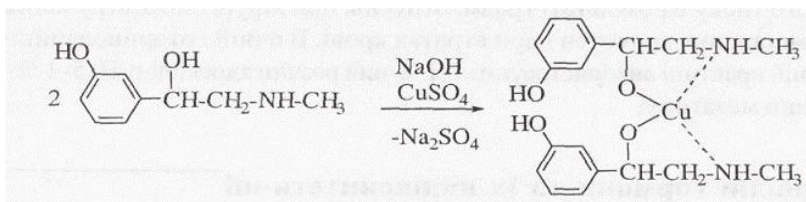
Синтез



Властивості. Білий або білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легко розчинні у воді, 95 %-ному спирті і практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

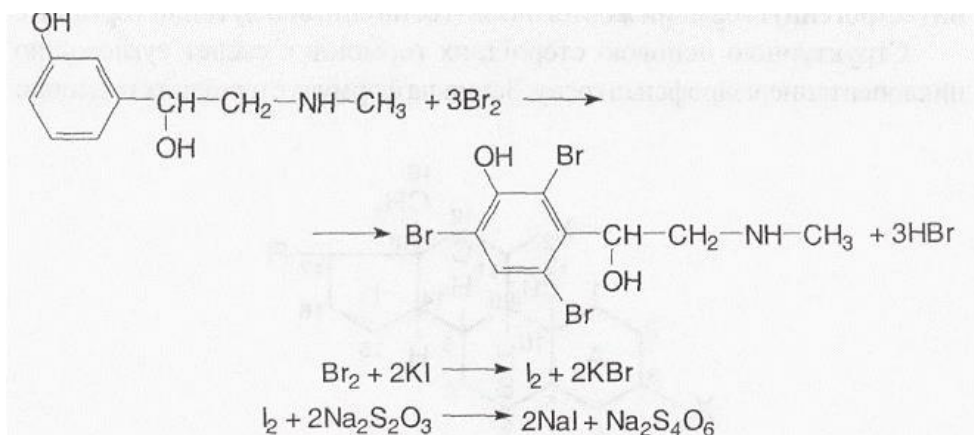
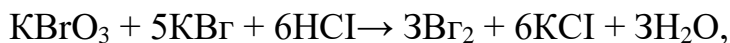
1. Розчин мезатону + FeCl₃ → фіолетове забарвлення.
2. + CuSO₄ + NaOH → комплекс синьо-фіолетового кольору, не розчиняється в ефірі:



3. Реакція на хлориди: $+ \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$.

Кількісне визначення.

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



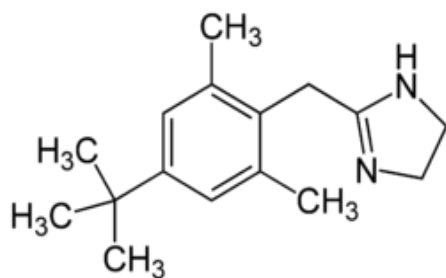
Мезатон кількісно можна визначити також методами ацидиметрії в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату або за зв'язаною кислотою HCl методами алкаліметрії, аргентометрії, меркуриметрії.

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

Застосування. Епінефрін, норепінефрін і фенілефрин використовують як адреноміметичні (судинозвужувальні) засоби при колапсі, різкому зниженні артеріального тиску в результаті травм, отруєнь, при хірургічних втручаннях, для зменшення кровотеч і при втратах крові.

В очній і оториноларингологічній практиці використовують 0,1 %-ний розчин епінефрину і 0,5-1 %-ні розчини мезатону.

Ксилометазолін



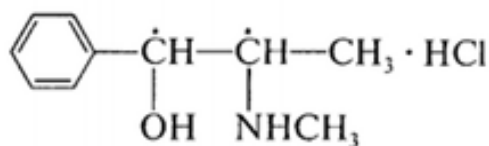
Механізм дії. α -Адреностимулятор, спричиняє звуження кровоносних судин слизової оболонки носа та прилеглих ділянок носоглотки, усуваючи таким чином набряк і гіперемію слизової оболонки носа та носоглотки.

Застосування. Симптоматичне лікування закладеності носа при застуді, сінній гарячці, при інших алергічних ринітах і синуситах.

Для полегшення відтоку секрету при захворюваннях придаткових пазух носа.

Допоміжна терапія у разі середнього отиту (для усунення набряку слизової оболонки).

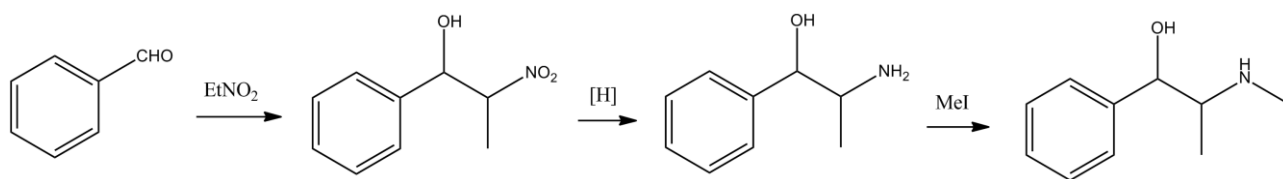
Ефедрину гідрохлорид



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

Механізм дії. Симпатоміметик, стимулює α - і β -адренорецептори.

Синтез.

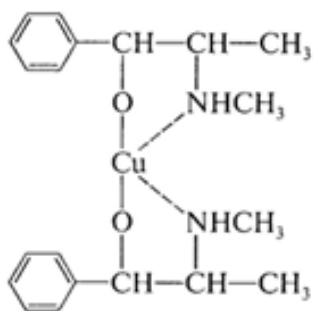


Властивості. Безбарвні гольчаті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легко розчинний у воді, розчинний у спирті, практично не розчинний в ефірі. *Основа ефедрину розчинна у воді*, тому під дією лугів на розчин його солі осад не випадає.

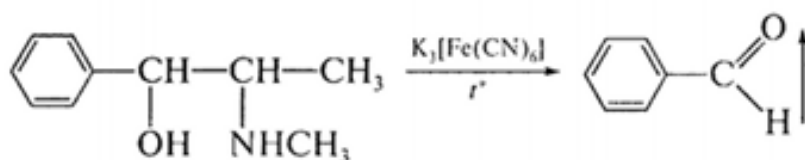
Ідентифікація.

1. Реакція на хлориді: $+ \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$.

2. + CuSO₄ + NaOH → комплекс синього кольору:



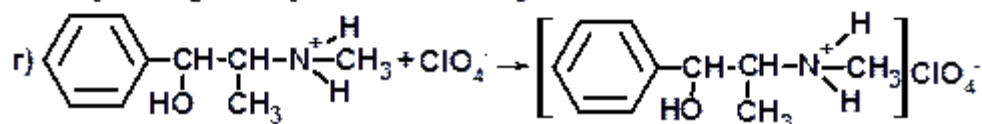
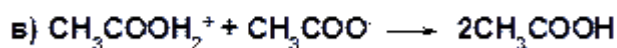
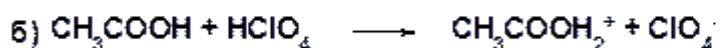
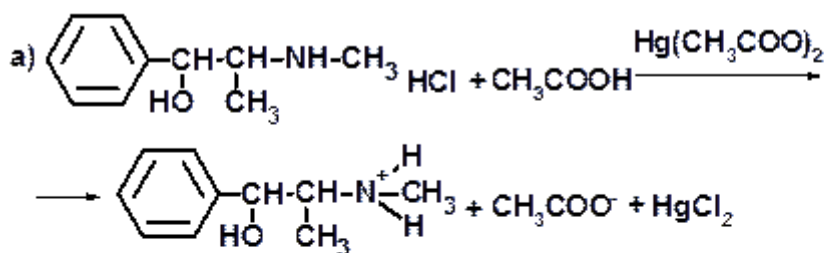
3. При нагріванні з кристаликом калію феріціаніду (III) з'являється запах бензальдегіду (гіркою мигдалю):



4. Питоме обертання: від -33° до -36° (5 %-ний водний розчин).

Кількісне визначення.

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



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

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

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

Застосування.

Симпатоміметичний (судинозвужувальний, бронхорозширювальний) засіб.

Нафазоліну нітрат

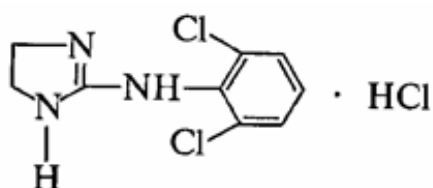
(Нафтизин)

Механізм дії. Стимулює симпатичну нервову систему і діє на α -адренорецептори. Внаслідок судинозвужувальної дії зменшується набряк, гіперемія, ексудація, що сприяє полегшенню носового дихання при ринітах.

$\cdot \text{HNO}_3$

Застосування. Гострий риніт. Як допоміжний засіб при запаленні навколососових пазух та середнього вуха. Для зменшення набряку слизової оболонки під час діагностичного втручання.

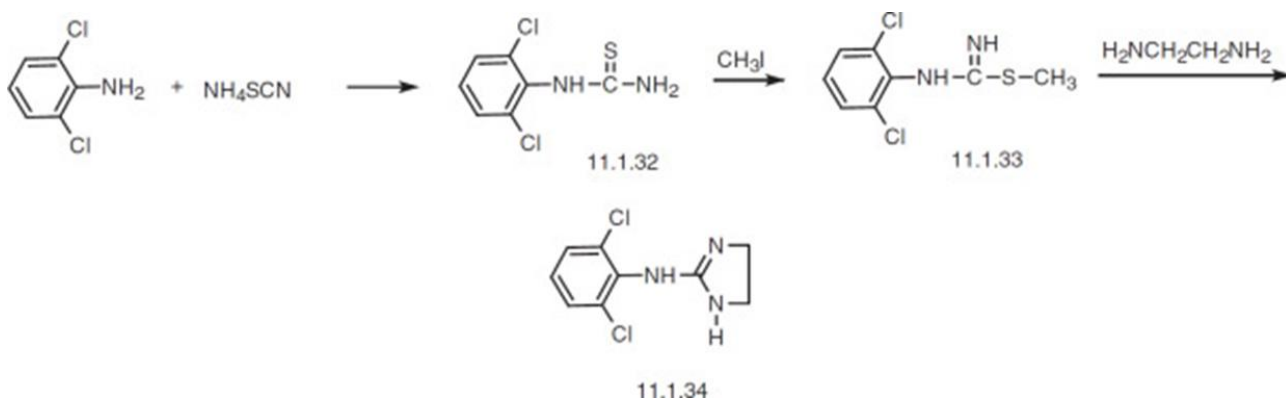
Клонідину гідрохлорид (Клофелін)



2-(2', 6'-Дихлорфеніламіно)-імідазоліну гідрохлорид

Механізм дії. Агоніст α_2 -адренорецепторів, імідазолінових рецепторів, гіпотензивний засіб центральної дії, який діє на різні нейрогуморальної регуляції судинного тонуусу.

Синтез.



Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді і 96 %-ному етанолі, практично не розчинний у хлороформі та ефірі.

Ідентифікація.

- ІЧ-, УФ-спектри, ТШХ.
- Реакція на хлориди: $+ \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$.

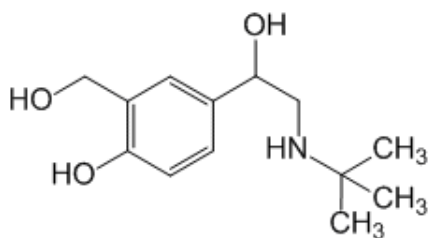
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. Алкаліметрія у спиртовому середовищі, титрант– етанольний розчин NaOH, $s = 1$.

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

Застосування. Гіпотензивний засіб.

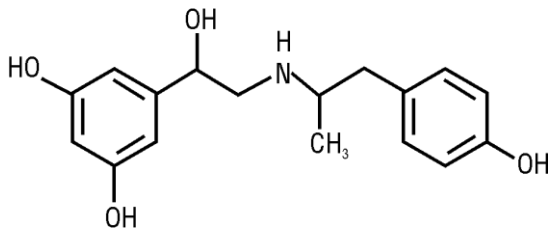
Сальбутамол



Механізм дії. Селективний агоніст β_2 -адренорецепторів, практично не має дії на β_1 -адренорецептори серця. Короткотривале (від 4 до 6 годин) розширення бронхів зі швидким початком (приблизно протягом 5 хвилин) при обструкції дихальних шляхів.

Застосування. При бронхіальної астмі, хронічному обструктивному бронхіті, емфіземи легенів.

Фенотерол

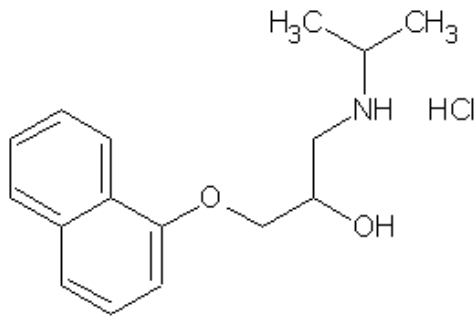


Механізм дії. Селективний агоніст β_2 -адренорецепторів.

Застосування. Лікування гострих нападів астми, профілактика астми, індукованої фізичним навантаженням, лікування астми алергічного і неалергічного походження.

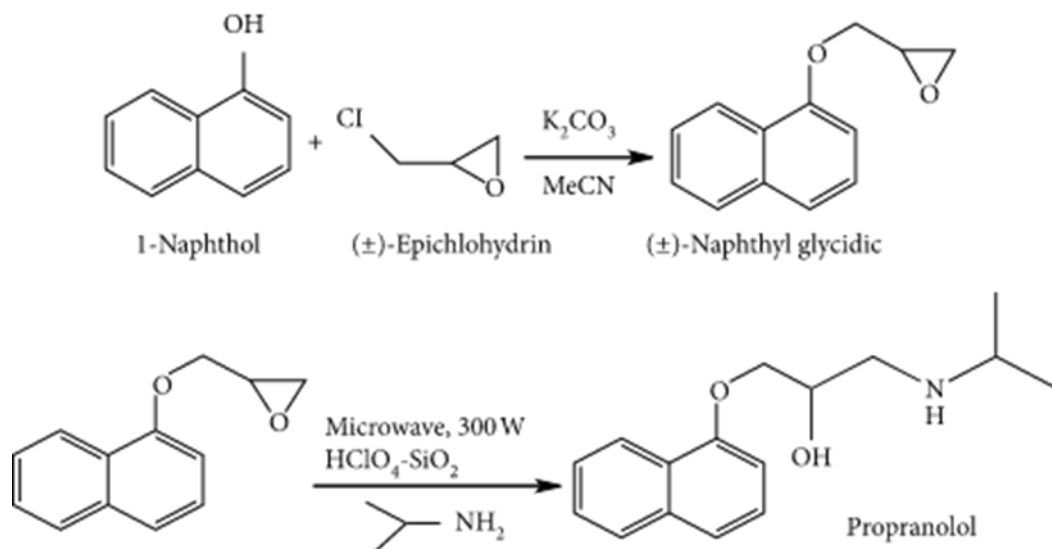
Адреноблокатори (адренолітики)

Пропранололу гідрохлорид



Механізм дії. Неселективний блокатор β -адренорецепторів.

Синтез.



Властивості. Білий порошок, розчинний у воді, етиловому спирті,

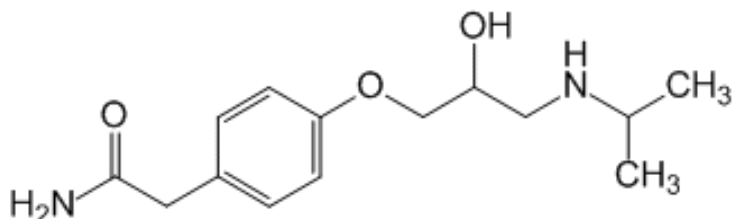
т. пл. = 163–166 °С.

Ідентифікація. ІЧ-спектр, т. пл., ТШХ на пластинах силікагелю в системі аміак – метанол.

Кількісне визначення. Алкаліметрія з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$.

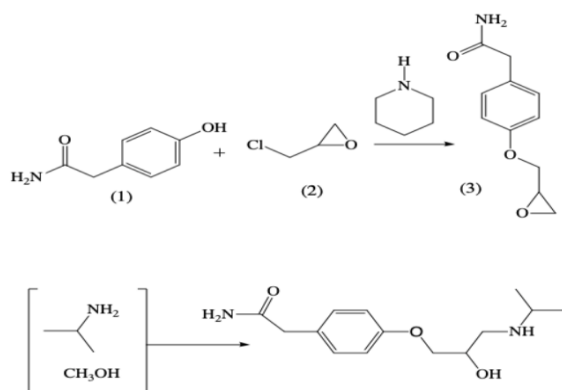
Застосування. Артеріальна гіпертензія, портальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, синусова, надшлуночкова тахікардія.

Атенолол



Механізм дії. Кардіоселективний блокатор β -адренорецепторів.

Синтез.



Застосування. Артеріальна гіпертензія, стенокардія, тахікардія, аритмія, інфаркт міокарда.

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 лікарських засобів, які впливають на еферентну іннервацію
2. Засоби, що діють на холінорецептори

3. Аналіз антихолінестеразних засобів
4. Холіноблокатори (холінолітики)
5. Засоби, що діють на андренорецептори (андреноміметики)
6. Адреноблокатори (адренолітики)

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>.
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

Тема: Кардіотонічні, Антиаритмічні засоби. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин. Периферичні вазоділятатори.

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 на серцево-судинну 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:

- Класифікація за фармакологічними властивостями
- Кардіотонічні засоби (серцеві глікозиди)
- Антиаритмічні засоби
- 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.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

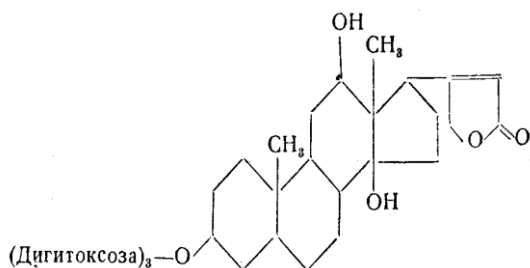
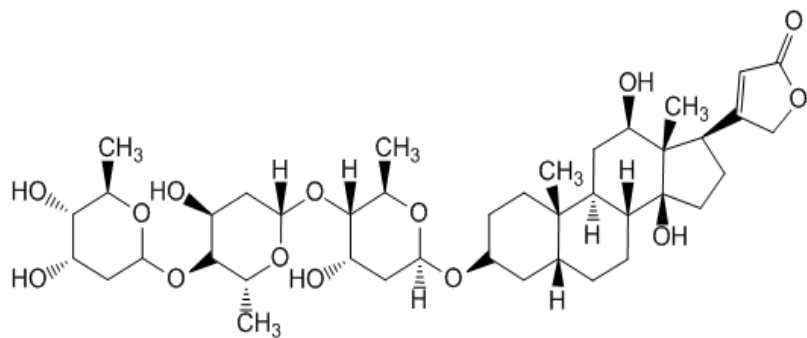
Всі існуючі препарати для лікування серцево-судинних захворювань можна об'єднати за фармакологічними властивостями в такі основні групи:

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 Na^+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 FeCl_3 і обережно – H_2SO_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).

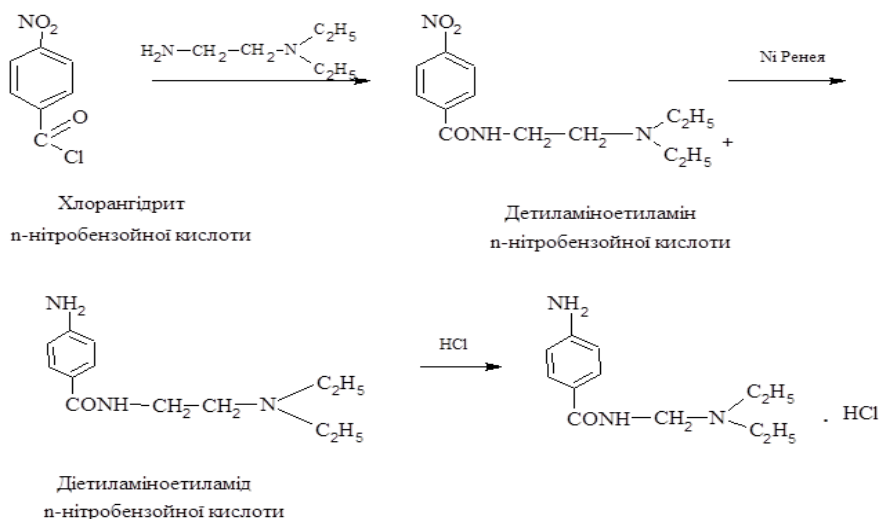
Антиаритмічні засоби

Прокаїнамід гідрохлорид



Механізм дії. Зменшує активність натрій-калієвого насоса, викликаючи ослаблення потоку іонів Na^+ всередину клітини і збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів 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 NH_4VO_3 , кислоту сульфатну концентровану і нагрівають – з'являється вишнево-червоне забарвлення (на відміну від прокаїну гідрохлориду).

Кількісне визначення.

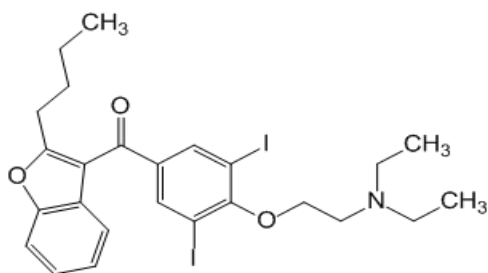
1. Нітритометрія, $s = 1$.
2. Алкаліметрія за зв'язаною HCl , індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$.
3. Аргентометрія за зв'язаною HCl , $s = 1$.

Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

Застосування. Антиаритмічний засіб. За хімічною будовою близький до прокаїну гідрохлориду, замість ефірної групи прокаїнамідю гідрохлорид містить амідну групу. Тому прокаїнамідю гідрохлорид більш стійкий, ніж прокаїн, повільніше розкладається ферментами і менш токсичний. Виявляє незначну місцево анестезуючу дію, однак найбільш важливою

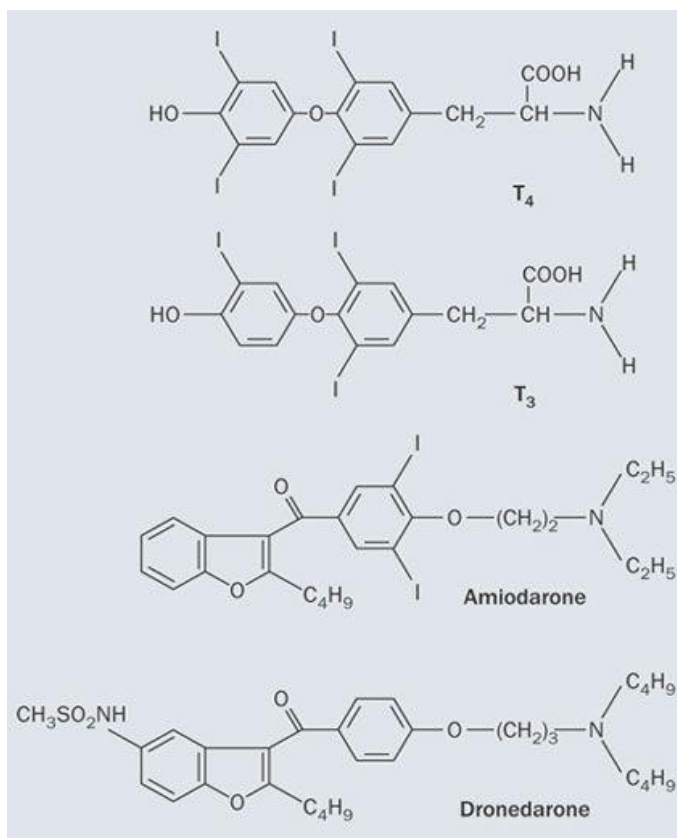
фармакологічною особливістю є його здатність знижувати збудливість і провідність серцевого м'яза при розладах серцевого ритму.

Аміодарон

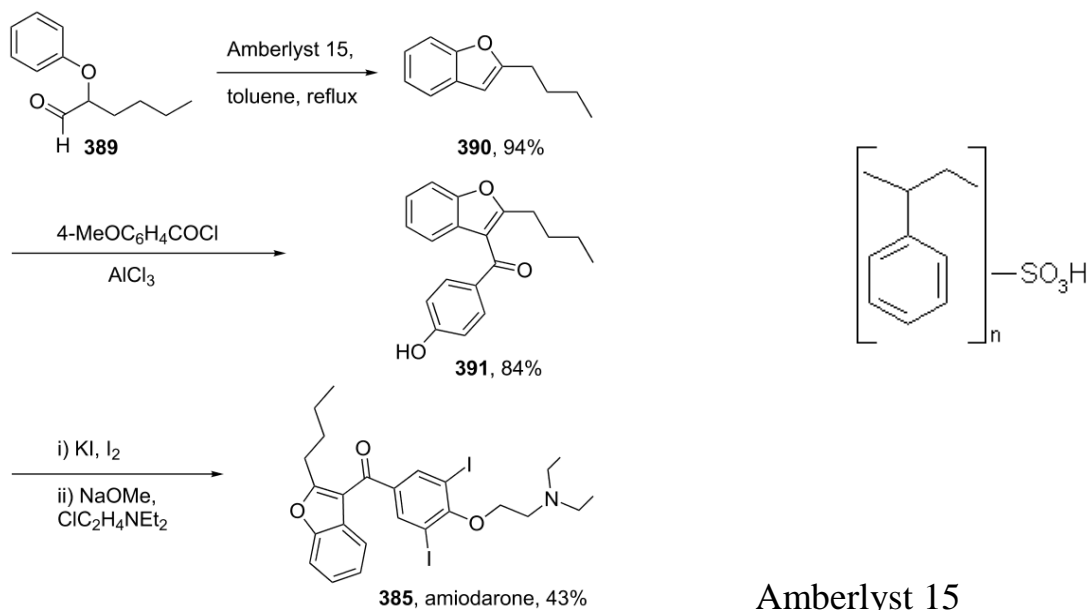


Механізм дії. Блокує іонні канали (головним чином калієві, меншою мірою – кальцієві і натрієві) мембран кардіоміоцитів, гальмує збудження альфа- і бета-блокаторів. За своєю структурою подібний до тиреоїдних гормонів, вміст йоду становить близько 37 % його молекулярної маси. Впливає на обмін тиреоїдних 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.

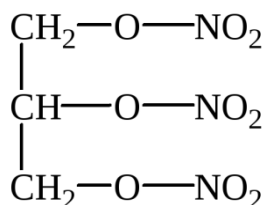
Застосування. Важкі аритмії (як правило, при неефективності або неможливості іншої терапії).

Антиангінальні засоби

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 54

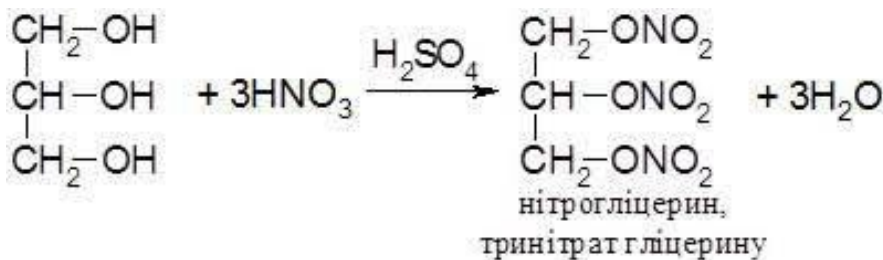
Нітروвазодилататори

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.



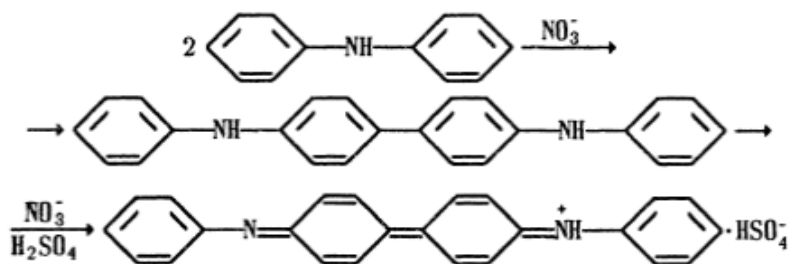
Властивості. Етанольний розчин гліцерину тринітрату (ГТН) – прозора, безбарвна або світло-жовтого кольору рідина. Змішується з ацетоном і етанолом. Чистий ГТН – безбарвна рідина, легко розчинний в етанолі. Змішується з ацетоном і не змішується з водою.

Ідентифікація.

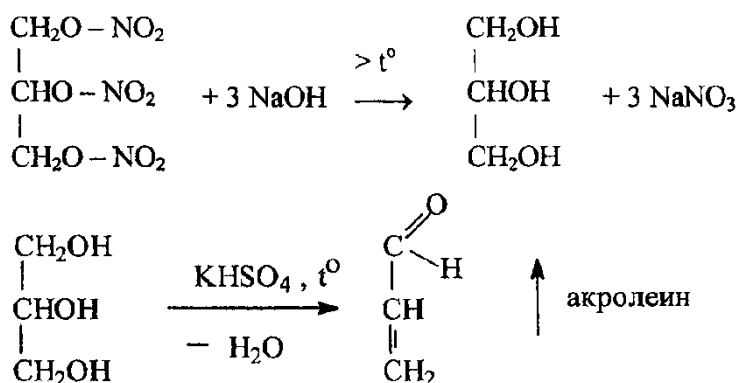
1. ІЧ-спектр, ТШХ.

2. Нефармакопейні реакції:

- з розчином дифеніламіну в H_2SO_4 (конц.) → сине забарвлення:

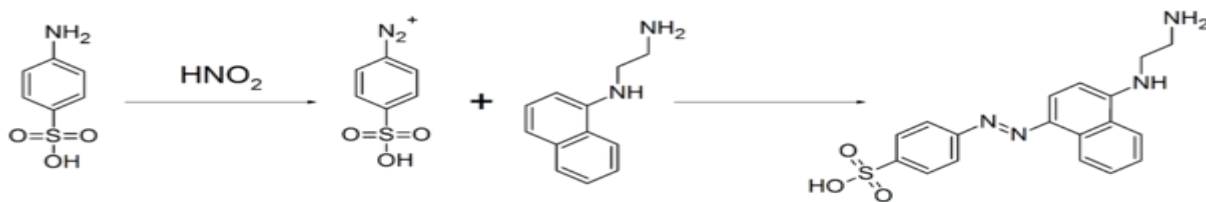


- реакція на залишок гліцерину після лужного гідролізу – запах акролеїну:

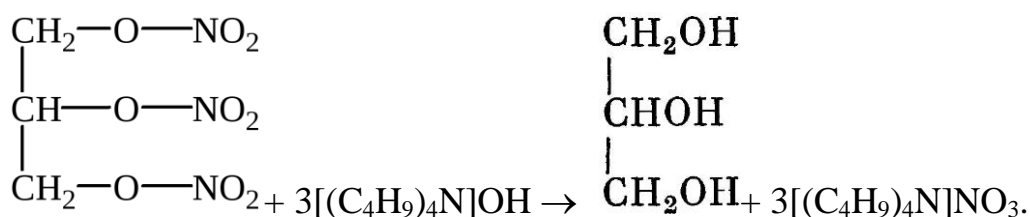


Кількісне визначення.

1. Спектрофотометрія у видимій області спектру ($\lambda = 540$ 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), $s = 1/3$:



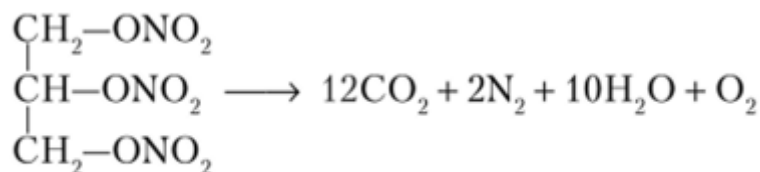
3. Кислотно-основне титрування в присутності H_2O_2 :



Надлишок NaOH відтитрують розчином 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:



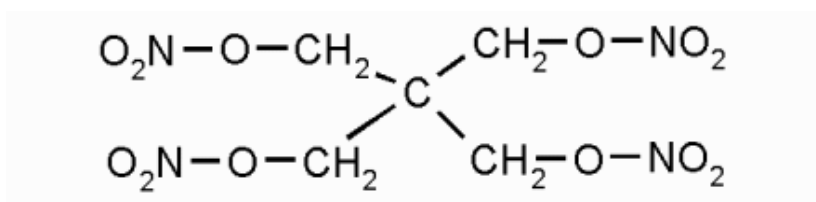
Розлиті ГНТ або його розчин необхідно відразу ж залити лугом!

При контакті зі шкірою може викликати головний біль.

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

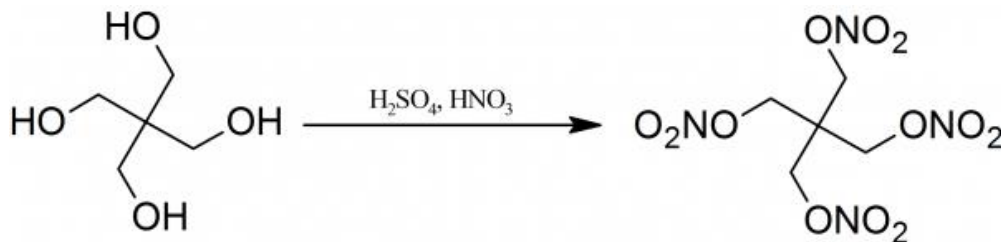
Пентаеритрилу тетранітрат

(Ериніт)



Механізм дії. Аналогічний ГНТ.

Синтез.

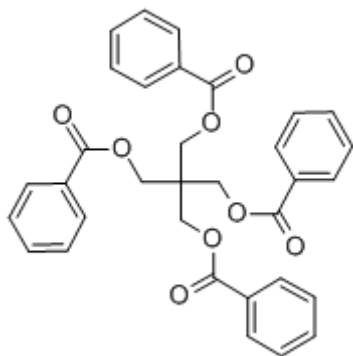


Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі, ефірі та ацетоні.

Ідентифікація.

1. Реакція після гідролізу на нітрати з дифеніламіном.

2. Спиртовий фрагмент ериніту після гідролізу виявляють реакцією бензоїлювання; 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 відтитрують 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. Класифікація за фармакологічними властивостями
2. Кардіотонічні засоби (серцеві глікозиди)
3. Антиаритмічні засоби
4. Антиангінальні засоби (нітровоазодилітатори)

Список використаних джерел:

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 58

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 № 4

Тема: Антагоністи йонів кальцію. Антиоксиданти. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.

Гіпо- та гіпертензивні 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.

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

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):

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 61

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.

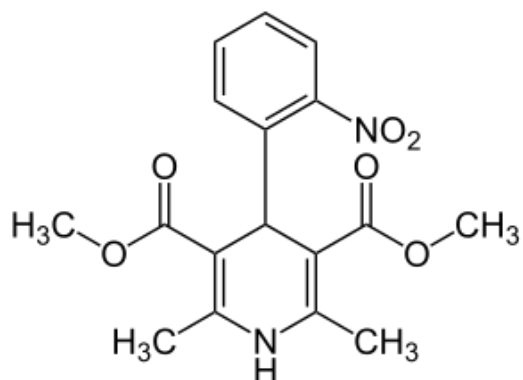
- Похідні дигідропіридину (ніфедипін).

Ця група має тільки антиангінальну та гіпотензивну дію.

Класифікація ВООЗ, 1987 рік

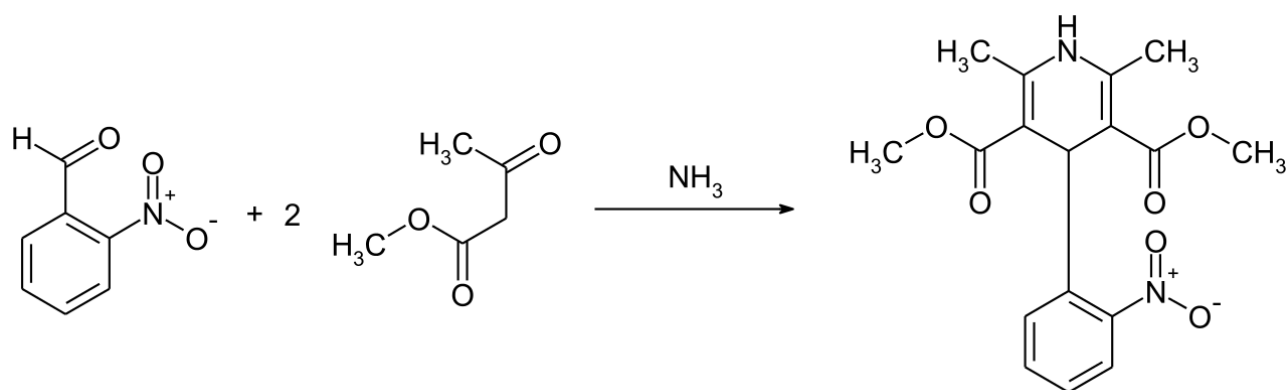
1. Верапаміл.
2. Ніфедипін.
3. Ділтіазем.
4. Флунаризин і його похідні (здійснюють вплив на мозковий кровообіг).
5. Преніламін і його похідні (антиангінальні препарати).
6. Препарати кальцію іншою хімічною структури (індометацин, β -блокатори).

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.

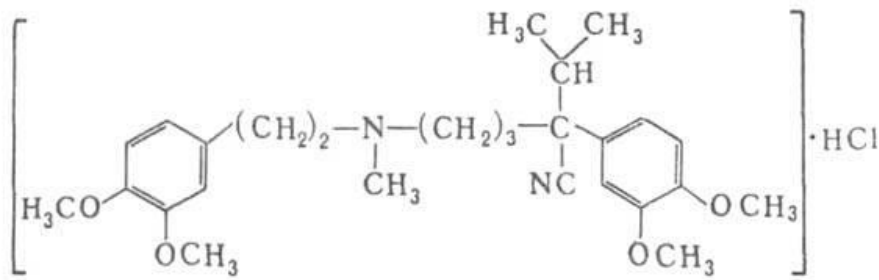
Ідентифікація.

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.

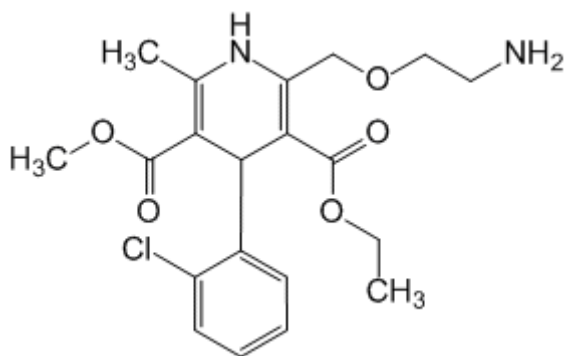
2. Реакція на хлориди: $\text{AgNO}_3 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$.

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



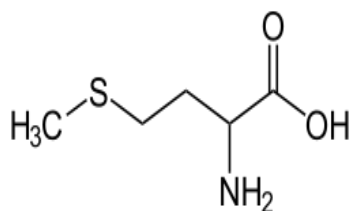
Механізм дії. Блокатор кальцієвих каналів, який інгібує трансмембранне перенесення іонів кальцію у гладком'язові клітини міокарда та судин. Механізм антигіпертензивної дії препарату обумовлений розслаблюючим ефектом на гладкі м'язи судин.

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

Застосування. Антиангінальний, антигіпертензивний препарат.

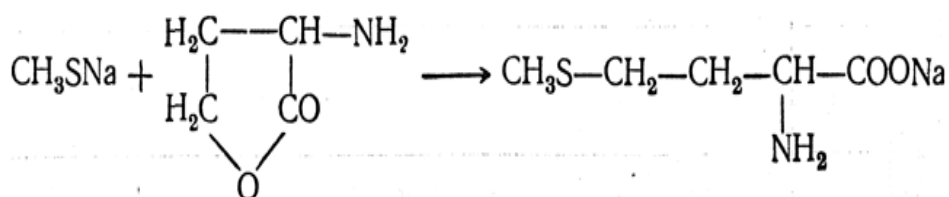
Антиоксиданти

Метіонін



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

Синтез.



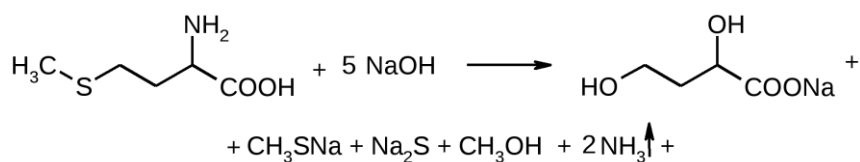
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, чи безбарвні кристали. Розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 % спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Питоме обертання, ІЧ-спектр, ТШХ.

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

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 65

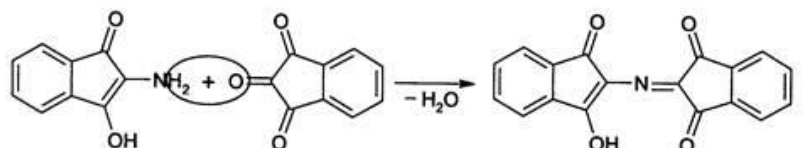
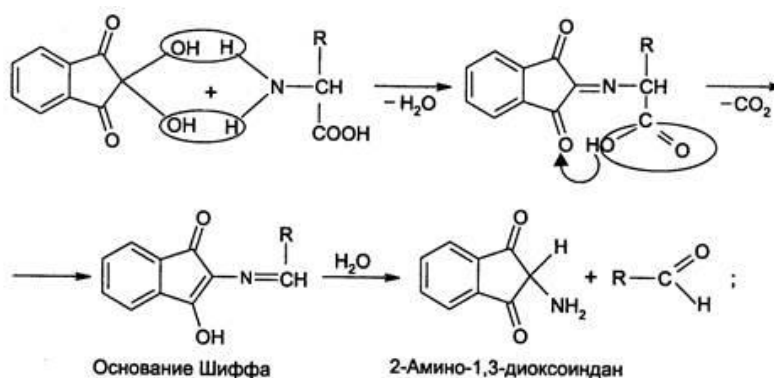


3. Нефармакопейні реакції.

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



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



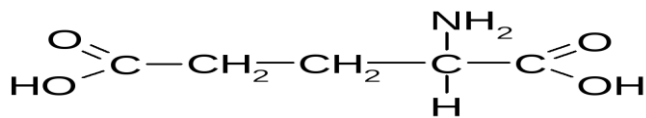
Кількісне визначення.

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 середовище 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

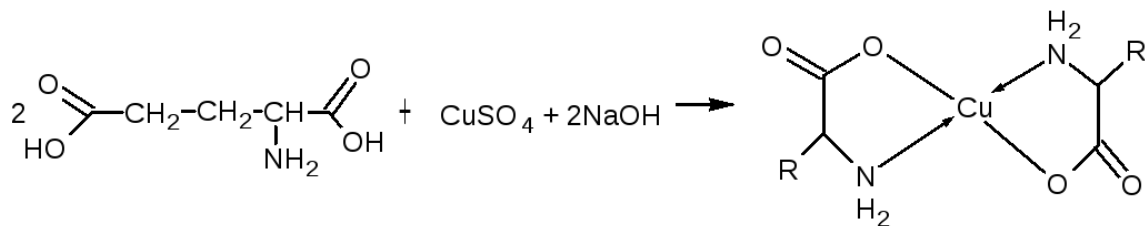


Механізм дії. Належить до нейромедіаторних амінокислот, що стимулюють передачу збудження у синапсах центральної нервової системи.

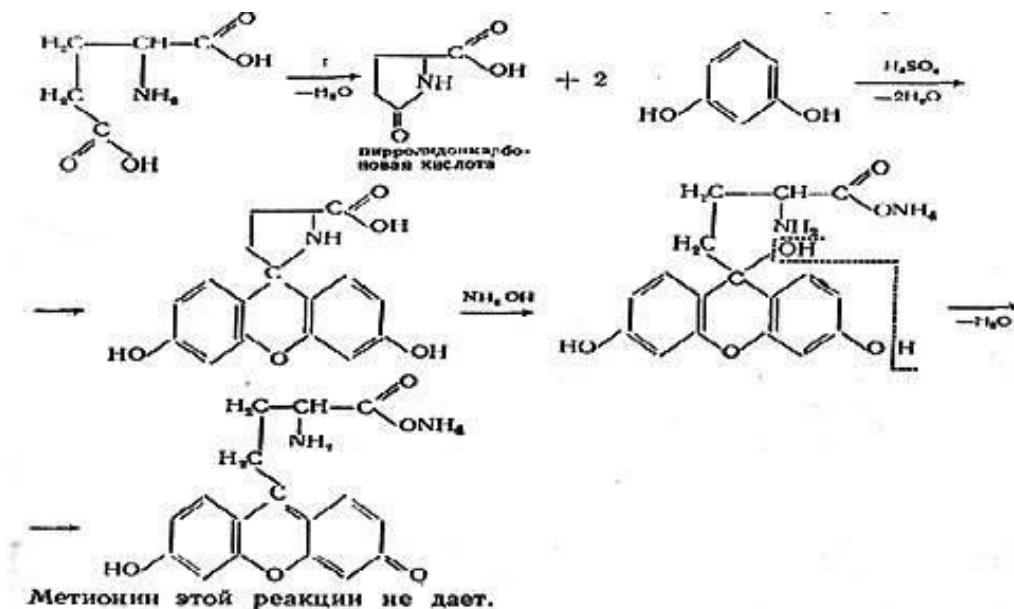
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний в киплячій воді, мало розчинний у холодній воді, практично не розчинний в кислоті оцтової, ацетоні, 96 % спирті і ефірі.

Ідентифікація.

1. Т. пл., питоме обертання, ІЧ-спектр, ТШХ.
2. Реакція з NaOH у присутності формаліну і фенолфталеїну.
3. Нефармакопейна реакція з CuSO₄:



4. Нефармакопейна реакція сплавлення з резорцином:

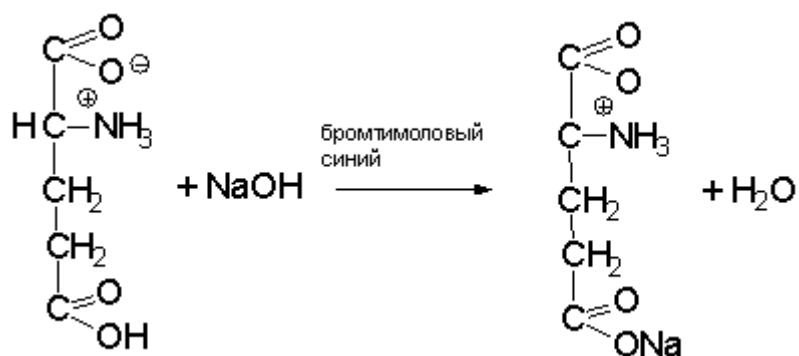


Червоно-фіолетове забарвлення

Кількісне визначення.

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

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 67



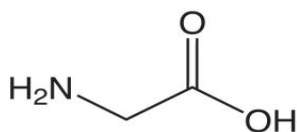
Визначення азоту після мінералізації H_2SO_4 .

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

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

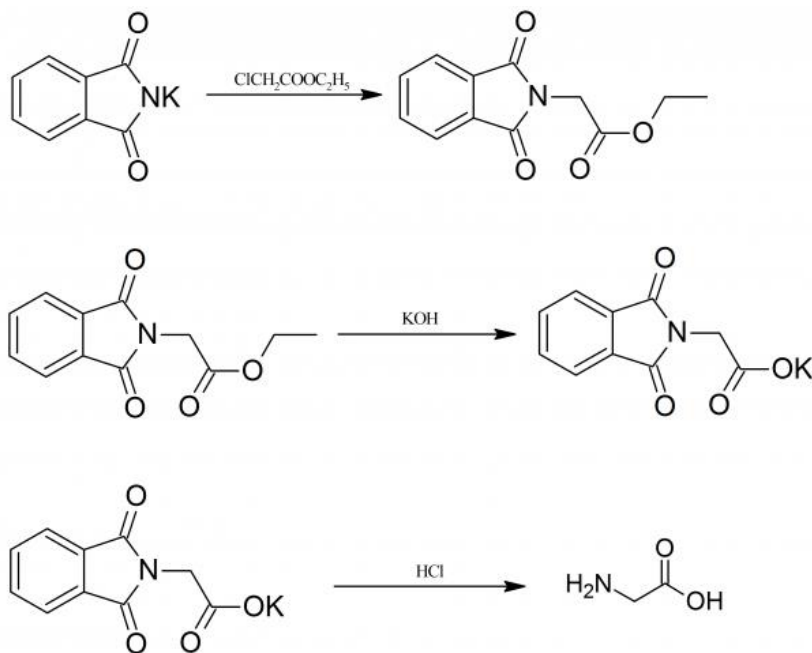
Застосування. Для лікування захворювань ЦНС, епілепсії, психозів, реактивних станів. У педіатрії – при затримці психічного розвитку різної етіології, церебральних паралічах, хворобі Дауна.

Гліцин



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

Синтез.



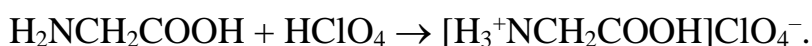
Властивості. Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, малорозчинний у 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр, ТШХ.
2. Реакція з $\text{NaClO} + \text{HCl} + \text{резорцин} \rightarrow$ фіолетове забарвлення із зеленувато-жовтою флуоресценцією \rightarrow помаранчеве \rightarrow 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.

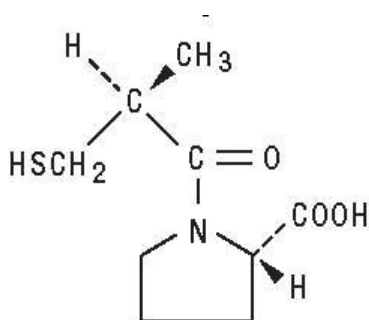
Гіпотензивні засоби знижують артеріальний тиск різними механізмами.

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:

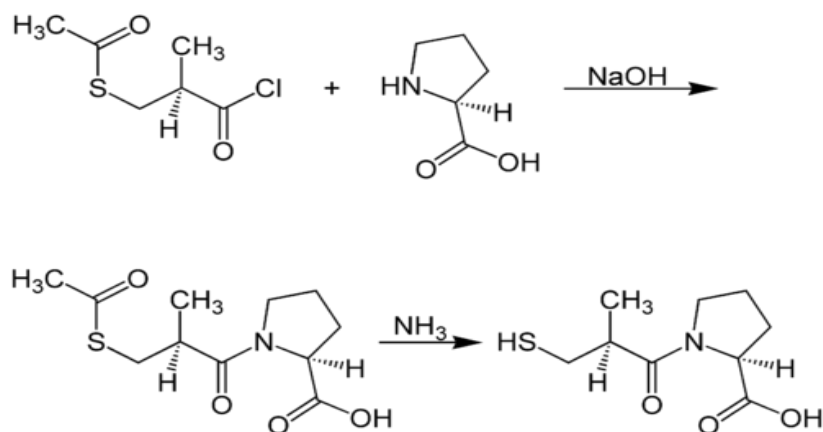
1. β -Адреноблокатори.
2. Блокатори кальцієвих каналів.
3. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II.
4. Сечогінні засоби.

Каптоприл



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

Синтез.



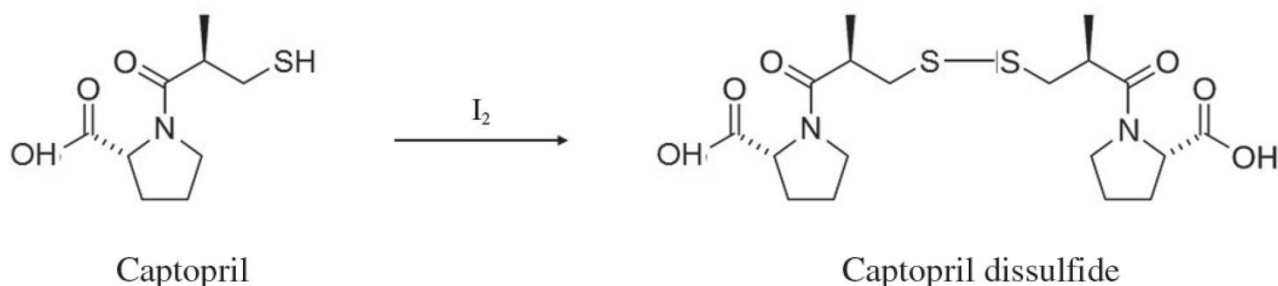
Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, легкокорозинний у воді, метиленхлориді та метанолі.

Ідентифікація.

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

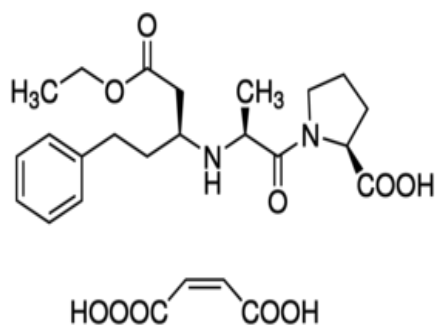
Кількісне визначення.

Метод йодометричного титрування з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності:



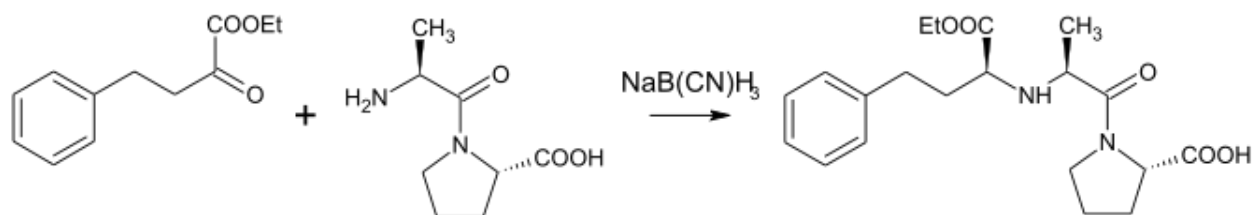
Застосування. Лікування всіх форм артеріальної гіпертензії, застійної серцевої недостатності, інфаркту міокарда і для запобігання ниркової недостатності у пацієнтів з діабетичною нефропатією або іншими хронічними захворюваннями нирок (при наявності або при відсутності гіпертензії).

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.

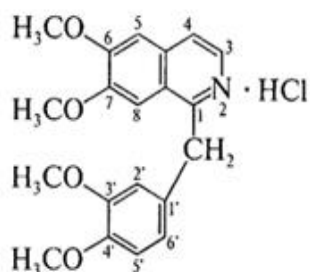


Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, розчинний у метанолі та етанолі.

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

Спазмолітичні засоби

Папаверину гідрохлорид



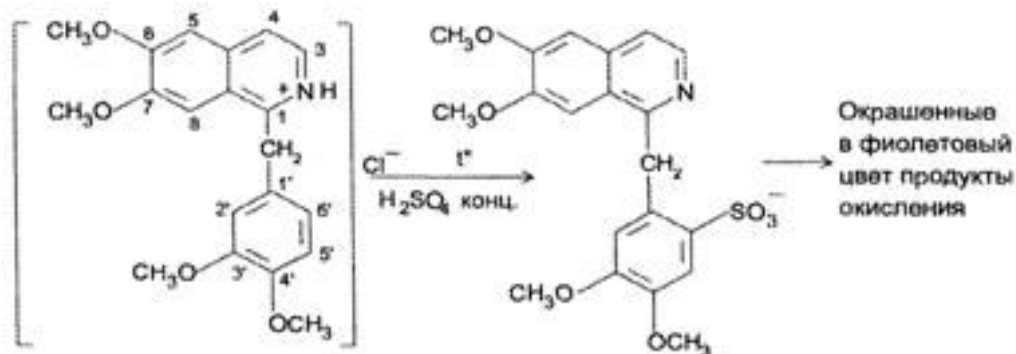
6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-
ізохіноліну гідрохлорид

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 гіркої смаку, помірно розчинний у воді, розчинний у хлороформі, малорозчинний в етанолі, нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. УФ-спектр, т. пл. основи після осадження NH_4OH .
2. Реакция на хлориди: $\text{Cl}^- + \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgCl}\downarrow$.
3. + HNO_3 (конц.) \rightarrow жовте забарвлення, при нагріванні \rightarrow оранжеве (в у фарфорової чашці).
4. Реакція з H_2SO_4 (конц.) при нагріванні \rightarrow фіолетове забарвлення:



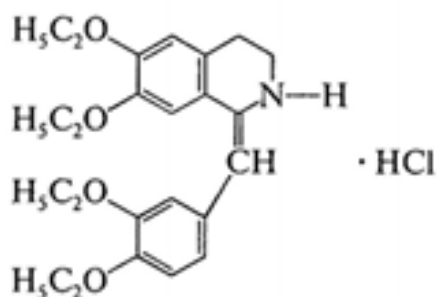
Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія у суміші спирту і 0,01 М розчину HCl 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)

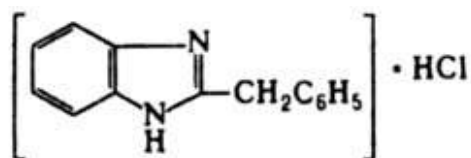


1-(3',4'-Діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-
1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

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

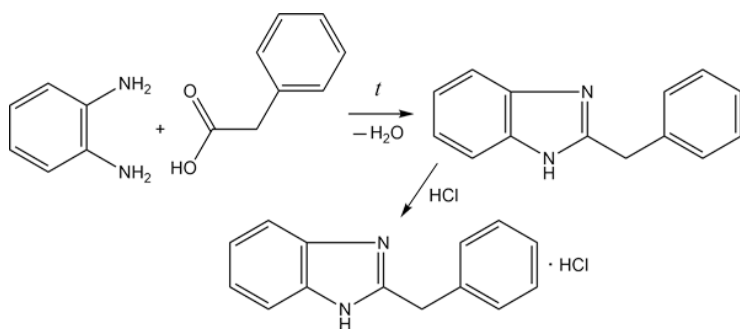
Застосування. Спазмолітичний засіб. Дія дротаверину є сильнішою за дію папаверину, абсорбція швидша та повніша, він менше зв'язується з білками плазми крові. Перевагою дротаверину є також те, що на відміну від папаверину, після його парентерального введення не спостерігається такого побічного ефекту,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

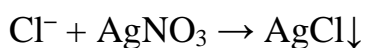
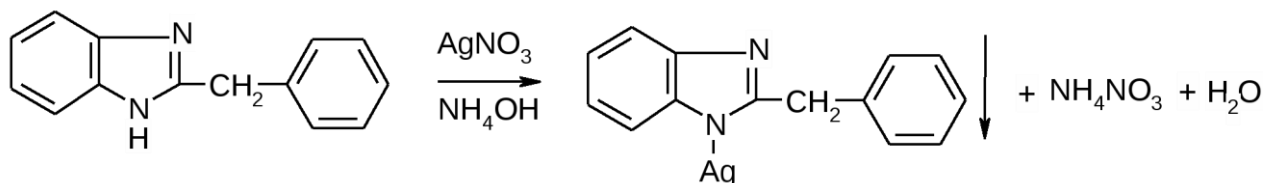


Властивості. Білий, іноді з ледь сіруватим чи жовтуватим відтинком кристалічний порошок, гірко-солоний на смак. Гігроскопічний. На відміну від інших гідрохлоридів важко розчинний у воді, легко розчинний у спирті і важко розчинний у хлороформі, мало розчинний в ацетоні, практично не розчинний у ефірі.

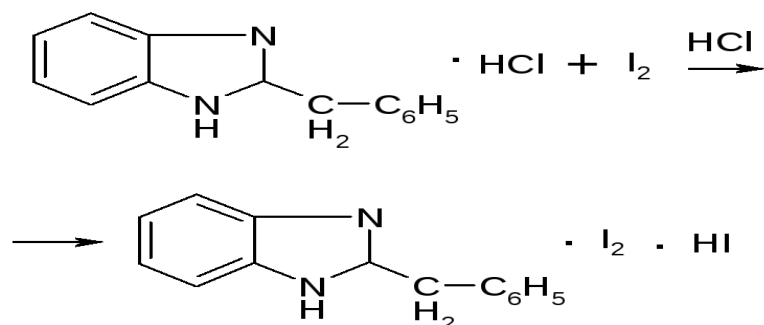
Ідентифікація.

1. УФ-спектр.

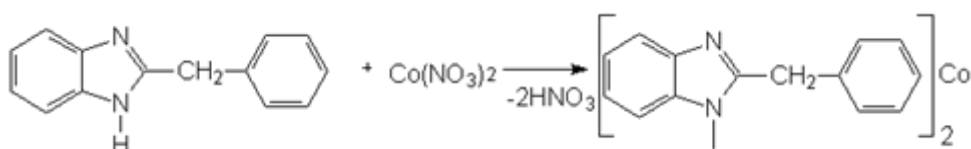
2. Після осадження основи амоніаком у фільтрати визначають хлориди:



3. Наявність гетероциклічних атомів азоту – реакція с I_2 в кислому середовищі \rightarrow осад червонувато-сріблястого кольору ($\leq 25^\circ\text{C}$):

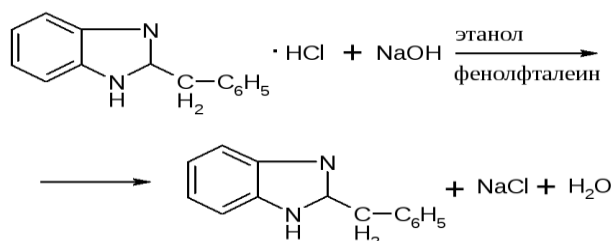


4. Реакція зі спиртовим розчином $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \rightarrow$ блакитне забарвлення:



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 CH_3COONa , індикатор – калію хромат, $s = \frac{1}{2}$.
4. Алкаліметрія за зв'язаною кислотою 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).

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

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 № 5

Тема: Засоби, що впливають на видільну систему (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, що впливають на видільну 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:

- Класифікація діуретиків
- Хлортіазид
- Гідрохлортіазид
- Фуросемід
- Індапамід
- Кислота етакринова
- Спіронолактон
- Калію ацетат
- Амонію хлорид
- Амінофілін
- Теофілін

- Теобромін

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):

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 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 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} і Cl^- через апікальну мембрану епітеліальних клітин в товстому сегменті висхідного відділу петлі Генле.

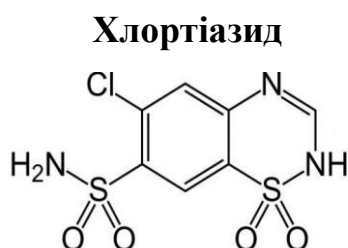
2. **Тіазидні.** Пригнічують транспорт іонів Na^+ , Cl^- через апікальну мембрану в дистальному звивистому каналці.

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

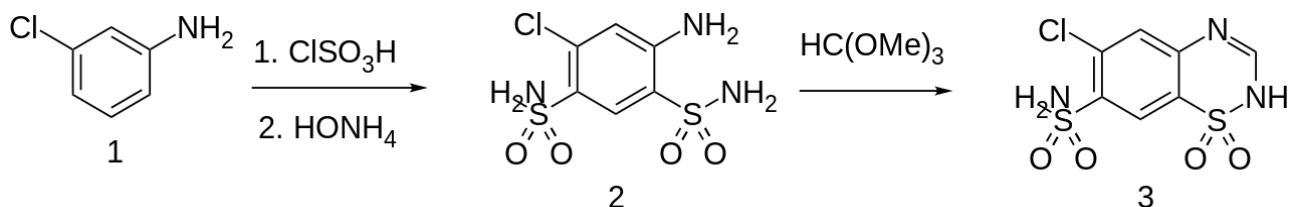
осмотичний тиск крові, змінюється гормональна регуляція сечовиділення (\downarrow рівень альдостерона та вазопресина) посилюється клубочкова фільтрація і одночасно пригнічується реабсорбція води, посилюється діурез.

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

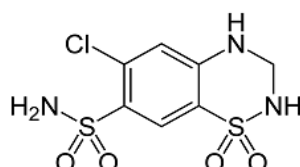
1. ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.
2. За виділенням амоніаку при нагріванні з кристалічним NaOH (посиніння червоного лакмусового паперу) та виділенням сірководню при підкисленні (почорніння свинцево-ацетатного паперу).

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

Зберігання. У захищеному від світла місці.

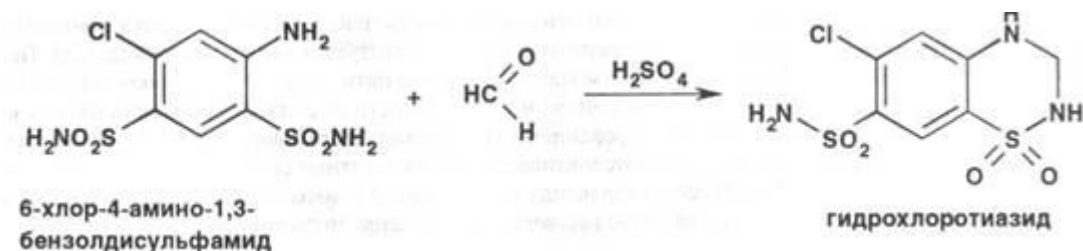
Застосування. Діуретичний засіб з гіпотензивним ефектом.

Гідрохлортиазид



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.

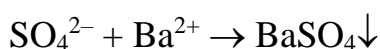
Синтез



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.

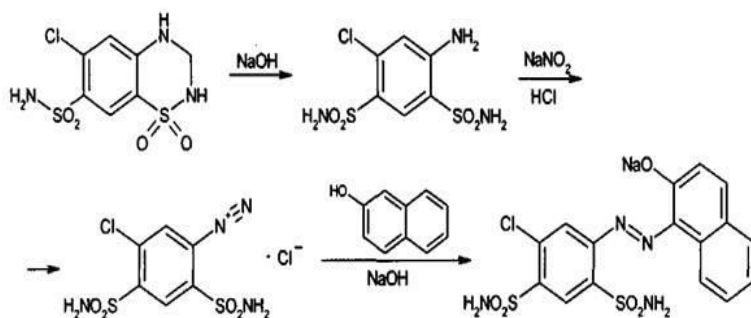
Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-, УФ-спектр.
2. Після кислотного гідролізу субстанції формальдегід, якій виділяється, визначають реакцією із хромотроповою кислотою за утворенням фіолетового забарвлення.
3. Атом сірки визначають після мінералізації до сульфатів дією HNO_3 (конц.):



4. Субстанція під дією H_2SO_4 (конц.) набуває пурпурового забарвлення.

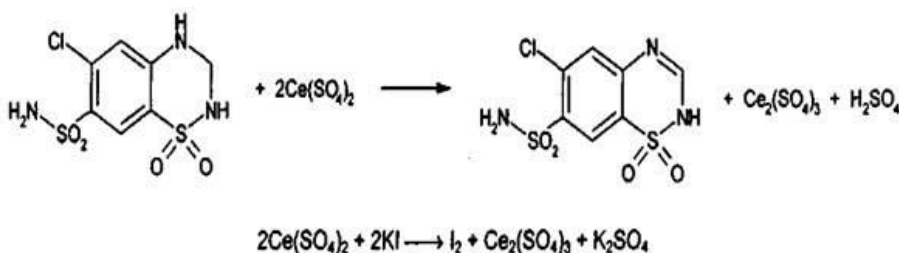
5. Після лужного гідролізу \rightarrow реакція на первинні ароматичні аміні:



Кількісне визначення.

1. Алкаліметрії в неводному середовищі, титрант – $[(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]\text{OH}$, середовище – ДМСО, потенціометрично, або титрант CH_3ONa , середовище – 1-бутиламін, індикатор – розчин азофіолетового в бензолі.

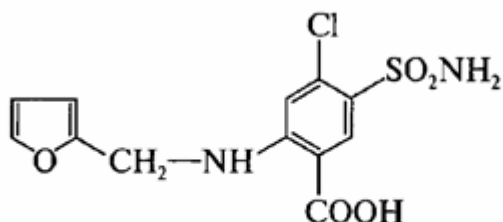
2. Цериметрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:



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

Застосування. Діуретичний засіб з гіпотензивним ефектом

Фуросемід

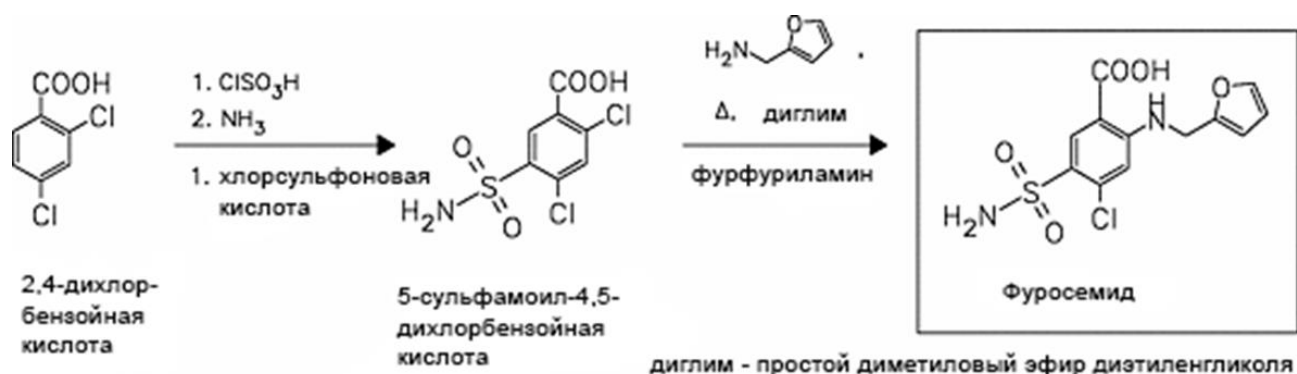


4-Хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамойлантранілова кислота

Механізм дії. Пов'язаний з блокадою реабсорбції іонів натрію та хлору у висхідному відділі петлі Генле; впливає і на звивисті каналці. Препарат
Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 83

спричиняє виражену діуретичну, натрійуретичну, хлоруретичну дію. Збільшує також виведення калію, кальцію, магнію.

Синтез.



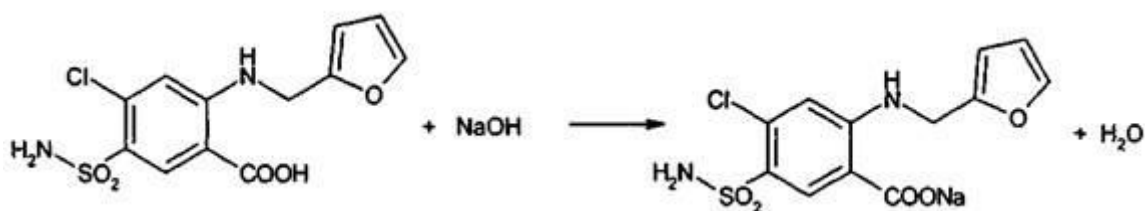
Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в ацетоні, помірно розчинний в етанолі, малорозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

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

Кількісне визначення.

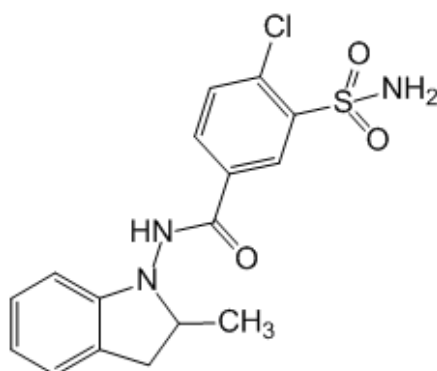
Алкаліметрії в неводному середовищі (ДМФА), індикатор – бромтимоловий синій:



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.

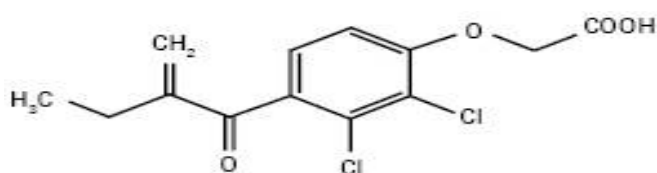
Ідентифікація.

ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.

Кількісне визначення. За питомим коефіцієнтом світлопоглинання при $\lambda_{\max} = 241$ 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.

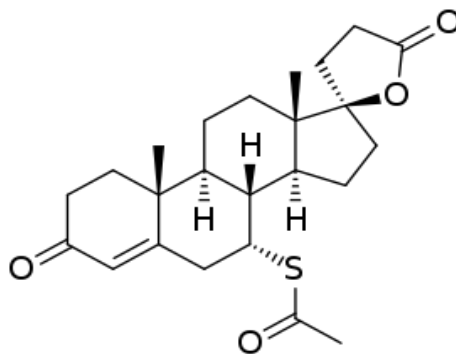
1. ІЧ-, УФ-спектр.
2. За реакцією флуоресценції при $\lambda = 254$ нм після нагрівання в присутності гідроксиламіну гідрохлориду, спиртового розчину калію гідроксиду та води.
3. За реакцією з розчином натрієвої солі кислоти хромотропової після нагрівання субстанції з розчином натрію гідроксиду (фіолетовий 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 H_2SO_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.

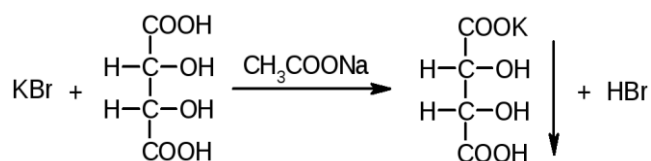
Синтез.



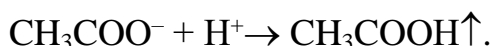
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Розпливається на повітрі. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація.

1. Реакція на калій:

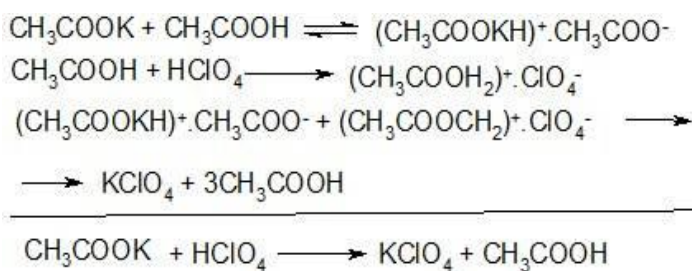


2. Реакція на ацетат-іон з сульфатною кислотою:

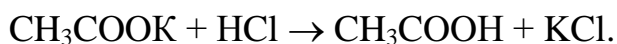


Кількісне визначення.

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.

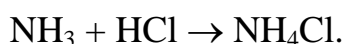
Діуретики – похідні ксантину

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.



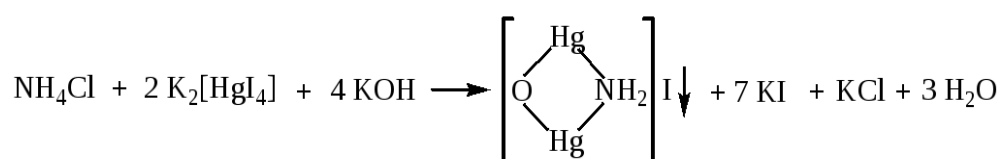
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

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

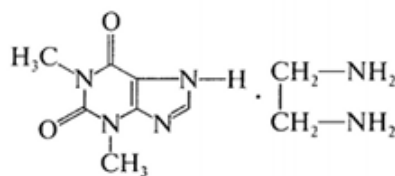
Кількісне визначення.

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



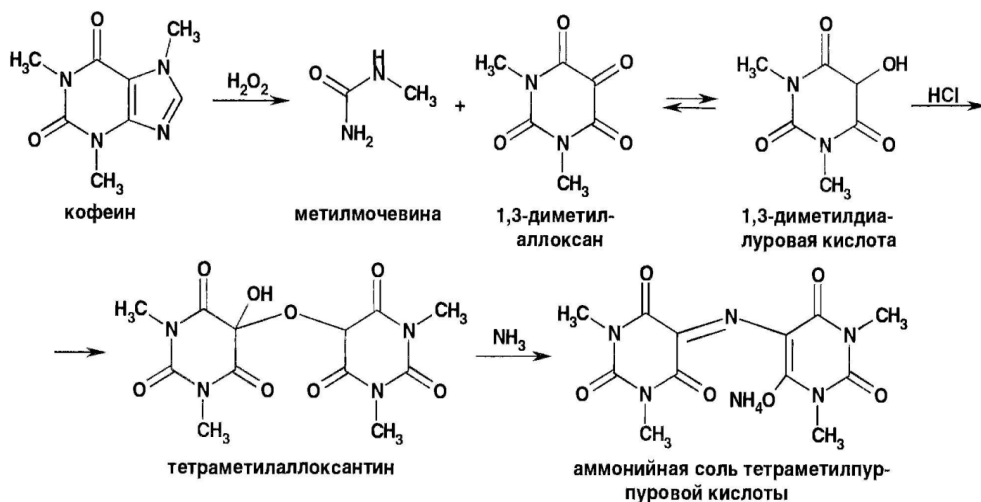
Теофілін з 1,2-етилендіаміном

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.

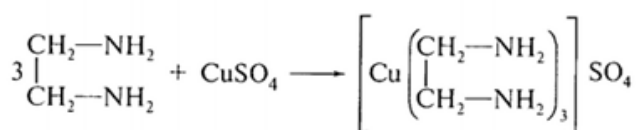
Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким аміачним запахом. На повітрі поглинає вуглекислий газ, при цьому зменшується його розчинність. Розчинний у воді, водні розчини мають лужну реакцію.

Ідентифікація.

1. Мурексидна проба – пурпурно-червоне забарвлення:

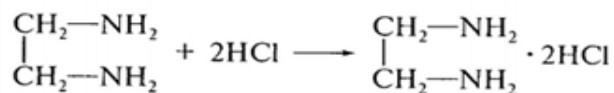


2. Етилендіамін + $CuSO_4 \rightarrow$ яскраво-фіолетове забарвлення:



Кількісне визначення.

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



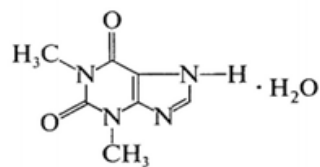
2. Амінофілін визначають методом алкаліметрії за замісником після висушування наважки в сушильній шафі при $125-130^\circ C$ до зникнення запаху амінів, $s = 1$.

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



1,3-Диметилксантин

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

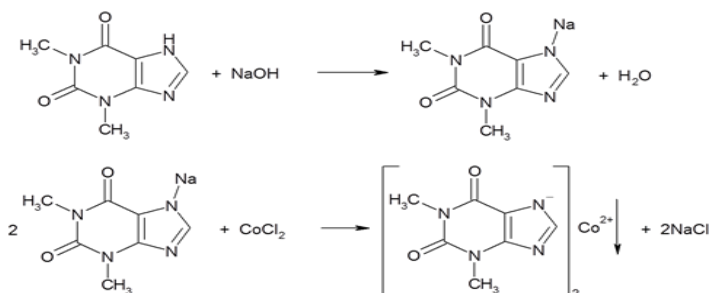
Властивості. Білий кристалічний порошок, без запаху, малорозчинний у холодній воді, етанолі, ефірі, хлороформі, розчинний у гарячій воді і гарячому етанолі, у розчинах кислот і лугів.

Ідентифікація.

Групова реакція – мурексидна проба.

Специфічні реакції.

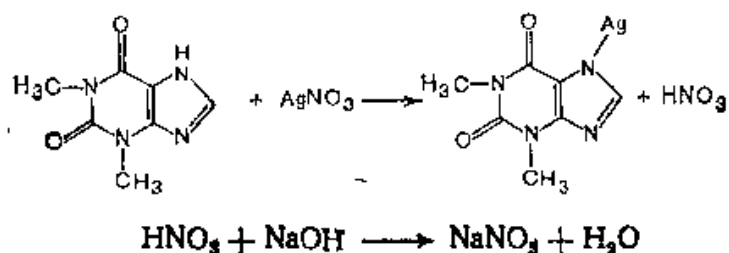
1. Реакція Na-солі теofilіну з розчином CoCl_2 – білий з рожевим відтінком осад:



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.

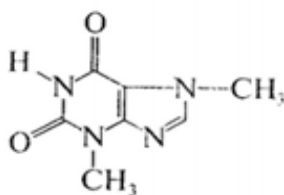
Алкаліметрія за замісником, $s = 1$:



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.

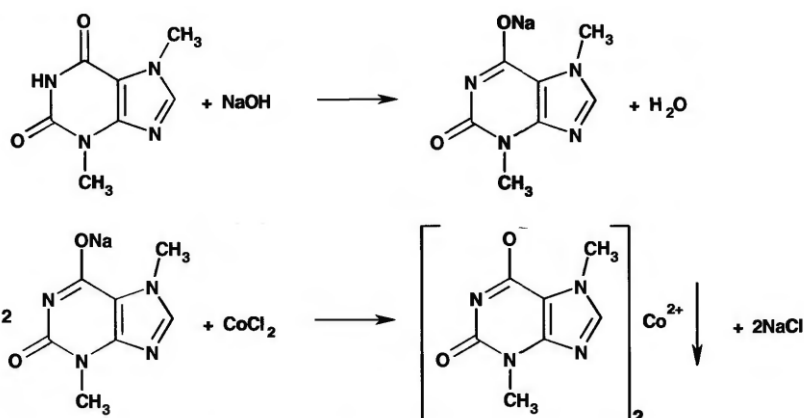
Властивості. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді, етанолі, ефірі, хлороформі, мало розчинний у гарячій воді, легко розчинний у розчинах кислот і лугів.

Ідентифікація.

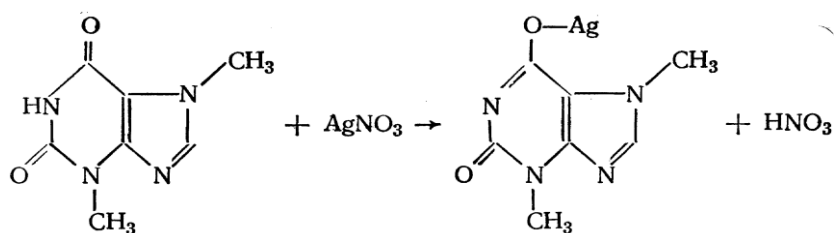
Групова реакція – мурексидна проба.

Специфічні реакції.

1. Реакція Na-солі теоброміну з розчином CoCl_2 – інтенсивне фіолетове забарвлення, яке швидко зникає і утворюється осад сірувато-блакитного кольору:

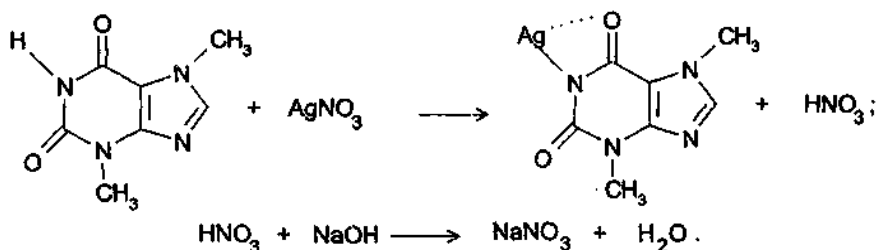


2. Реакція Na-солі теоброміну з розчином AgNO_3 – густа желатиноподібна маса (Ag-сіль), яка розріджується при нагріванні до 80°C і знову застигає при охолодженні.



Кількісне визначення.

Алкаліметрія за замісником, $s = 1$:



Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб.

Загальне матеріальне та навальню-методичне забезпечення лекції:

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

Питання для самоконтролю:

1. Класифікація діуретиків
2. Фармацевтичний аналіз Хлортіазиду, Гідрохлортіазиду
3. Фармацевтичний аналіз Фуросеміду, Індапаміду, Кислоти етакринової,
4. Фармацевтичний аналіз Спіронолактону, Калію ацетату, Амонію хлориду
5. 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. *Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія»* стор. 94

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 № 6

Тема: Антибіотики.

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:

- Класифікація антибіотиків
- Тетрацикліни
- Хлорамфеніколи
- Пеніциліни
- Цефалоспорини
- Карбопенеми
- Антибіотики-аміноглікозиди
- Антибіотики-макроліди
- Лінкозаміди
- Полієнові антибіотикиглікозидоподібної структури
- Антибіотики-анзаміцини
- Протипухлинні антибіотики

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 (β -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:

- β -лактами (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами);
- аміноглікозиди;
- макроліди (еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин, азитроміцин, спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин);
- хлорамфеніколи;
- тетрацикліни;
- лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин);

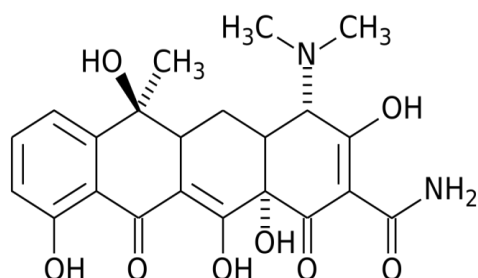
- фузидієва кислота;
- ансамакроліди (рифампіцин);
- поліміксини;
- полієни (ністатин, леворин, амфотерицин В) та ін.

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 практики 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.

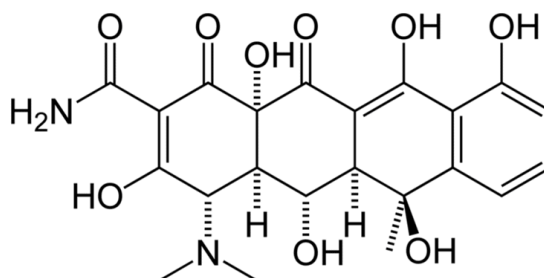
1. ТШХ.
2. При додаванні H_2SO_4 – фіолетове забарвлення, яке при додаванні $FeCl_3$ стає червоно-коричневим.

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.

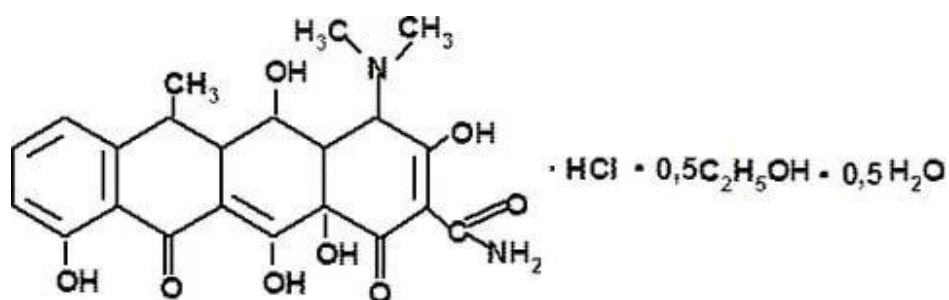
1. ІЧ-спектр, ТШХ.
2. Реакція з H_2SO_4 (конц.) – пурпурно-червоне забарвлення.
3. Реакція з $FeCl_3$ – коричневе забарвлення.

Кількісне визначення. Метод ТШХ.

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

Застосування. Антибактеріальний (бактеріостатичний) засіб.

Доксицикліну гідро хлорид



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.

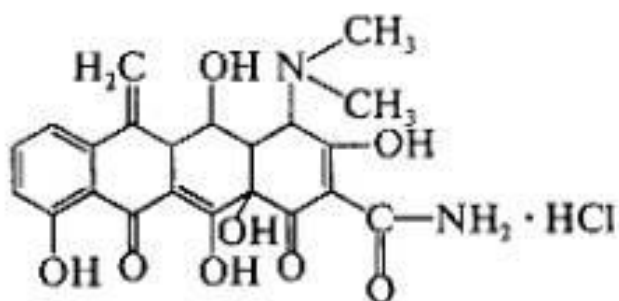
1. ТШХ.
2. Реакція з H₂SO₄ (конц.) – жовте забарвлення.
3. Реакція на хлориди.

Кількісне визначення. Метод рідинної хроматографії.

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

Застосування. Антибактеріальний (бактеріостатичний) засіб. Високоєфективний при інфекціях верхніх дихальних шляхів (bronхіт, 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.

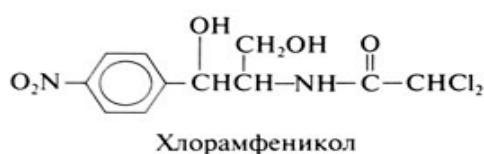
Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 100

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.

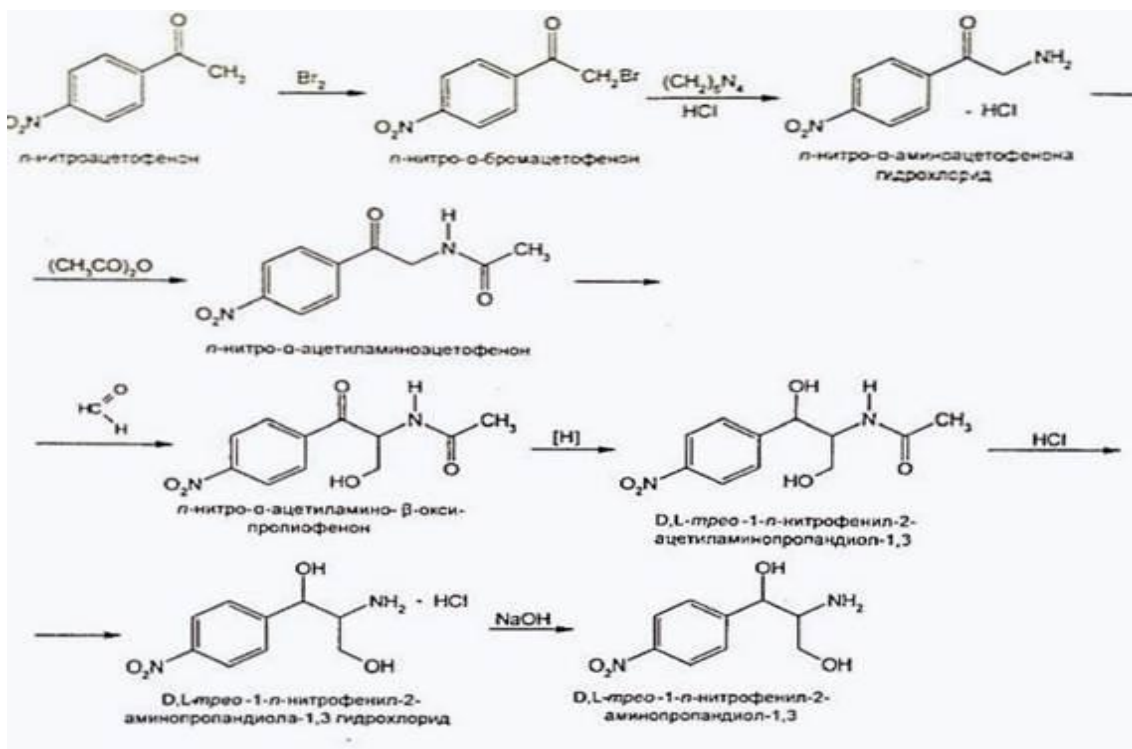
Хлорамфеніколи

Хлорамфенікол



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

Синтез.



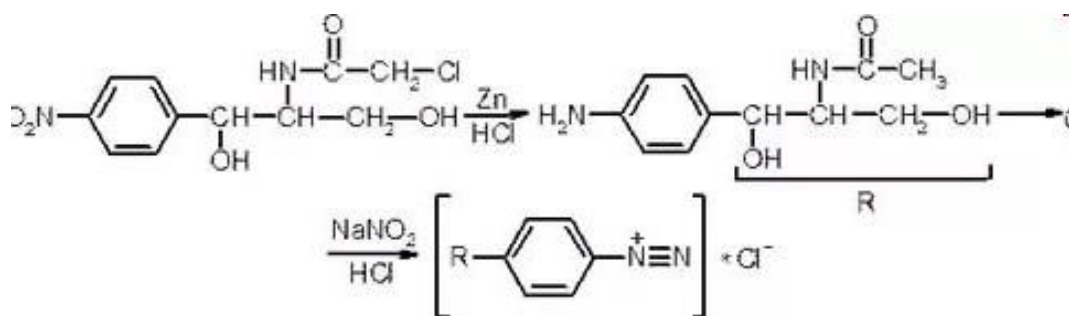
Властивості. Білі з жовтуватим відтинком кристали без запаху, гірки на смак, малорозчинний у води, легко розчинний у спирті.

Ідентифікація.

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 101

Кількісне визначення.

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



2. Метод рідинної хроматографії.

3. Купрійодометрія, пряме титрування, індикатор – мурексид, $s = 2$.

4. Аргентометрія або меркуриметрія, $s = 1/2$.

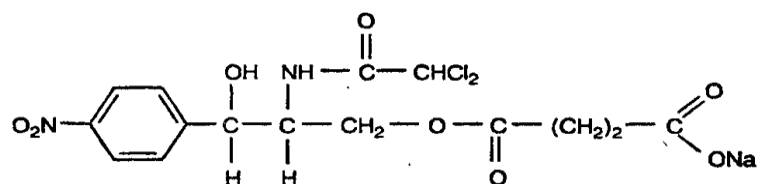
5. Фотоколориметрія за утворенням азобарвника після відновлення нітрогрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням.

6. Йодометрія. Метод ґрунтується на окисненні продуктів лужного гідролізу хлорамфеніколу, $s = 1/3$.

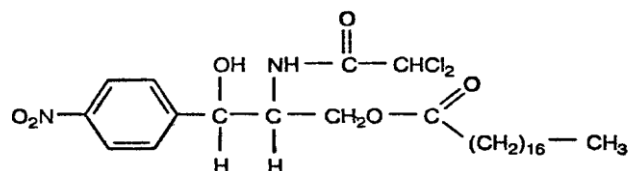
Зберігання. У добре закупореній тарі, у склянках із темного скла.

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

Хлорамфеніколу сукцинат розчинний (ХАСР)



Хлорамфеніколу стеарат (ХАСТ)

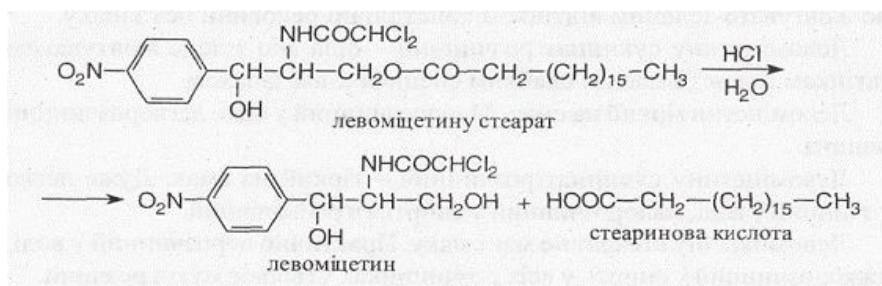


Механізм дії. Дія пов'язана з порушенням процесу синтезу білка у мікробній клітині.

Властивості. ХАСР – біла або з ледь жовтуватим відтинком пориста маса зі слабким специфічним. Гіркий на смак, дуже легко розчинний у воді, малорозчинний у спирті, гігроскопічний.

ХАСТ – біла з жовтуватим відтінком кристалічна речовина без запаху, не має смаку, практично не розчинний у воді, у всіх розчинниках утворює мутні розчини.

Хлорамфеніколу стеарат при нагріванні з кислотою HCl гідролізується – утворюється стеаринова кислота (масляні краплі, які тверднуть при охолодженні):



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

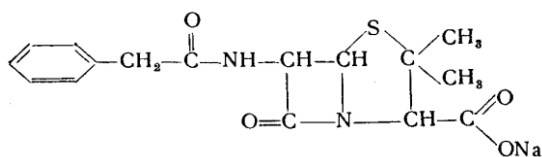
Застосування. Хлорамфеніколу стеарат використовують в дитячій практиці – не має гіркомого смаку.

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

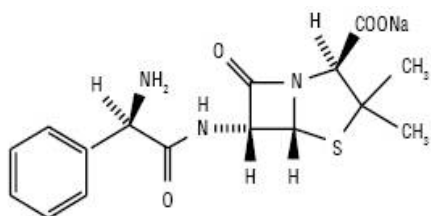
Пеніциліни

Пеніциліни

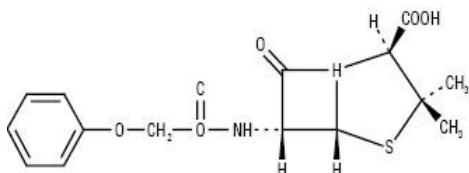
Бензілпеніциліну натрієва (калієва) сіль



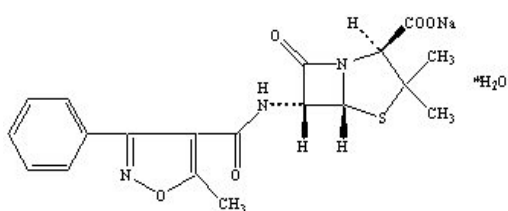
Ампіциліну натрієва сіль



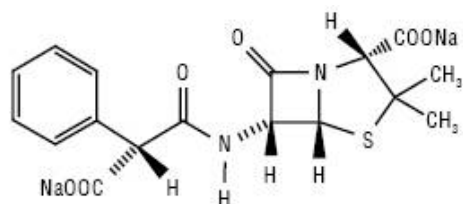
Феноксиметилпеніцилін



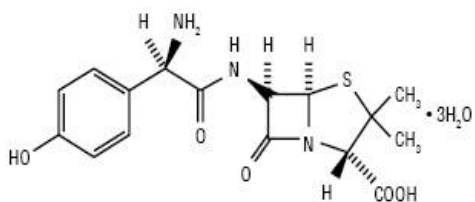
Оксациліну натрієва сіль



Карбеніциліну динатрієва сіль

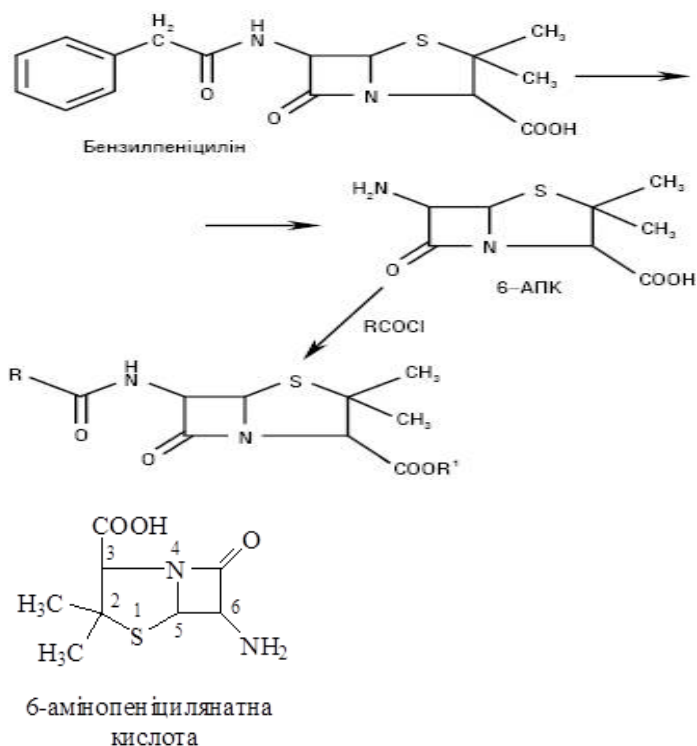


Амоксициліну тригідрат



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

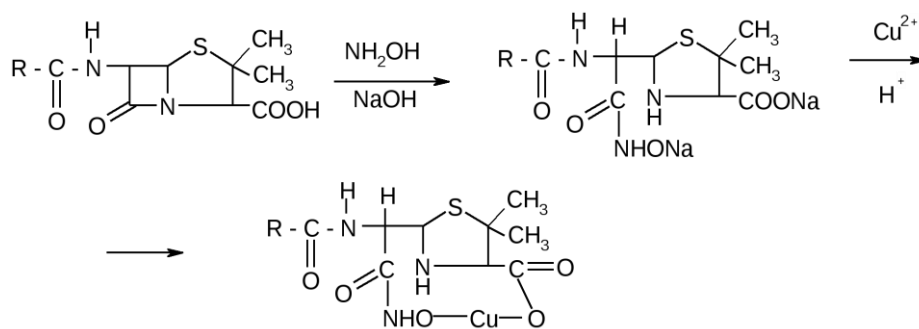
Синтез.



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 H_2SO_4 (конц.) – характерне забарвлення
3. Субстанції (солі) дають реакції на Na^+ , 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.

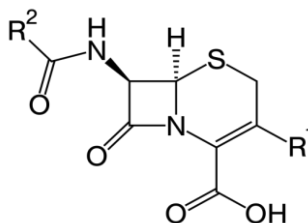
1. Метод рідинної хроматографії.
2. Мікробіологічним методом дифузії в агар.
3. Хімічним методом у два етапи:
 - визначення суми пеніцилінів;
 - визначення вмісту відповідної лікарської речовини.

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.

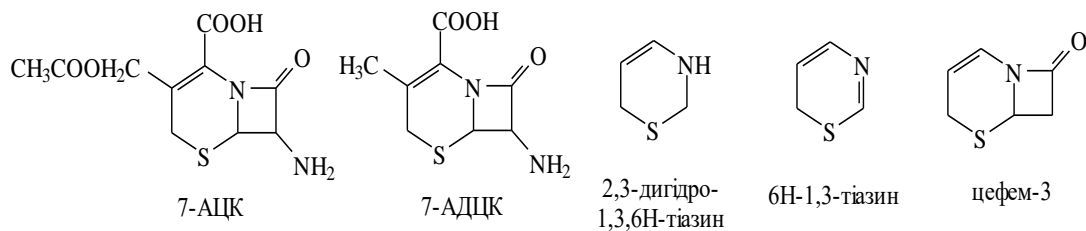
Побічна дія. П. можуть викликати шлунково-кишкові розлади. Дуже рідко алергічні – реакції.

Цефалоспорини



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

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

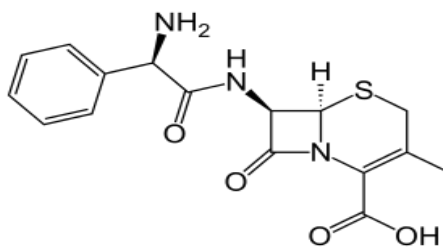


Механізм дії. Пов'язаний з ушкодженням клітинної мембрани бактерій, які діляться, що зумовлено специфічним інгібуванням ферментів, які є пеніцилінпоєднувальними білками (ППБ).

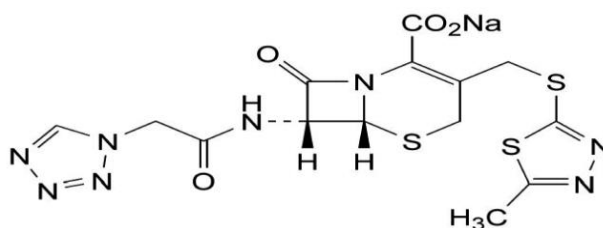
Покоління цефалоспоринів

Покоління	Препарати	Активність щодо		Стійкість до β-лактамаз	
		грамположитивних бактерій	грамнегативних бактерій	грамположитивних бактерій	грамнегативних бактерій
I	Цефалотин, цефалоридин, цефазолін, цефепірин, цефалексин, цефрадин, цефадроксил, цефтезол, цефаксетрил	+++	+/-	+	-
II	Цефуроксим, цефокситин, цефамандол, цефаклор, цефоніцид, цефоранід, цефотетан, цефотіам, цефметазол, цефроксадин, цефминокс, цефузонам, цефтетрам	++	+	+	+/-
III	Цефотаксим, латамоксеф, цефодизим, цефтіолен, цефоперазон, цефпірамід, цефподоксим, цефіксим, цефтибутен, цефтріаксон, цефпімізол, цефзулодин, цефтазидим	+	+++	+/-	+
IV	Цефпіром, цефепім, цефклідин, цефозопран	++	+++	+	++

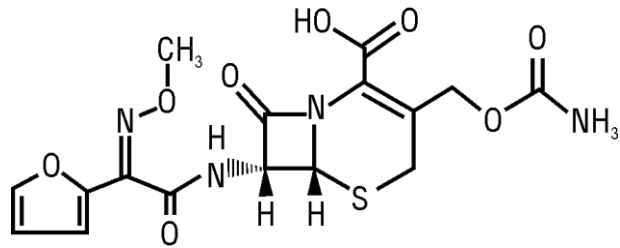
Цефалексин



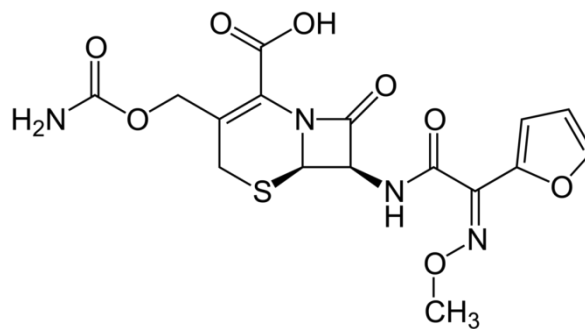
Цефазоліну натрієва сіль



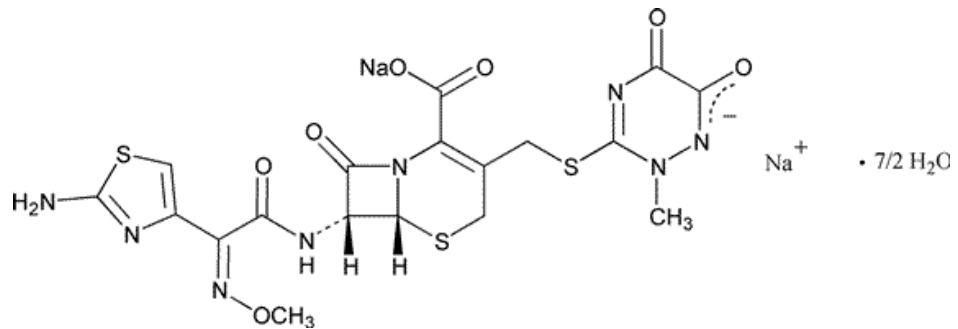
Цефуроксим



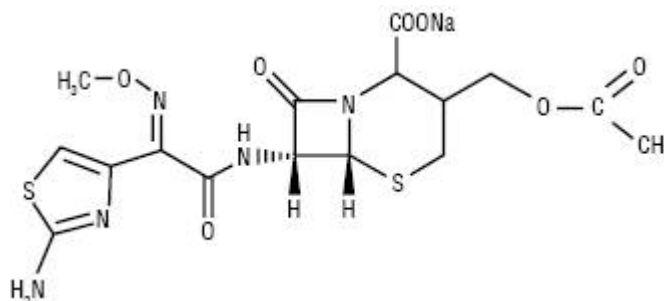
Цефокситин



Цефтриаксону натрієва сіль



Цефотаксиму натрієва сіль



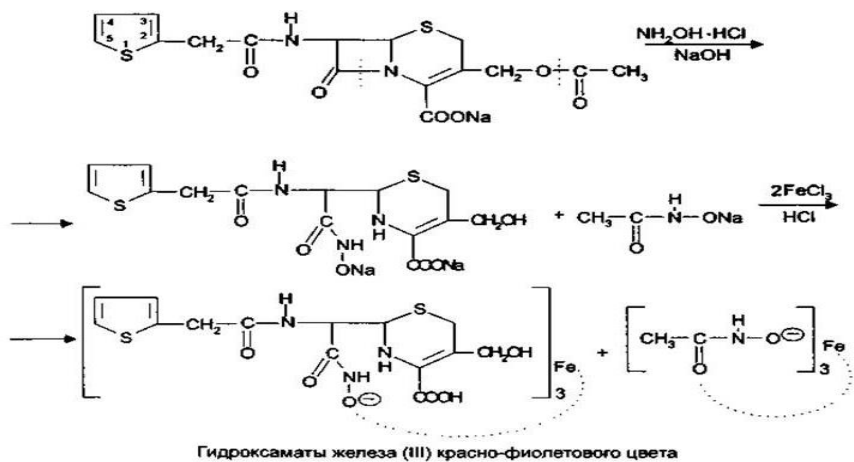
Синтез.



Властивості. Білі, іноді з жовтуватим відтинком порошки. Мало розчинні у води (за винятком 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 H_2SO_4 (конц.) – характерне забарвлення.
3. Na^+ -солі дають відповідні реакції на катіон натрію.
4. Наявність β -лактамного циклу – реакції утворення гідроксаматів Cu (II) або Fe (III):



Кількісне визначення.

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

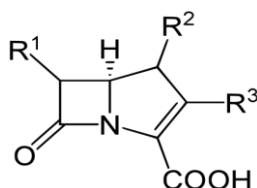
Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Цефалоспорини 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.

Карбопенени

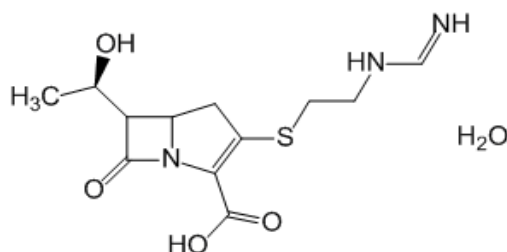
Клас β -лактамних антибіотиків, що мають у своїй структурі β -лактамне кільце, безпосередньо не зв'язане з тіазолідиновим кільцем:



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

Карбопенени 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



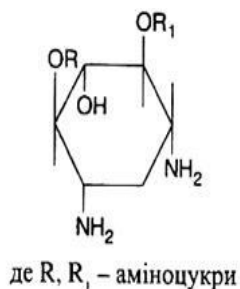
Іміпенем застосовується у клінічній практиці з 1980 року та був розроблений фармацевтичною компанією Merck Sharp & Dohme, (MSD).

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

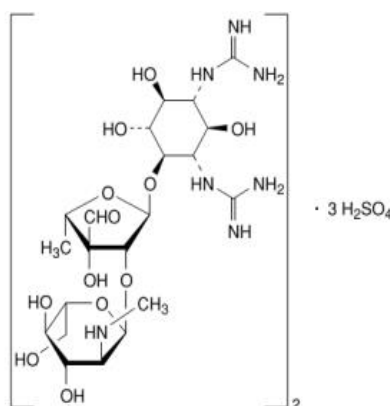
Застосування. Показаний при тяжких, полірезистентних інфекціях (переважно внутрішньолікарняних) та змішаних інфекціях; у випадках первинної терапії, що передує визначенню збудника; інфекціях кісток і суглобів; інфекціях черевної порожнини та гінекологічних інфекціях, сепсисі та септичному ендокардиті, 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.



Стрептоміцину сульфат

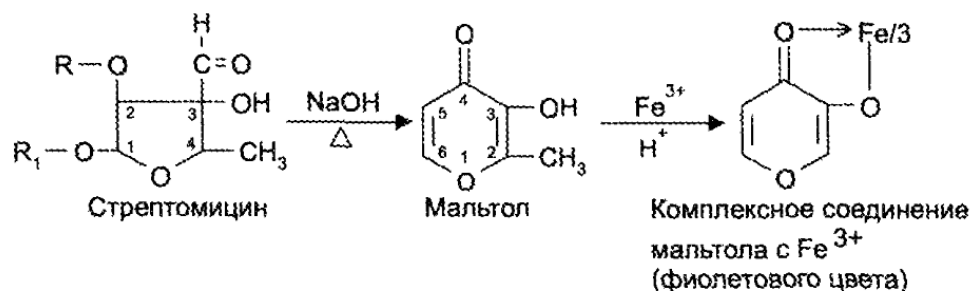


Властивості. Порошок білого (майже білого) кольору. Гігроскопічний, дуже легко розчинний у воді, практично не розчинний в етанолі і ефірі.

Ідентифікація.

1. ТШХ.

2. Мальтольная проба: в лужному середовищі С. → мальтол; + FeCl₃ – фіолетове забарвлення:



3. Реакція на сульфати:

4. Експресні методи:

- + NaOH, нагрівання → амоніак;
- + K₂[HgI₄] (лужний) → буре забарвлення;
- + реактив Фелінга → червоний осад.

Кількісне визначення.

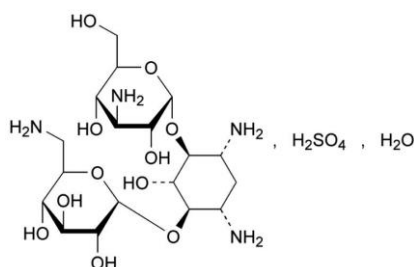
1. Мікробіологічний метод.

2. Фотоколориметрія з використанням мальтольної проби.

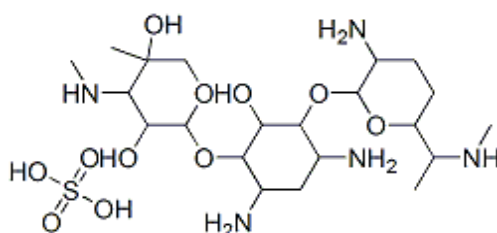
Зберігання. У сухому місці, враховуючі гігроскопічність.

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

Канаміцину моносульфат



Гентаміцину сульфат



Властивості. Порошки білого або майже білого кольору, гігроскопічні, розчинний у воді.

Ідентифікація.

1. ТШХ.
2. Реакція на аліфатичну аміногрупу канаміцину з нінгідрином.
3. Реакція на сульфати.

Кількісне визначення.

1. Мікробіологічний метод.
2. Поляриметрія (гентаміцину сульфат).

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

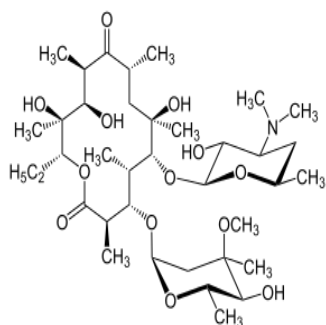
Застосування. Більш широкий спектр антибактеріальної дії, ніж антибіотики гетероциклічної структури. Для лікування захворювань ЖКТ, туберкульозу, інфекційних захворювань шкірі, сепсису, сечових шляхів.

Антибіотики-макроліди

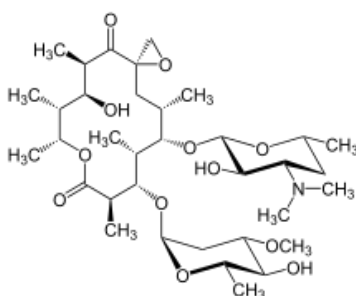
Макроліди (грец. – *takros* великий + *lithos* – камінь) – антибіотики, що містять у своїй молекулі макроциклічне лактонне кільце, зв'язане з вуглеводневими залишками.

Механізм дії. Зв'язуються з 50S-субодинами рибосом та інгібують синтез РНК і, відповідно, синтез білка в мікробній клітині.

Еритроміцин



Олеандоміцин



Е

Р

и

Т

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 114

о

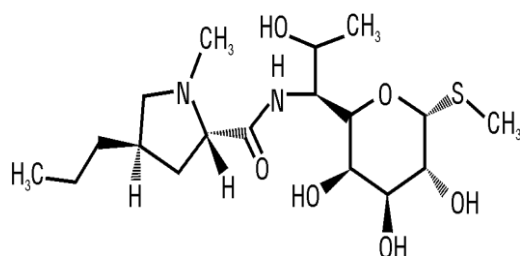
Олеандоміцин. Уперше отриманий у 1954 році, Натепер – застарілий антибіотик, не використовують у клінічній практиці в більшості країн світу.

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

Лінкозаміди

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

Лінкоміцину гідрохлорид

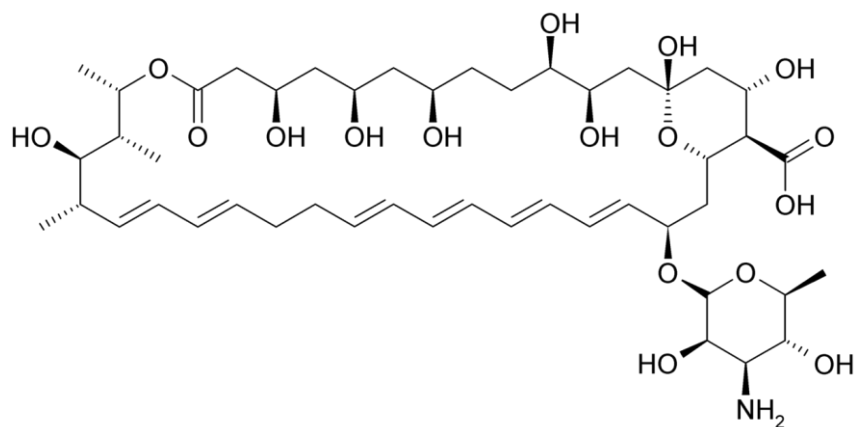


Механізм дії. Пригнічують синтез білків мікробної клітини шляхом зв'язування 50S-субодиниць рибосом, гальмування включення транспортної РНК до комплексів рибосома-іРНК. Внаслідок цього розвивається бактеріостатичний ефект.

Застосування. Лікування тяжких інфекцій, спричинених чутливими до лінкоміцину штамми стрептококів, пневмококів та стафілококів. Застосування цього препарату слід обмежити пацієнтами з алергією на пеніцилін або іншими пацієнтами, для лікування яких, на думку лікаря, застосування пеніциліну є недоцільним.

Поліснові антибіотики глікозидоподібної структури

Ністатин



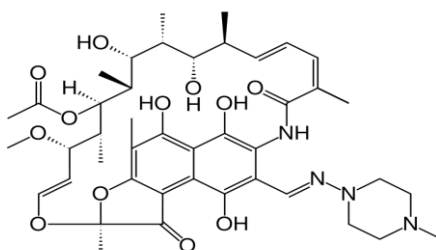
Механізм дії. Зв'язується зі стеринами клітинної мембрани грибків, внаслідок чого мембрана стає нездатною функціонувати як селективний бар'єр, що призводить до втрати основних компонентів клітини.

Застосування. Лікування захворювань, викликаних грибками роду *Candida* (*Candida albicans* тощо), кандидозу слизових оболонок порожнини рота, шкіри і травного тракту.

Антибіотики-анзаміцини

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

Рифампіцин



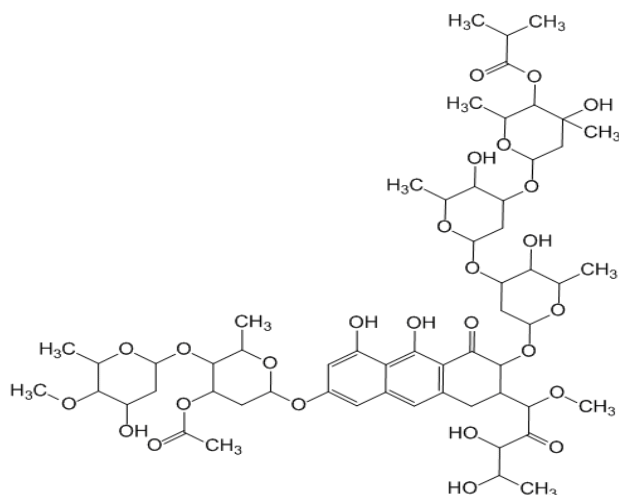
Механізм дії. Полягає в гальмуванні ДНК-залежної РНК-полімерази, що пригнічує транскрипцію.

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.

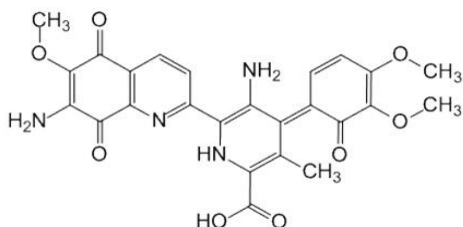
Протипухлинні антибіотики

Протипухлинні антибіотики, які застосовуються в медичній практиці:

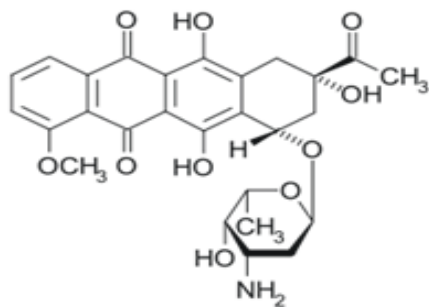
- похідні ауреолової кислоти (олівоміцин);
- похідні антрацикліну (рубоміцин);
- похідні хінолін-3,5-діону (брунеоміцин).



Олівоміцин



Брунеоміцин



Рубоміцин

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

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 № 7

Тема: Протимікробні лікарські засоби. Сульфаніламіді. Похідні нафтиридину і хінолонкарбонових кислот. Похідні 8-оксихіноліну, хіноксаліну і нітрофуралу.

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 протимікробних лікарських засобів, сульфаніламідів, похідних 8-оксихіноліну, хіноксаліну і нітрофуралу.

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:

- Класифікація протимікробних лікарських засобів
- Похідні аміду сульфанилової кислоти
- Похідні нафтирідину та хінолонкарбонових кислот
- Фторхінолони
- Похідні 8-гідроксихіноліну
- Похідні нітрофурану

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):

Антимікробні препарати (грец. *anti* – проти + *micros* – малий + *bios* – життя)

– ЛП, які чинять пригнічувальну дію на бактерії.

Антимікробні препарати поділяють на дві групи:

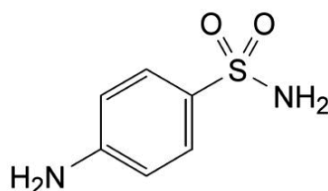
- препарати *невибіркової протимікробної дії*, які згубно впливають на більшість мікроорганізмів (антисептичні препарати і дезінфекційні сполуки);
- препарати *з більш вибірковою дією* на окремі види бактерій і значноюширотою терапевтичної дії (хіміотерапевтичні препарати –

антибіотики і синтетичні антибактеріальні препарати: сульфаніаміди, похідні хінолону, нафтиридину, хіноліну, нітрофурану, імідазолу).

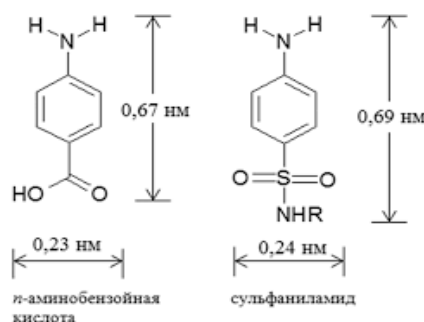
Специфічні хіміотерапевтичні (з вибірковою цитотоксичністю) протитуберкульозні препарати поділяють на дві групи:

- препарати I ряду (основні): гідразид ізоніотинової кислоти (ізоніазид) і його похідні (гідразони), антибіотики (стрептоміцин, рифампіцин), ПАСК та її похідні;
- препарати II ряду: етіонамід, протіонамід, етамбутол, циклосерин, піразинамід, тіоацетазон, аміноглікозиди (канаміцин).

Похідні аміду сульфанілової кислоти



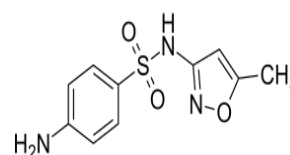
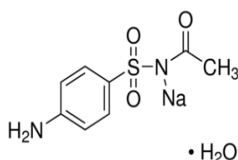
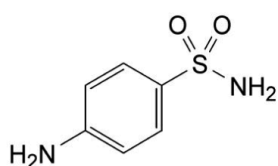
Механізм дії. Ґрунтується на конкурентному антагонізмі сульфаніамідів і *para*-амінобензойної кислоти (ПАБК): ПАБК є вихідної продукт для синтезу фолієвої кислоти в мікробної клітині, без якої неможливий ріст і розмноження мікробної клітині. Мікробна клітина поглинає сульфаніамід замість ПАБК і тем самим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



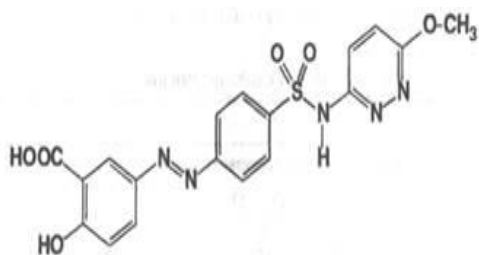
Сульфаніамід

Сульфацетамід натрію

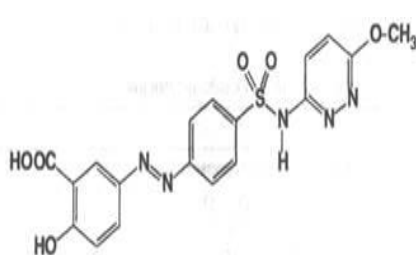
Котримоксазол



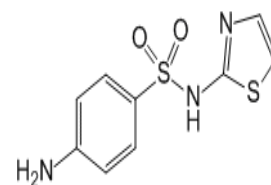
Салазодин



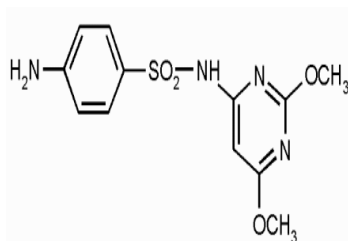
Салазопіридазин



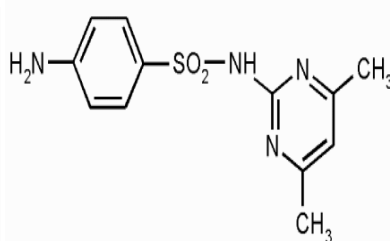
Сультатіазол



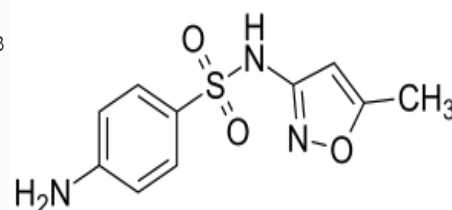
Сультадиметоксин



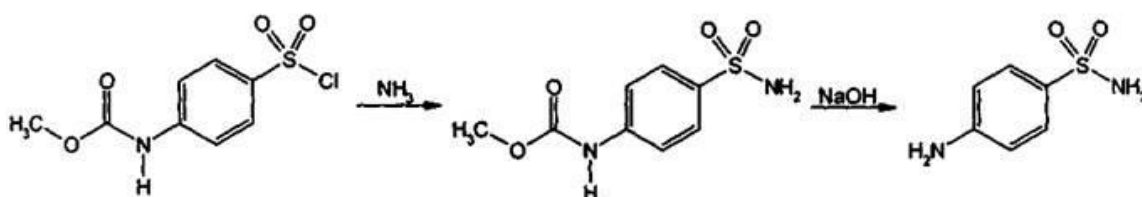
Сультадимідин



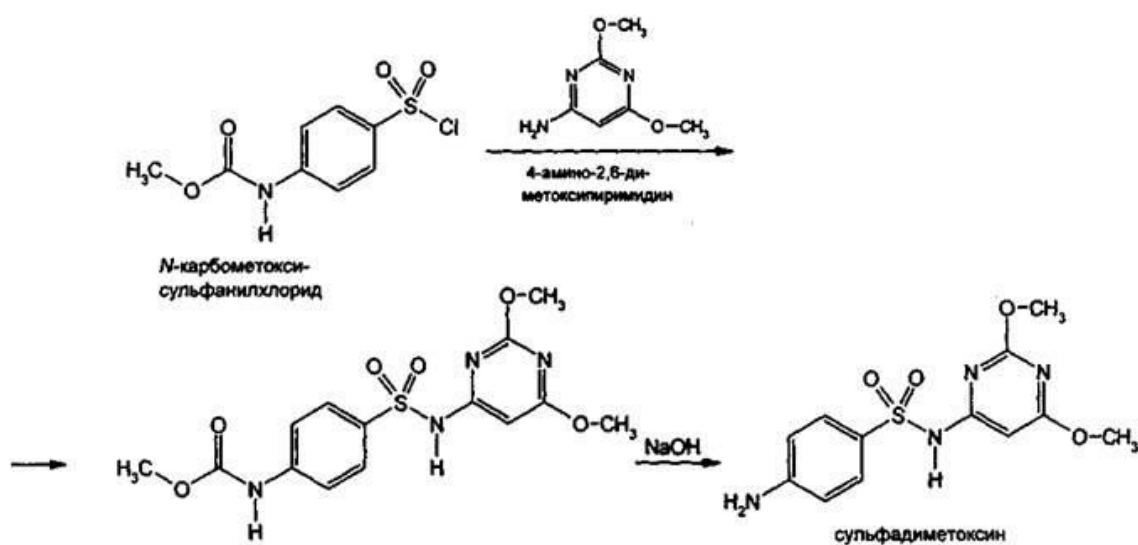
Сультаметоксазол



Синтез.

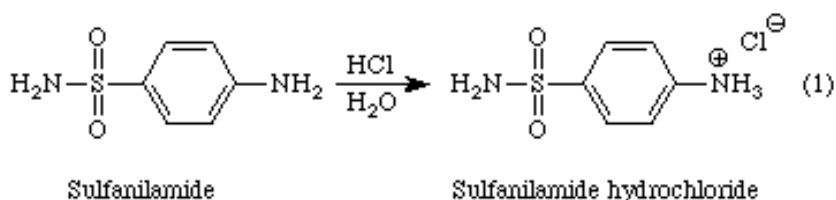


Так получают большинство сульфаниламидов, например сульфадиметоксин:

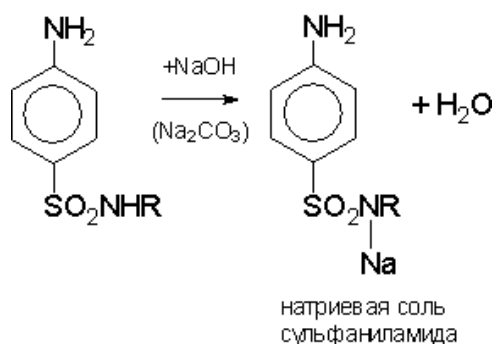


Властивості та ідентифікація. Білі кристалічні порошки без запаху, мало розчинні у воді, за винятком сульфацетаміду натрію. Більшість сульфаніламідів – амфотерні сполуки.

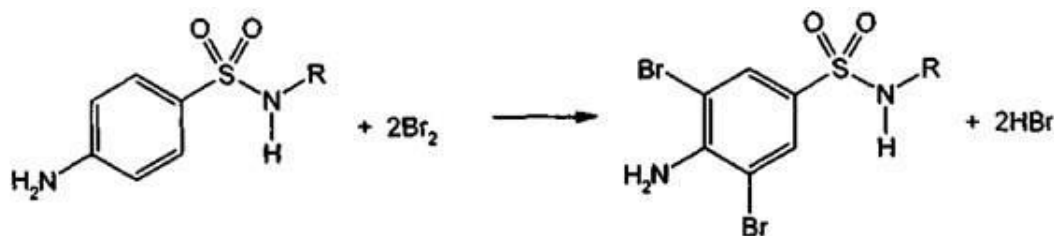
1. Як основи розчиняються в кислотах, утворюючи солі, які у воді сильно гідролізовані і практично не існують.



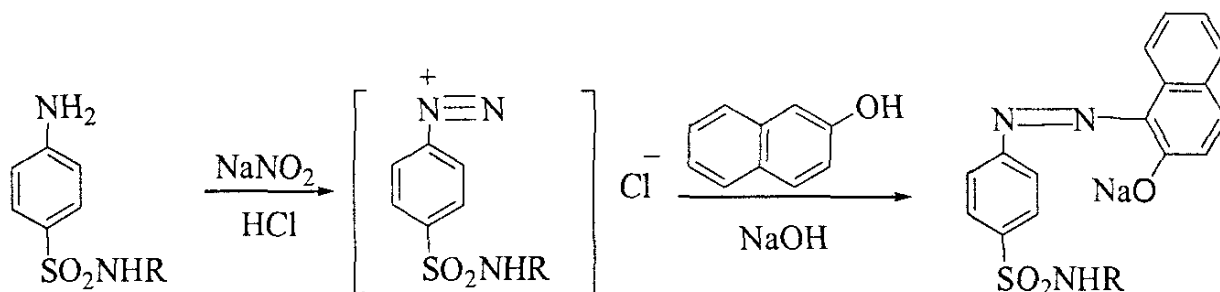
Легко розчиняються в лугах і карбонатах лужних металів:



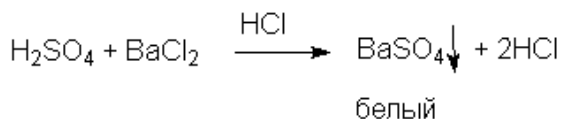
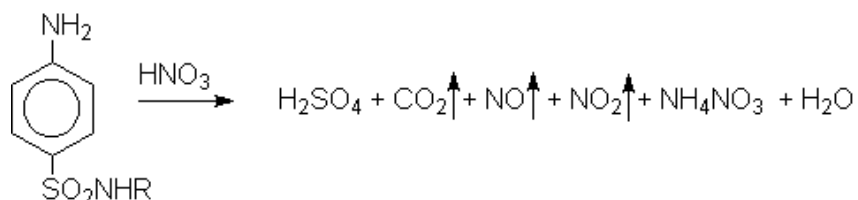
2. Усі сульфаніламідні можуть галоїдуватися, нітруватися, сульфуватися:



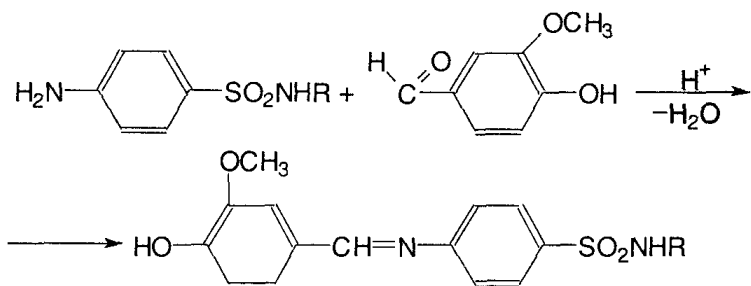
Сульфаніламідні вступають в реакції діазотування з наступним азосполученням – з'являється вишневе-червоне забарвлення:



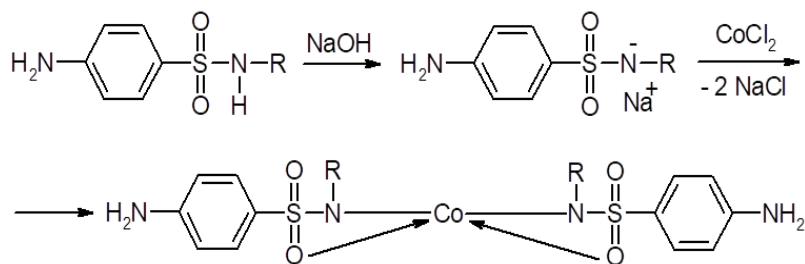
4. Для виявлення атому сірки в сульфамідній групі – реакція окиснення; отримані сульфати визначають за реакцією з барію хлоридом:



5. Лігнінова проба – оранжево-червоне забарвлення

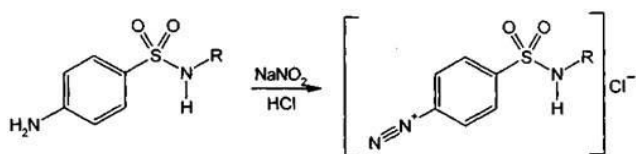


6. Реакції з солями важких металів, Cu (II), Fe (III) – утворюються забарвленні комплекси:

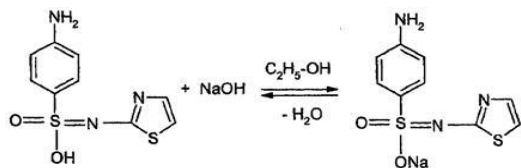


Кількісне визначення.

1. Метод нітритометрії, s = 1:



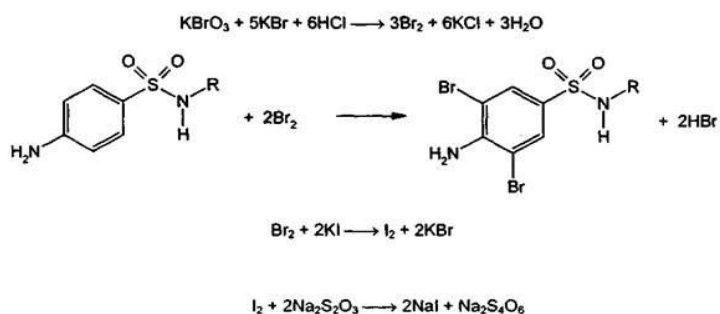
2. Алкаліметрія, s = 1:



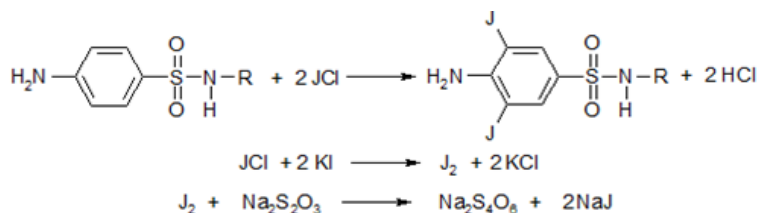
3. Ацидиметрія, індикатор – метиловий оранжевий, s = 1:



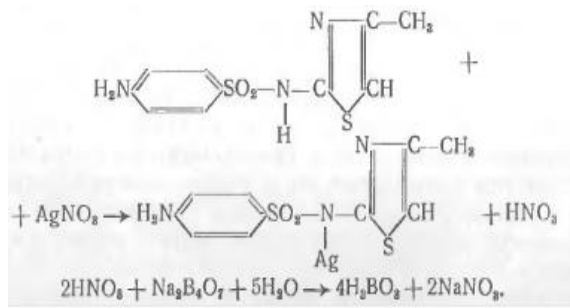
4. Броматометрія, $s = 1,5$:



5. Йодохлорометрія, $s = 1/2$:



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



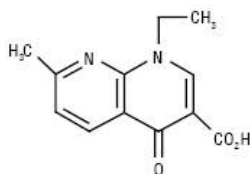
7. Фотоколориметрія – ґрунтується на здатності сульфаніламідів утворювати азобарвники.

8. Спектрофотометричні методи кількісного визначення.

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

Похідні нафтирідину та хінолонкарбонових кислот

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.

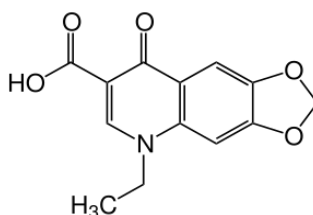
1. ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.
2. Реакція субстанції в кислоті хлоридній з β -нафтолом – оранжево-червоне забарвлення.

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.

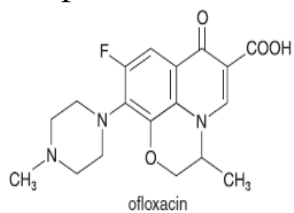
Кількісне визначення. Титрування тетрабутиламонію гідроксидом у середовищі ДМФА з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

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

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

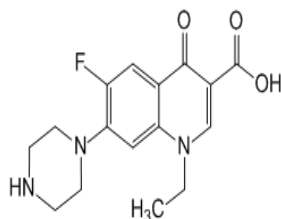
Фторхінолони

Офлоксацин

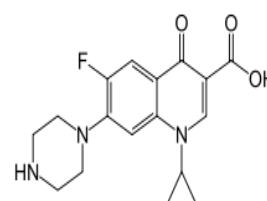


гідрохлорид

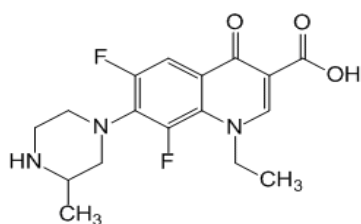
Норфлораксацин



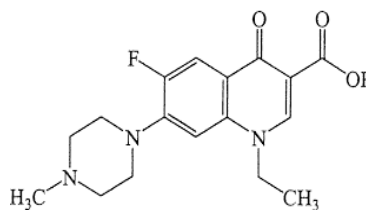
Ципрофлоксацину



Ломеофлоксацину гідрохлорид

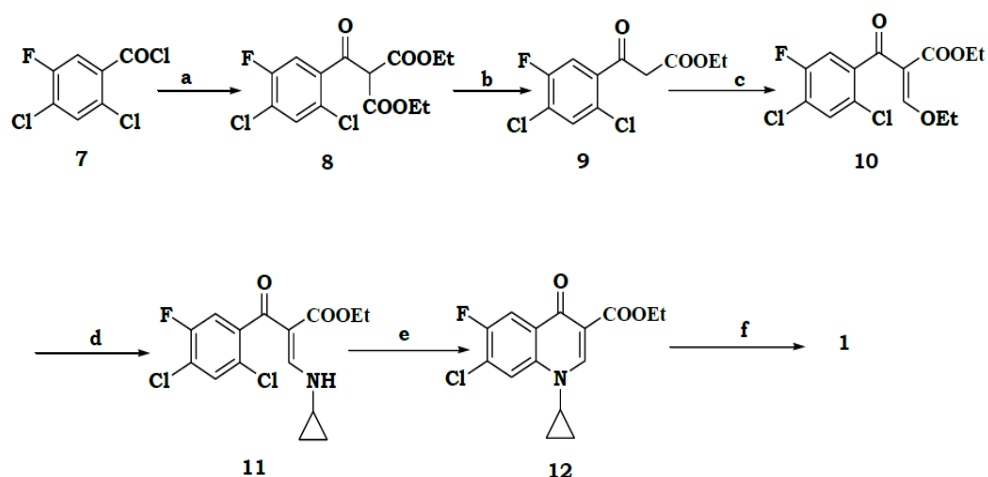


Пефлоксацин



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) H^+ , Δ ; (c) $\text{HC}(\text{OEt})_2/\text{Ac}_2\text{O}$; (d) Cyclopropylamine; (e) K_2CO_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.

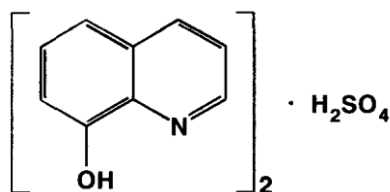
1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, $s = 1$.
2. Хлористоводневі солі визначають методом рідинної хроматографії.

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-гідроксиноліну

Хінозол



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

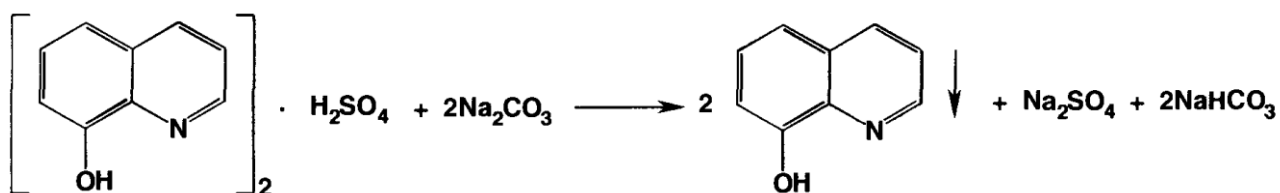
Синтез



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

Ідентифікація.

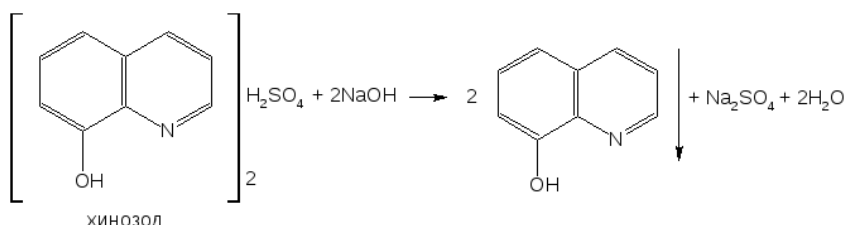
1. Реакція з водним розчином Na_2CO_3 – випадає осад 8-оксихіноліну, якій розчиняється в надлишку реагенту:



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

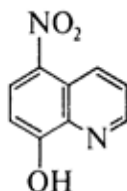
Кількісне визначення.

Алкаліметрія за зв'язаною кислотою H_2SO_4



Застосування. Антисептичний і сперматоцидний препарат.

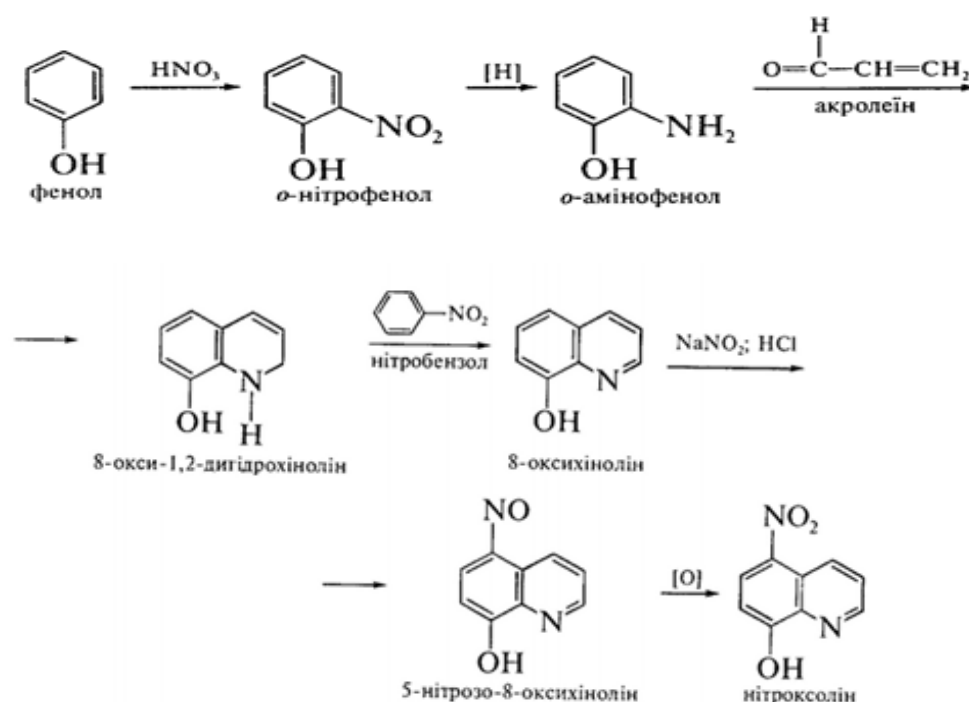
Нітроксолін



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.

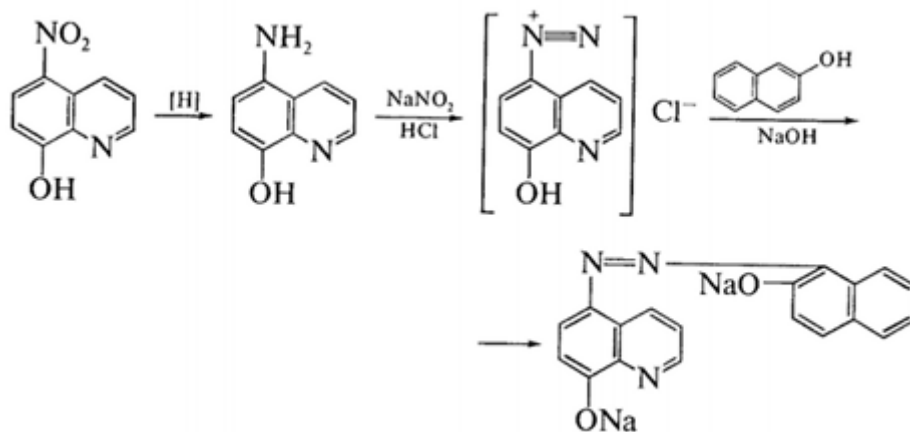
Синтез.



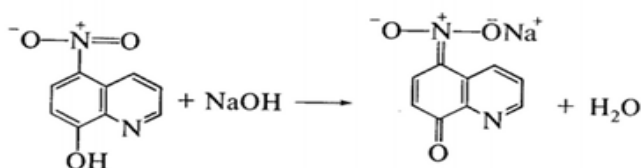
Властивості. Дрібнокристалічний порошок жовтого або сірувато-жовтого кольору. Практично не розчинний у воді.

Ідентифікація.

1. УФ-спектр.
2. З розчином FeCl₃ – чорно-зелене забарвлення.
3. Відновлюють –NO₂ до –NH₂, реакція діазотування та азосполучення – оранжево-червоне забарвлення:

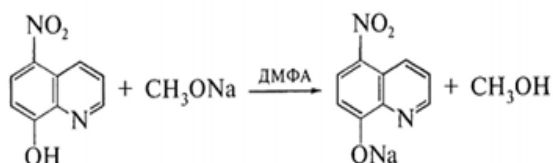


4. Реакція з розчином NaOH – червоно-оранжеве забарвлення:

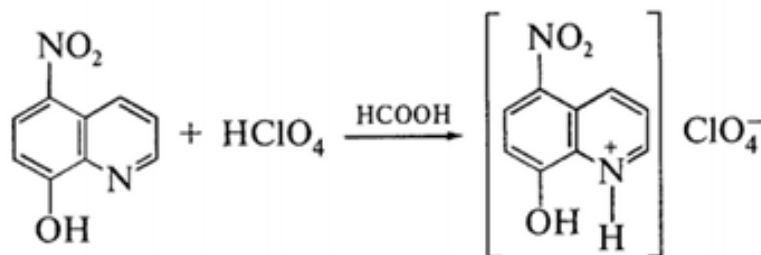


Кількісне визначення.

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



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

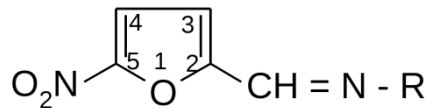


3. Нітритометрія після відновлення нітрогрупи до аміногрупи, $s = 1$.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

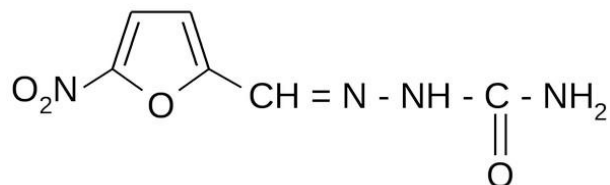
Застосування. Антибактерійний засіб при інфекціях уrogenітального тракту (пієлонефрит, цистит та ін.).

Похідні нітрофурану



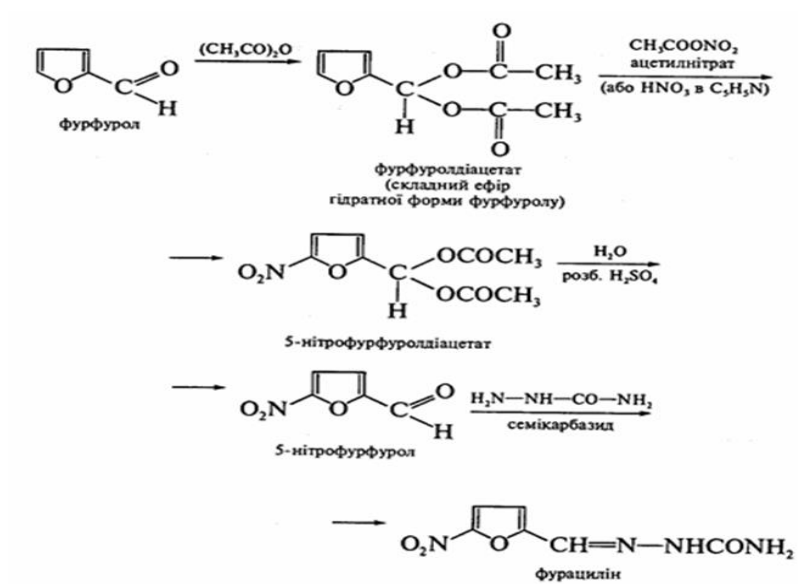
Активна речовина	R
Нітрофурал	$-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$
Нітрофурантоїн	
Фуразолідон	

Нітрофурал



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

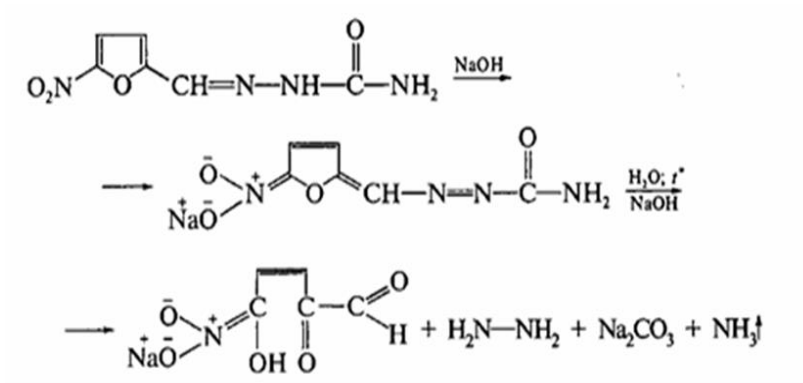
Синтез.



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.

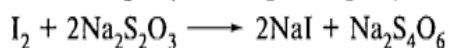
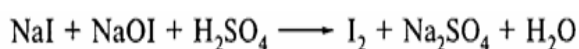
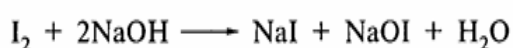
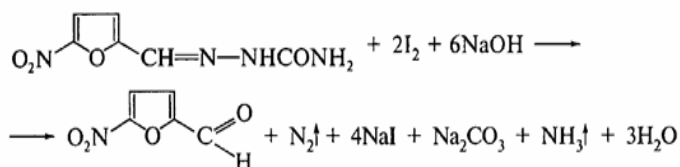
1. ІЧ-, УФ-спектр, ТШХ.
2. + NaOH – помаранчево-червоне забарвлення, нагрівання – виділення аміаку:



3. Нагрівання у кислому середовищі із Zn-пиллом – розчин знебарвлюється внаслідок відновлення –NO₂ до –NH₂:

Кількісне визначення.

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



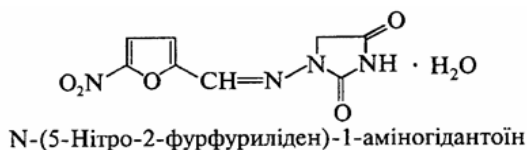
2. Спектрофотометрія (метод стандарту при $\lambda = 375$ нм).
3. Фотоколориметрія (визначення оптичної густини лужного розчину Ф.).

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

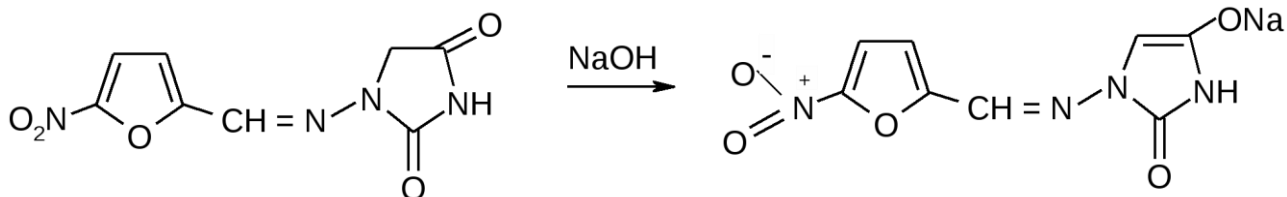


Механізм дії. Пов'язаний зі здатністю відновлювати нітрогрупу в аміногрупу, порушувати функцію ДНК, гальмувати клітинне дихання мікроорганізмів.

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 KOH – коричнево-жовтий:

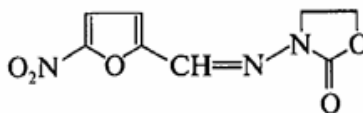
Кількісне визначення.

1. УФ-спектрофотометрія.
2. Фотоколориметрія за реакцією з водним розчином лугу.
3. Алкаліметрія в неводному середовищі, титрант – CH_3ONa , 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-фурфуриліден)-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 NaOH, нагрівання – буре забарвлення.
2. Розчин Ф. в ДМФА – жовтий, + розчин KOH в спирті – фіолетовий:
3. ІЧ-спектроскопія.

Кількісне визначення.

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

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

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

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 протимікробних лікарських засобів
2. Фармацевтичний аналіз Похідних нафтирідину та хінолонкарбонових кислот
3. Фармацевтичний аналіз Фторхінолонів, Похідних 8-гідроксихіноліну

4. Фармацевтичний аналіз Похідних нітрофурану

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>.

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 № 8

Тема: Протитуберкульозні засоби. Засоби для лікування онкологічних захворювань. Противірусні та протималарійні 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

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 138

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 протитуберкульозних лікарських препаратів, засобів для лікування онкологічних захворювань, противірусних та протималарійних 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

Викладення лекційного матеріалу

План:

- Протитуберкульозні препарати
- Лікарські засоби для лікування онкологічних захворювань
- Противірусні препарати

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):

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 139

Класифікація протитуберкульозних препаратів по силі пригнічувальної дії на мікобактерії, ефективності і переносимості при тривалому прийомі.

Препарати **I ряду** (основні): ізоніазид, рифамліцин, піразинамід, етамбутол, стрептоміцину сульфат (препарати більш активні, менш токсичні).

Препарати **II ряду** (резервні): етіонамід, протіонамід, канаміцину сульфат, циклосерин, натрію парааміносаліцилат (ПАСК) (менш ефективні, гірше переносяться, але можуть пригнічувати ріст мікобактерій, виробивши стійкість до препаратів I ряду).

Класифікація протитуберкульозних препаратів за хімічною структурою і за механізмом дії

Синтетичні засоби: ізоніазид, етамбутол, натрію парааміносаліцилат (ПАСК), етіонамід, піразинамід, тіоацетазон.

Антибіотики: рифампіцин, циклосерин, стрептоміцину сульфат, канаміцину сульфат, флориміцину сульфат.

Класифікація протитуберкульозних препаратів з клінічної ефективності

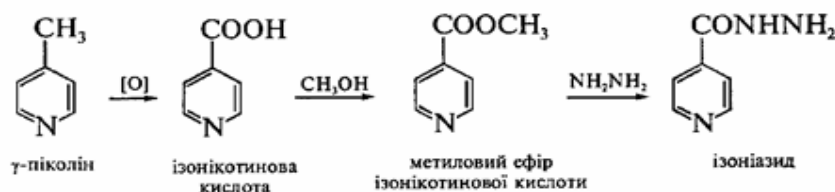
Група А. Найбільш ефективні препарати: ізоніазид, рифампіцин.

Група В. Менш ефективні препарати: етамбутол, стрептоміцин, канаміцин, флориміцин, етіонамід, протіонамід, піразинамід, циклосерин.

Група С. Найменш ефективні препарати: ПАСК, тіоацетазон.

Механізм дії. Пов'язаний з пригніченням синтезу міколієвих кислот з довгим ланцюгом, які є компонентами клітинної оболонки мікобактерій.

Синтез.

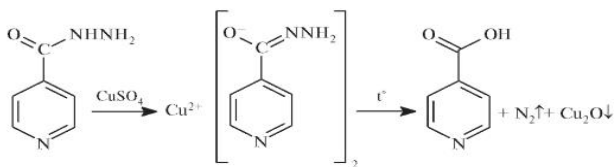


Властивості. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті, практично не розчинний в ефірі.

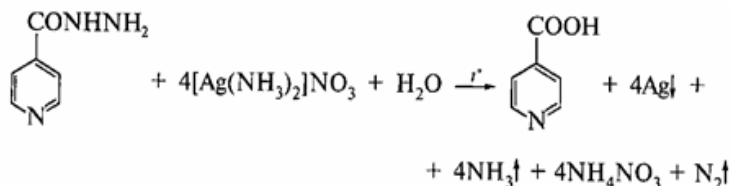
Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-спектр.

2. З розчином CuSO_4 – блакитне забарвлення і осад, бульбашки газу:



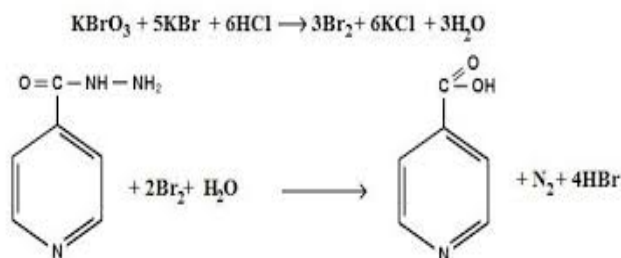
3. + розчин $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{NO}_3$ – жовтуватий осад, затим наліт Ag на стінках:



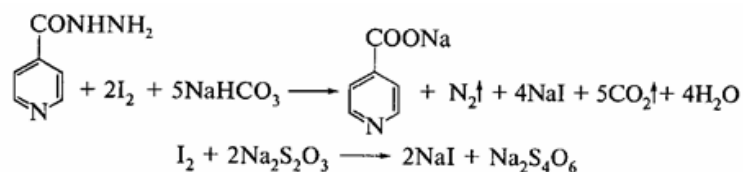
4. Реакції на піридиновий цикл.

Кількісне визначення.

1. Броматометрія, пряме титрування, індикатор – метиловий красний, $s = 1,5$:



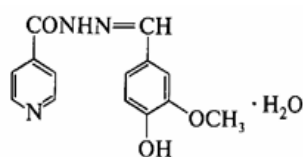
2. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:



Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

Застосування. Протитуберкульозний засіб.

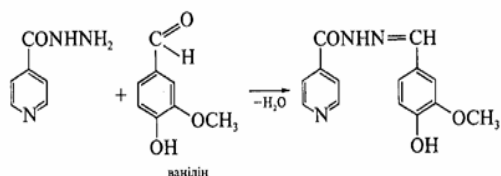
Фтивазид



3-Метокси-4-оксибензиліденгідрозид ізонікотинової кислоти, гідрат

Механізм дії. Пов'язаний з пригніченням синтезу міколієвих кислот з довгим ланцюгом, які є компонентами клітинної оболонки мікобактерій.

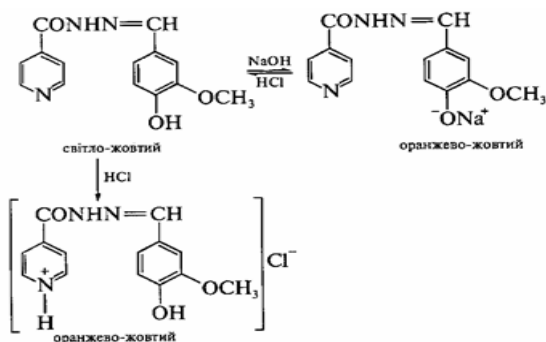
Синтез.



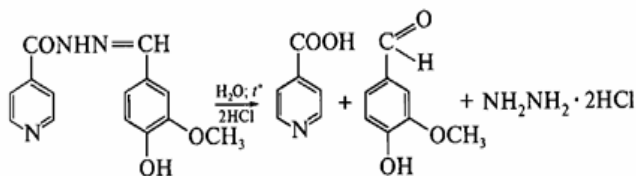
Властивості. Світло-жовтий або жовтий дрібнокристалічний порошок зі слабким запахом ваніліну, без смаку. Дуже мало розчинний у воді, мало розчинний у 96 % спирті, легко розчинний у кислотах і розчинах лугів.

Ідентифікація.

1. + 2,4-динітрохлорбензол, нагрівання + NaOH – жовтувато-буре забарвлення.
2. + NaOH – світло-жовте → оранжево-жовте; + HCl → жовте → оранжево-жовте:

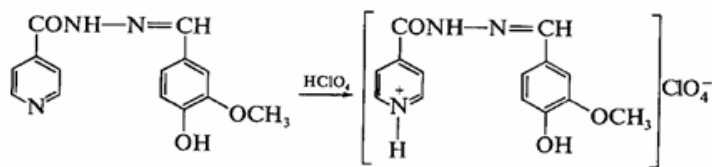


3. + HCl, нагрівання – запах ваніліну:



Кількісне визначення.

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

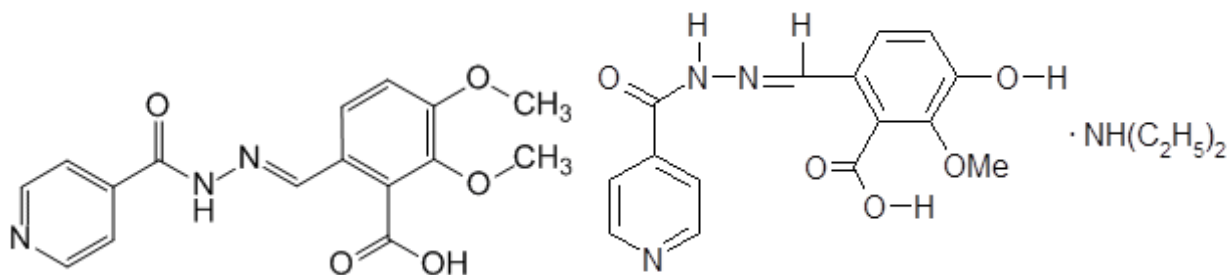


Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Протитуберкульозний засіб.

Опініазид

Опініазид розчинний



Механізм дії. Пов'язаний з пригніченням синтезу міколієвих кислот з довгим ланцюгом, які є компонентами клітинної оболонки мікобактерій.

Властивості. *Опініазид* – білий або зі слабким жовтуватим відтінком кристалічний порошок, мало розчинний у воді, практично не розчинний в ефірі, легко розчинний у мінеральних кислотах і розчинах лугів.

Опініазид розчинний – білий або зі слабким жовтуватим відтінком кристалічний порошок, легко розчинний у воді, мало розчинний у спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

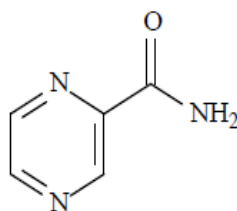
1. О., О.Р. + 2,4-динітрохлорбензол, нагрівання + NaOH – буре-червоне забарвлення.
2. О., О.Р. + CuSO₄ – зеленій осад солі купруму.
3. О.Р. + NaOH, нагрівання – характерний запах діетиламіну.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

Застосування. Протитуберкульозні засоби.

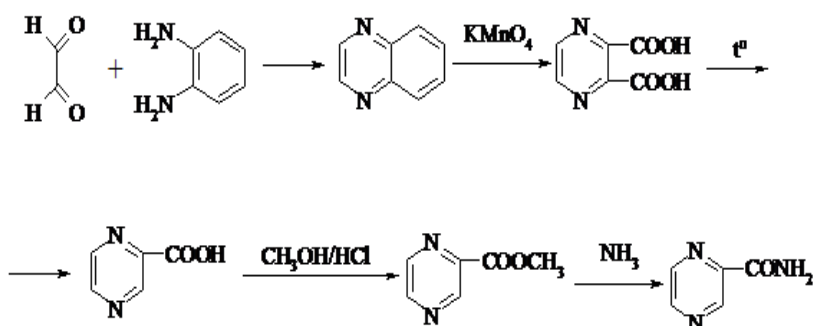
Похідні піразину

Піразинамід



Механізм дії. Точно не встановлений, вважають, що механізм подібний до такого ізоніазиду та пов'язаний з порушенням обміну міколевої і нуклеїнових кислот у мікобактеріях.

Синтез.



Властивості. Білий кристалічний порошок, без запаху, помірно розчинний у воді і хлороформі, малорозчинний у спирті, дуже малорозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Т. пл. ІЧ-, УФ-спектр.
2. + FeSO₄ – оранжеве-червоне забарвлення, + NaOH – сине.
3. + NaOH, нагрівання – запах аміаку.

Кількісне визначення.

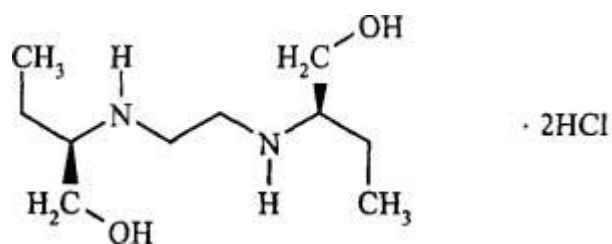
Неводне титрування у суміші хлороформу і оцтового ангідриду, індикатор – судан червоний.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Протитуберкульозний засіб.

Похідні аліфатичних амінів

Етанбутолу гідрохлорид



Механізм дії. Пов'язують із пригніченням синтезу РНК і білків, здатністю взаємодіяти з іонами двовалентних біометалів (мідь, магній), порушенням структури рибосом та пригніченням інтенсивності ліпідного обміну.

Властивості. Білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді, розчинний у спирті, дуже малорозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр.
2. Реакція з CuSO_4 в присутності NaOH – сине забарвлення.
3. Реакція на хлориди.

Кількісне визначення.

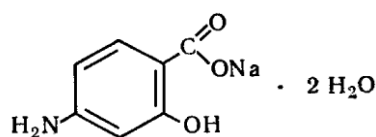
Спектрофотометрія.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Протитуберкульозний засіб.

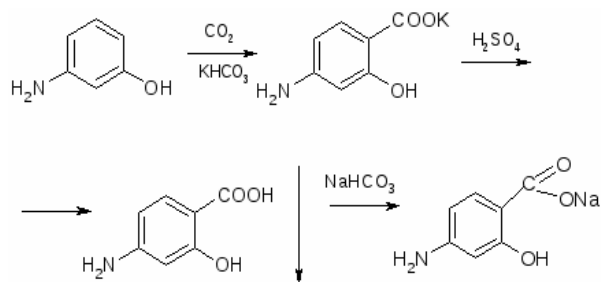
Похідні п-аміносалицилової кислоти

Натрію парааміносаліцилат



Механізм дії. Пов'язаний з пригніченням синтезу фолієвої кислоти і пригніченням утворення мікобактину, компонента мікобактеріальної стінки.

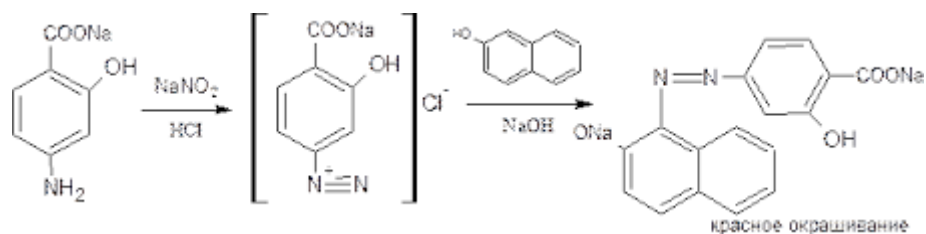
Синтез.



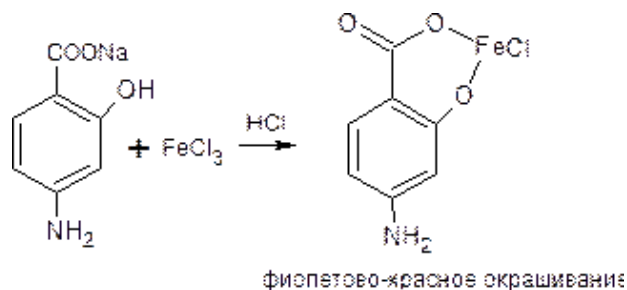
Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим або рожевим відтінком дрібнокристалічній порошок, легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті. Водні розчини при стоянні темніють. Na-ПАСК розкладається при 80 °С, тому розчин не можна стерилізувати методом нагрівання.

Ідентифікація.

1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу:



2. Реакція з FeCl₃ – фіолетове-червоне забарвлення:

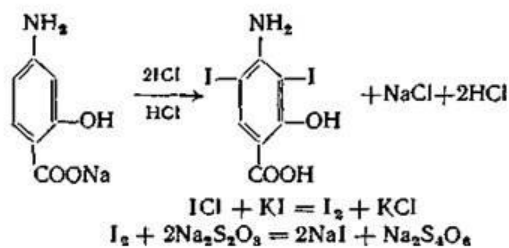


3. Реакції на натрій.

4. УФ-спектр.

Кількісне визначення.

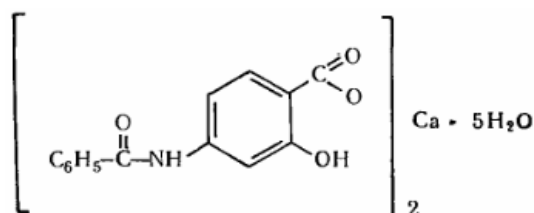
1. Нітритометрія із зовнішнім індикатором (йодкрохмальний папір), $s = 1$.
2. Ацидиметрія, пряме титрування, $s = 1$.
3. Броматометрія, $s = 1,5$.
4. Йодохлорометрія, $s = \frac{1}{2}$:



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

Застосування. Протитуберкульозний засіб.

Кальцію бензамідосаліцилат



Механізм дії. Близький до натрієвої солі ПАСК.

Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок. Практично не розчинний у воді, важко і повільно розчинний в 95 %-ному етиловому спирті, розчинний в метиловому спирті з утворенням ледь каламутних розчинів.

Ідентифікація.

1. Реакція на іони Ca^{2+} після попереднього нагрівання з HCl .
2. + FeCl_3 – фіолетове забарвлення.

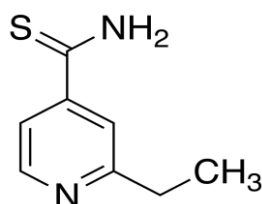
Кількісне визначення. Комплексонометрія, $s = 1$.

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

Застосування. Протитуберкульозний засіб.

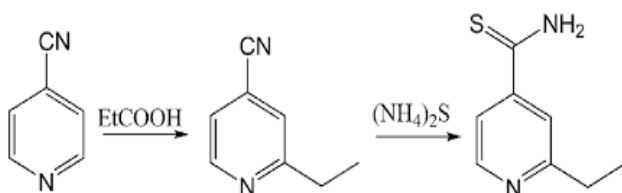
Тіоаміди ізонікотинової кислоти

Етіонамід



Механізм дії. На сьогодні не повністю відомий. Загалом відомо, що етионамід пригнічує синтез білків мікобактерій.

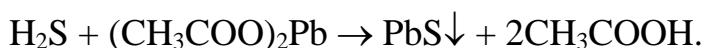
Синтез.



Властивості. Жовтий кристалічний порошок зі слабким або помірним запахом сірки. Не гігроскопічний, практично не розчинний у воді і ефірі, важко розчинний в етанолі і метанолі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-, УФ-спектр.
2. + NaOH, нагрівання – запах аміаку, посиніння лакмусового папірця.
3. + HCl, нагрівання – виділення парів H₂S, визначають по почорнінню фільтрувального паперу, змоченого розчином (CH₃COO)₂Pb:



Кількісне визначення.

Ацидиметрія в неводному середовищі (льодяна оцтова кислота), пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, s = 1.

Застосування. Протитуберкульозній засіб.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

КЛАСИФІКАЦІЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ

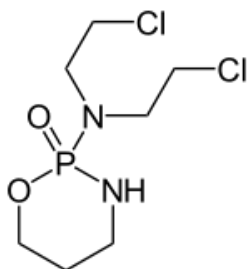
I. Синтетичні засоби.

1. Алкілюючі засоби.

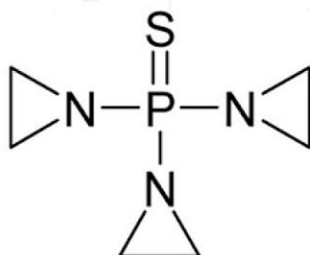
1.1. Похідні хлоретиламіну.

- 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.
 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, легкокорозчинний у спирті, хлороформі, важкорозчинний в ефірі, ацетоні, воді.

Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-спектр.
2. +AgNO₃, нагрівання – білий осад, розчинний в NH₄OH.
3. + H₂SO₄, + HNO₃, нагрівання, + (NH₄)₂MoO₄ – жовте забарвлення.

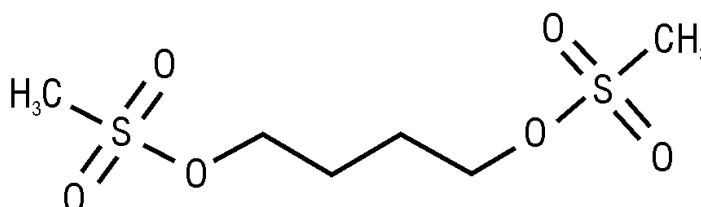
Кількісне визначення.

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.

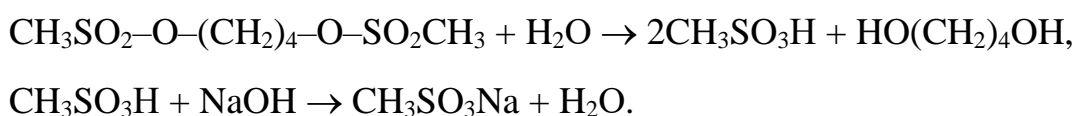
Ідентифікація.

1. Т. пл., ІЧ-спектр, ТШХ.
2. + NaOH, нагрівання – білий драглистий осад:

$$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{--O--(CH}_2\text{)}_4\text{--O--SO}_2\text{CH}_3 + 2\text{NaOH} \rightarrow 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{Na}\downarrow + \text{HO(CH}_2\text{)}_4\text{OH}.$$
3. Реакція на сульфати після мінералізації: $\text{SO}_4^{2-} + \text{Ba}^{2+} \rightarrow \text{BaSO}_4\downarrow.$

Кількісне визначення.

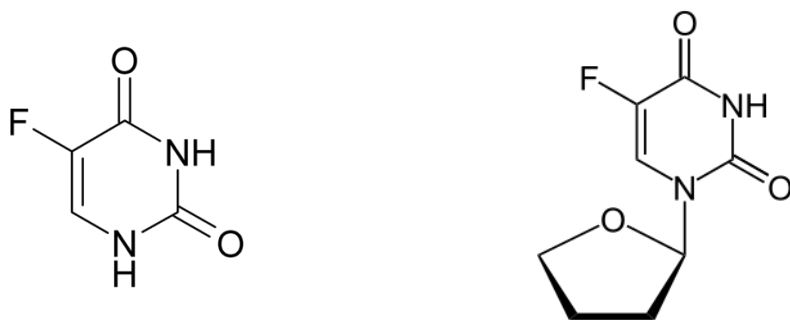
Алкаліметрія після гідролізу, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, s = 1/2:



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

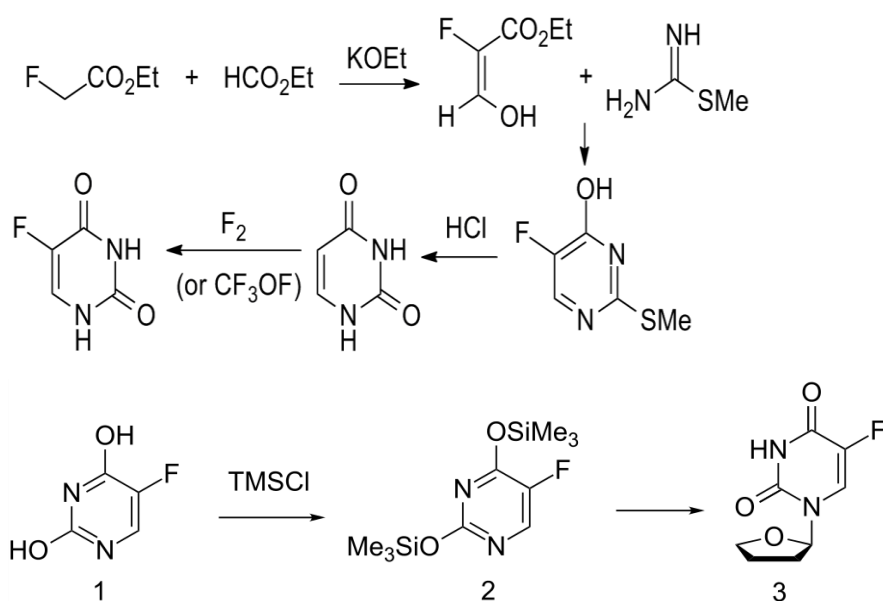
Застосування. Протипухлинний препарат.

Ф



Механізм дії. Полягає в інгібуванні синтезу пуринових нуклеотидів ДНК шляхом конкурентного метаболізму після поглинання М., Ф., Т. клітинами.

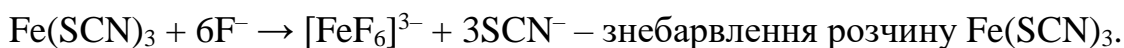
Синтез.



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

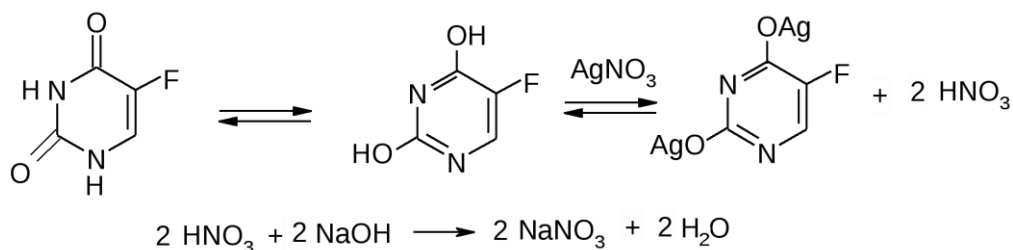
Ідентифікація.

1. УФ-, ІЧ-спектр, ТШХ.
2. Реакції с солями важких металів: + AgNO_3 , HgCl_2 – білі осадки, + солі Co(II) – фіолетове забарвлення.
3. Фтор виявляють: після попередньої мінералізації:
 $2\text{F}^- + \text{CaCl}_2 \rightarrow \text{CaF}_2\downarrow + 2\text{Cl}^-$ – біла опалесценція.
4. після спалювання з киснем у присутності водню пероксиду:



Кількісне визначення. Флуорурацил.

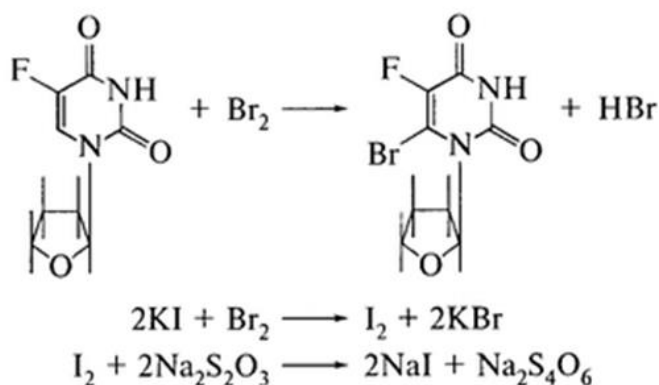
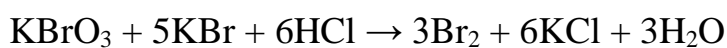
1. Алкаліметрія за замісником, індикатор – феноловий червоний, $s = \frac{1}{2}$



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

Кількісне визначення. Тегафур.

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



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

Застосування. Протипухлинні препарати.

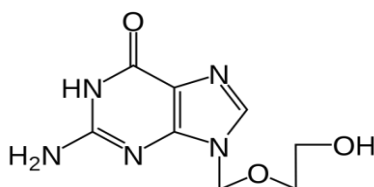
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ

Таблиця. Класифікація та механізм дії противірусних препаратів

Класифікація	Механізм дії	Препарати
Противірусні	Блокують іонні M_2 -канали вірусу грипу А, що порушує здатність вірусу проникати в клітини і вивільнювати в них вірусний генوم	Амантадин, римантадин
Противірусні	Фосфорилуються в інфікованій клітині з утворенням трифосфатних похідних, які інгібують синтез вірусної ДНК-полімерази і внаслідок цього блокують синтез вірусної ДНК	Ацикловір, валацикловір, ганцикловір та ін.
Нуклеозидні аналоги, інгібітори зворотної транскриптази	Препарати мають хімічну структуру, схожу з природними нуклеозидами, внутрішньоклітинно під дією клітинних ферментів перетворюються в активні трифосфатні форми, які зворотня транскриптаза ВІЛ помилково використовує замість натуральних нуклеозидтрифосфатів для ДНК, що порушує подальше збільшення цього ланцюга та реплікацію вірусної ДНК	Зидовудин, ставудин, іданозин, зальцитабін, ламівудин, абакавір
Ненуклеозидні аналоги	Приєднуються безпосередньо до зворотної транскриптази, перешкоджаючи перетворенню РНК ВІЛ в ДНК	Делавірдин, невірапін
Інгібітори ВІЛ-протеїнази	Інгібують ВІЛ-протеїназу, яка відповідає за розщеплення вірусних білків-попередників в інфікованій клітині, які необхідні для остаточного формування вірусних часток, що призводить до утворення дефектних вірусних часток, неспроможних інфікувати клітину	Саквінавір, індинавір та ін.
Інтерферони	Блокують синтез вірусспецифічних білків	Лейкоцитарний інтерферон людини, фібробластний інтерферон людини, інтерферон-гамма
Індуктори інтерферонів	Стимулюють синтез ендогенного інтерферону в організмі	Циклоферон, тилорон та ін.

Аналоги нуклеозидів

Ацикловір



Механізм дії. Під дією ферменту, який виробляється тільки в інфікованих клітинах, Ацикловір перетворюється на активну форму – трифосфат ацикловіру (ТФА). ТФА проникає в інфіковану клітину і вбудовується у процес синтезу ДНК вірусу, блокуючи тим самим його розмноження.

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, мало розчинний у воді, легкорозчинний у ДМСО, дуже малорозчинний у спирті. Розчинний у розведених мінеральних кислотах і розчинах лугів.

Ідентифікація.

ІЧ-спектр.

Кількісне визначення.

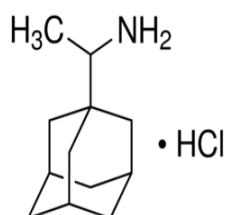
Метод ацидиметрії у неводному середовищі (кислота оцтова безводна).

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Інфекції, викликані вірусом Herpes simplex, герпесом немовлят, при імунодефіцитних станах, вітряній віспі.

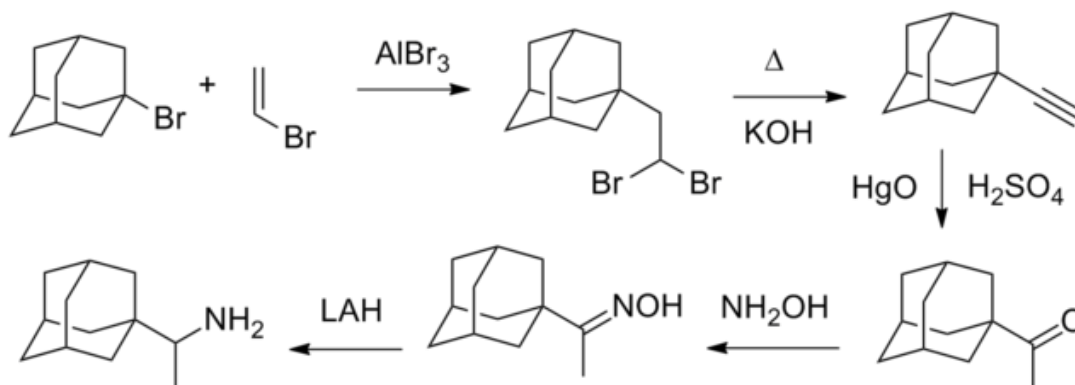
Похідні адамантану

Ремантадин



Механізм дії. Ремантадин інгібує реплікацію вірусу на ранніх стадіях циклу за рахунок порушення формування вірусної оболонки.

Синтез.

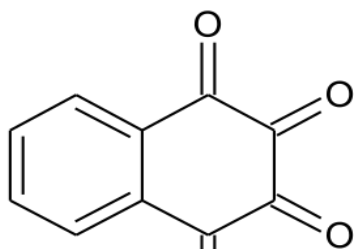


Властивості. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак, дуже мало розчинний у воді, легко розчинний у хлороформі, мало розчинний у спирті.

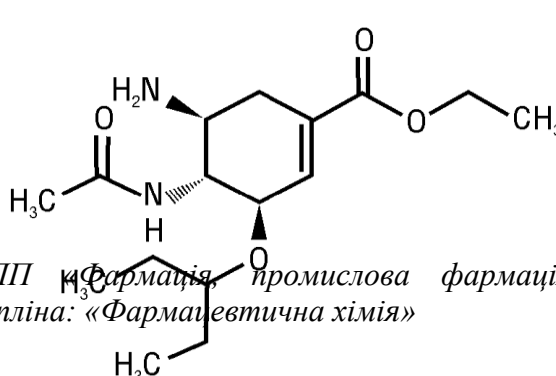
Застосування. Ефективний по відношенню до різних вірусів грипу типу А, а також виявляє антитоксичну дію при грипі, викликаному вірусом типу В.

Противірусні препарати інших хімічних груп

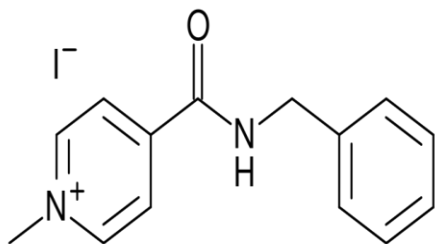
Оксолін



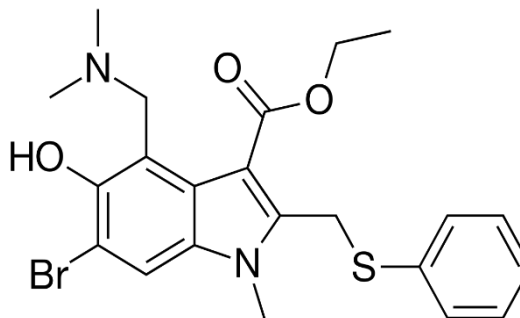
Осельтамивір



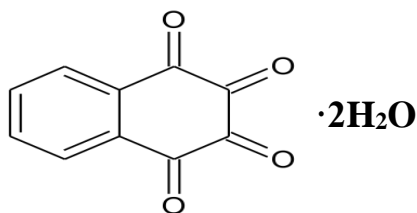
Амізон



Амізон



Оксолін



Механізм дії. Має вірусцидну активність, блокуючи місця зв'язування вірусу грипу (здебільшого типу А2) з поверхнею клітинної мембрани, захищає клітини від проникнення в них вірусу.

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

Ідентифікація.

+ 30 %-ний розчин NaOH – сине забарвлення.

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

Інтерферони

Таблиця 1. Класифікація інтерферонів

Джерело інтерферону	Препарат	Клітина-мішень	Ефект
Лейкоцити	α -інтерферон (егіферон, велферон)	Інфікована вірусом клітина, макрофаги, НК, епітелій	Антивірусний, антипроліферативний
Фібробласти	β -інтерферон (фіблоферон, бетаферон)	Інфікована вірусом клітина, макрофаги, НК, епітелій	Антивірусний, антипроліферативний
Т-, В-клітина чи НК-клітини	γ -інтерферон (гаммаферон, імуноферон)	Т-клітини та НК	Посилення цитотоксичності, антивірусний
Біотехнологія	Рекомбінантний α_2 -інтерферон (реоферон, інтрон А)	Те ж	Те ж
	Ω -інтерферон	Те ж	Антивірусний, протипухлинний

Протималарійні засоби

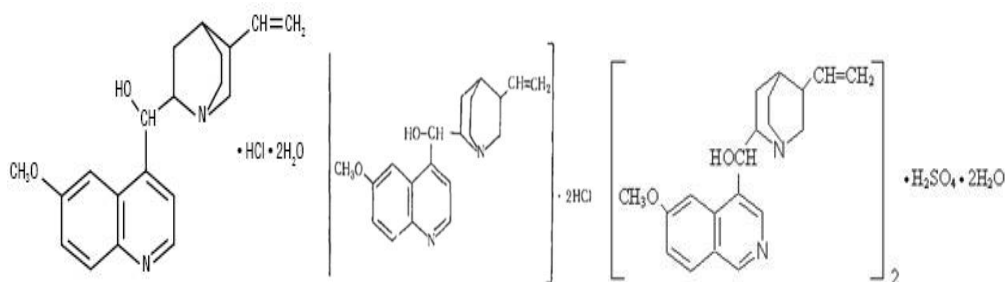
В основу сучасної класифікації протималарійних засобів покладено їх хімічну структуру:

1. Похідні 4-метанолхіноліну (хініну дигідрохлорид, сульфат, гідрохлорид; мефлохін).
2. Похідні 4-амінохіноліну (хінгамін, гідроксихлорохін).
3. Похідні 8-амінохіноліну (примахін, хіноцид).
4. Діамінопіримідин (хлоридин).
5. Похідні бігуаніду (бігумаль, хлорпрогуаніл).
6. Похідні 9-аміноакридину (акрихін)

Протималярійні засоби відрізняють один від одного тропністю по відношенню до визначених форм розвитку плазмодію в організмі людини. У зв'язку з цим розрізняють:

1. гаметошизотропні засоби (впливають на еритроцитарні шизонти) – хінін, хінгамін, акрихін, бігумаль, хлоридин;
2. гістошизотропні засоби (впливають на тканинні шизонти):
 - на прееритроцитарні форми – бігумаль, хлоридин;
 - на параеритроцитарні форми – хіноцид.
3. гамонтотропні засоби (впливають на статеві форми) – хіноцид, бігумаль, хлоридин, хінгамін.

Хініну гідрохлорид Хініну дигідрохлорид Хініну сульфат



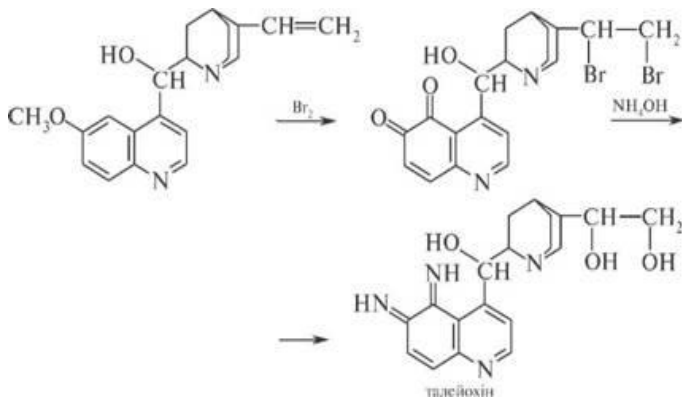
Механізм дії. Може бути пов'язаний з порушенням функції лізосом і докуванням синтезу нуклеїнових кислот у клітинах плазмодія.

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

Хініну дигідрохлорид – дуже легко розчинний, гідрохлорид – розчинний, сульфат – мало розчинний у воді.

Ідентифікація.

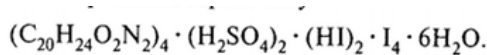
1. Загальна реакція – талейохінна проба:



2. Розчині всіх солей хініну + H₂SO₄ (конц.) в УФ-світлі – блакитна флуоресценція.

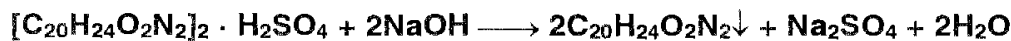
3. Реакції на аніони: хлориди або сульфати.

4. Розчин солі + H₂SO₄ + спиртовий розчин I₂ – зелені кристали герепатиту:



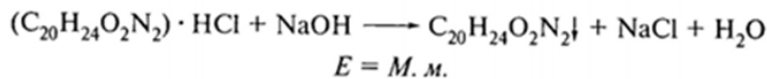
Кількісне визначення.

1. Гравіметричний метод:

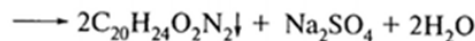
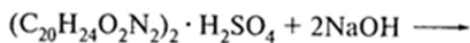


$$X = \frac{m_{\text{в.ф.}} \cdot F \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \% \text{вод.})},$$

2. Алкаліметрія, в суміші хлороформу і спирту:



$$E = M. \text{ м.}$$

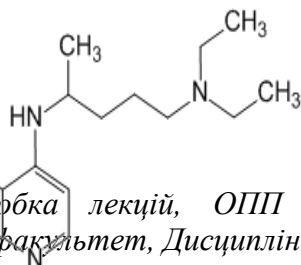


$$E = 1/2M. \text{ м}$$

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

Застосування. Протималарійні засоби, стимулюють мускулатуру матки (хініну сульфат, хініну гідрохлорид).

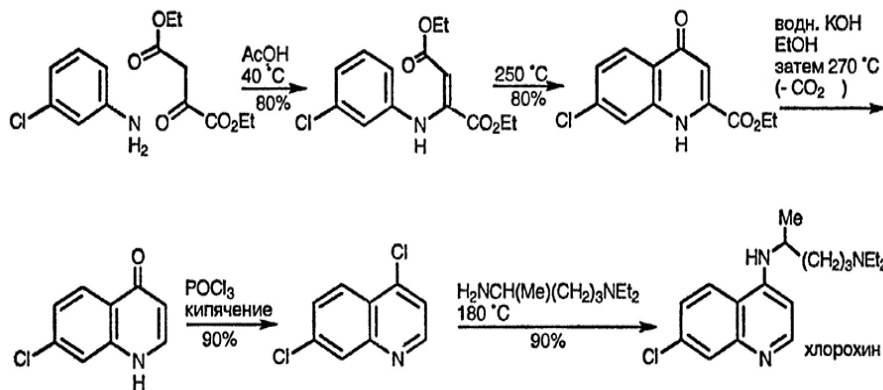
Хлорохіну фосфат





Механізм дії. Механізм шизонтоцидної дії Х. в крові з'ясований не до кінця, але в кінцевому результаті призводить до порушення синтезу ДНК паразита.

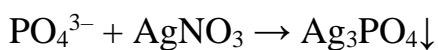
Синтез.



Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, гігроскопічний, легкокорозивний у воді, дуже малорозчинний в етанолі, ефірі та метанолі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-, УФ-спектр.
2. Т. пл. пікрата.
3. Реакція на фосфати після видалення основи хлорохіну хлороформом:



Кількісне визначення.

Метод неводної ацидиметрії з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

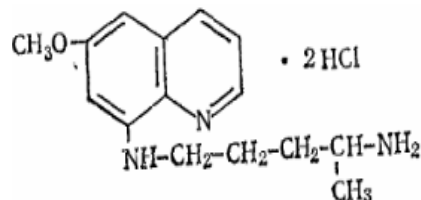
Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Малярія, спричинена плазмодіями, чутливими до препарату.

Профілактика малярії у осіб, які відвідували ендемічні райони. Амебіаз.

Захворювання суглобів, сполучної тканини і шкіри.

Квіноцид



Механізм дії. Порушення синтезу ДНК паразита.

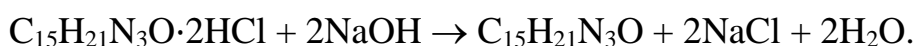
Властивості. Оранжево-жовтий кристалічний порошок гіркокого смаку. Дуже легко розчинний у воді, важко розчинний у 95 % спирті, практично нерозчинний в ефірі, ацетоні.

Ідентифікація.

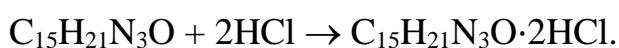
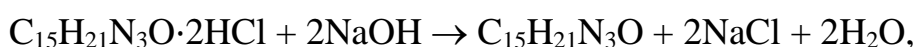
1. ІЧ-, УФ-спектр.
2. Реакція на хлориді:
3. Знебарвлення бромної води та утворення осаду дибромпохідного.
4. Реакції з загальноалкалоїдними реактивами: Вагнера, Майєра та ін.
5. + NaOH – утворення осаду основи квіноциду.

Кількісне визначення.

1. Аргентометрія, $s = 1/2$.
2. Ацидиметрія в неводному середовищі (льодяна оцтова кислота) в присутності меркурій (II) ацетату, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s=1/2$.
3. Кислотно-основне титрування у двофазному середовищі (спирто-хлороформна суміш), індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$:



4. Кислотно-основне титрування за основою квіноциду:



5. Уф-спектрофотометрія.

Зберігання. У добре закупореній тарі темного скла.

Протималярійний засіб. Для попередження віддалених рецидивів триденної і чотириденної малярії.

Загальне матеріальне та навално-методичне забезпечення лекції:

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

Питання для самоконтролю:

1. Фармацевтичний аналіз Протитуберкульозних препаратів
2. Фармацевтичний аналіз лікарських засобів для лікування онкологічних захворювань
3. Фармацевтичний аналіз Противірусних препаратів

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>.
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 № 9

Тема: Протигрибкові лікарські засоби. Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій. Антигельмінтні 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 протигрибкових лікарських засобів, засобів для лікування протозойних інфекцій, антигельмінтних 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.

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 163

1.2. Забезпечення позитивної мотивації.

2. Основний етап

Викладення лекційного матеріалу

План:

- Класифікація протигрибкових засобів
- Синтетичні препарати
- Рослинні засоби
- Засоби для лікування протозойних інфекцій
- Антигельмінтні 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):

Протигрибкові препарати (лат. *fungicida* < *fungus* + *cido* вбиваю) – це препарати, що застосовуються для лікування грибкових захворювань і мають фунгіцидну та фунгістатичну дію.

За походженням і хімічною будовою препарати поділяють на:

1. Антибіотики.

1.1. Полієнового ряду: амфотерицин, ністатин, пімафуцин.

1.2. Похідні бензофуранциклогексану: гризеофульвін.

2. Синтетичні препарати.

2.1. Азоли.

2.1.1. Імідазоли: кетоконазол (нізорал, дерматол), клотримазол (канестен, кандид) та ін.

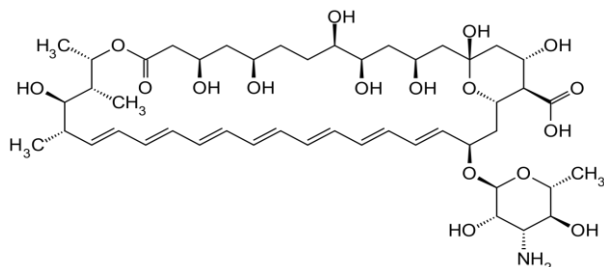
2.1.2. Ріазоли: флуконазол (дифлукан), ітраконазол (орунгал).

2.2. Аліламіни: тербінафін (ламизил).

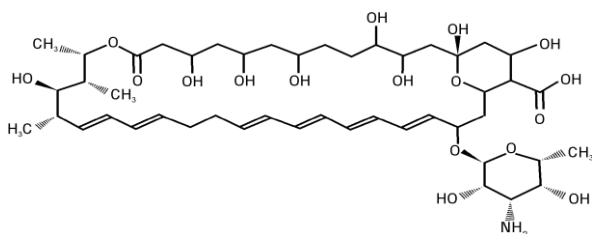
2.3. Інші: кислота ундецилова та її комбінації (мікосептин, тіолак, цинкундан), нафтифін (екзодерил), препарати йоду, кислоти борної, натрію гідрокарбонат, натрію тетраборат, барвники.

3. Рослинні засоби: галенові препарати горіха, бузини, лопуха.

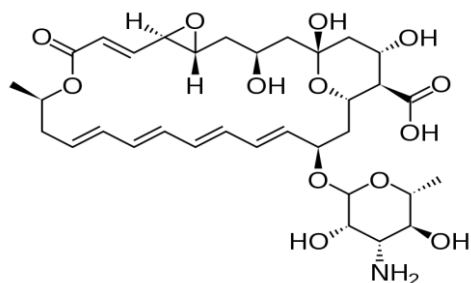
Амфотеріцин В



Ністатин



Натаміцин



Молекули полієнових антибіотиків складаються з макроциклічного *аглікону* (структура аглікону має 6-7 подвійних зв'язків і 35-40 атомів вуглецю) й *аміноцукру*, з'єднаних між собою глікозидним зв'язком.

Механізм дії. Амфотеріцин В, Ністатин, Натаміцин зв'язується зі стеринами клітинної мембрани грибків, внаслідок чого мембрана стає нездатною функціонувати як селективний бар'єр, що призводить до втрати основних компонентів клітини.

Властивості. Амфотеріцин В – жовтий або оранжевий порошок, практично нерозчинний у воді, розчинний у ДМСО та у пропіленгліколі, малорозчинний у ДМФА, практично нерозчинний у спирті.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр субстанції, УФ-спектр розчину у суміші ДМСО/метанол.
2. Розчин А. в ДМСО + H_3PO_4 – синє кільце на границі двох шарів.

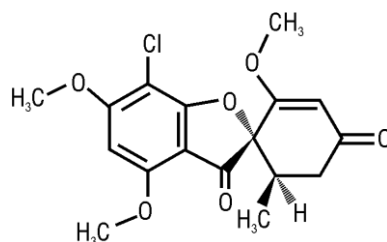
Кількісне визначення.

Мікробіологічний метод.

Зберігання. У добре закупореній тарі у захищеному від світла місці при температурі 2-8 °С.

Застосування. При лікуванні потенційно загрозливих для життя грибкових інфекцій; при системних мікозах.

Гризеофульвін



Механізм дії. Препарат зв'язується з кератином (який міститься в нігтьових ложах, волосяних фолікулах, шкірі тощо) і порушує синтез клітинної стінки грибків, реплікацію ДНК і білка, а також утворює комплекс із розчинною ДНК.

Властивості. Білий або жовтувато-білий дуже дрібний порошок, частки якого взагалі розміром 5 μm , іноді досягають розміру близько 30 μm , практично нерозчинний у воді, дуже легко розчинний у ДМФА, малорозчинний в етанолі і метанолі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр, т. пл. ~ 220 °С.
2. Реакція з $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4$ (конц.) – темно-червоне забарвлення

Кількісне визначення.

Метод спектрофотометрії.

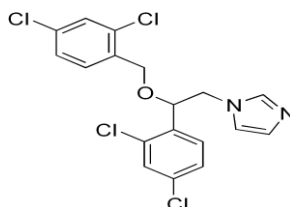
Зберігання. У добре закупорений тарі, яка вберігає від дії світла.

Застосування. Протигрибковий засіб. Дерматомікози, епідермофітія шкіри, ураження нігтів, що викликані патогенними грибами.

Синтетичні препарати

Азоли

Міконазол



Механізм дії. Полягає в пошкодженні клітинних мембран грибків, порушенні ліпідного обміну та проникності клітинної стінки грибків.

Властивості. Білий порошок, дуже легкорозчинний у воді та ефірі, розчинний в етанолі, хлороформі, метанолі, має поліморфізм.

Ідентифікація.

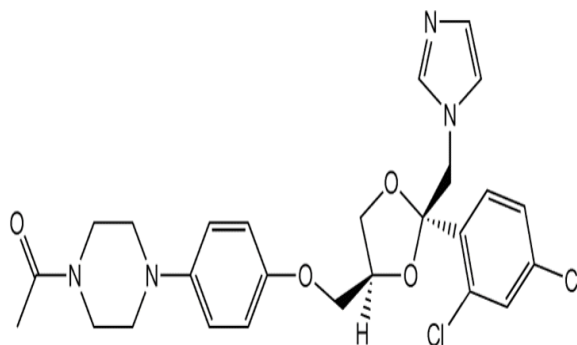
ІЧ-спектр, т. пл., ТШХ.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі (оцтова неводна кислота, метилетилкетон), індикатор – нафтолбензеїн, $s = 1$.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. При грибкових та грибковобактеріальних ураженнях шкіри та нігтів, кандидозах вагіни та ШКТ, ротоглоточному кандидозі.

Кетоконазол



Механізм дії. Пов'язана з порушенням біосинтезу ергостерину, тригліцеридів та фосфоліпідів, необхідних для утворення клітинної мембрани грибів.

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчинний у метиленхлориді, метанолі, помірно розчинний в етанолі.

Ідентифікація.

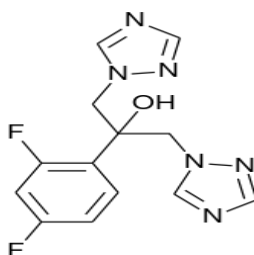
1. ІЧ-спектр.
2. Реакція з розчином *n*-диметиламінобензальденгіду в 1 М розчині НСІ – фіолетове забарвлення.

Кількісне визначення. Ацидиметрія.

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

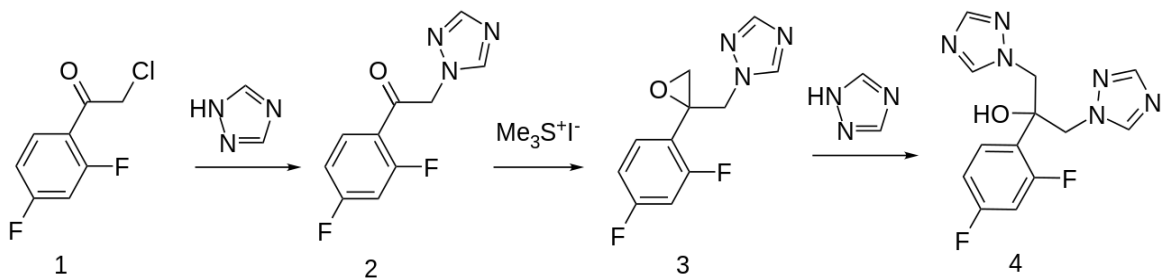
Застосування. При поверхневих та системних мікозах.

Флуконазол



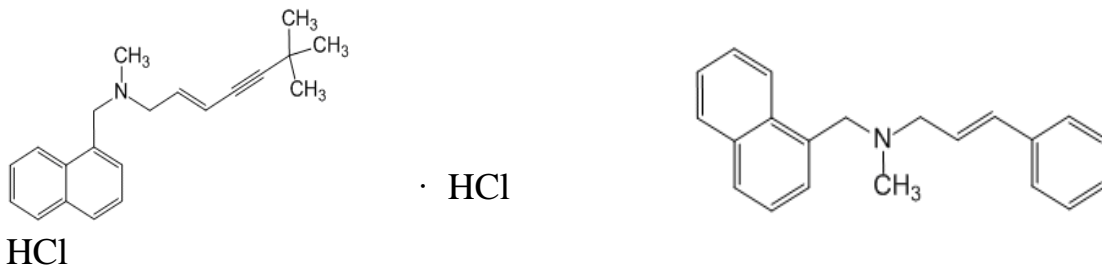
Механізм дії. Полягає у інгібуванні синтезу стеролів у клітинах грибків, що приводить до пошкодження клітинних мембран грибків.

Синтез



Застосування. Протигрибковий засіб. Криптококовий менінгіт, кандидози, дерматомікози.

Аліламіни



Т

Механізм дії. Полягає у інгібуванні синтезу стеролів у клітинах грибків шляхом інгібування ферменту скваленоксидази, що приводить до пошкодження клітинних мембран грибків.

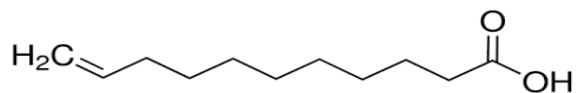
Вастосування. Протигрибкові препарати. Грибкові інфекції шкіри і нігтів.

н

а

Кислота ундециленова

ф



і

Механізм дії. Точно не встановлений.

Властивості. Біла кристалічна речовина або світло-жовта рідина з характерним запахом, практично нерозчинна у воді, легкорозчинна в спирті, ефірі, ефірних оліях, бензолі.

Ідентифікація.

1. За показником заломлення при $25 \pm 0,5$ °С.
2. Визначають температуру, при якій сполука кристалізується.
3. При нагріванні К.У. з аніліном утвориться амід з т. пл. 66–68 °С.
4. В суміші кислот H_2SO_4 розведеної і льодяної оцтової знебарвлює розчин KMnO_4 .

Кількісне визначення. Алкаліметрія, індикатор – фенолфталеїн.

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

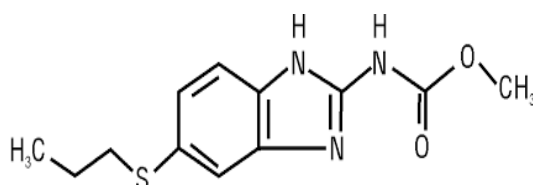
Застосування. Лікування та профілактика грибкових захворювань шкіри.

Засоби для лікування протозойних інфекцій

Протозойні інфекції, або протозоози (лат. protozooses) – інфекції, що викликаються паразитичними найпростішими.

У цю групу входять небезпечні хвороби: амебіаз, малярія, трипаносомози, лейшманіози.

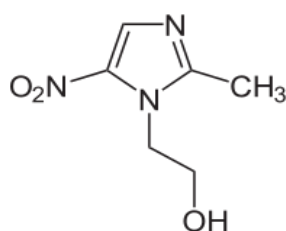
Альбендазол



Механізм дії. Антигельмінтна дія альбендазолу зумовлена пригніченням полімеризації тубуліну, що призводить до порушення метаболізму та загибелі гельмінтів.

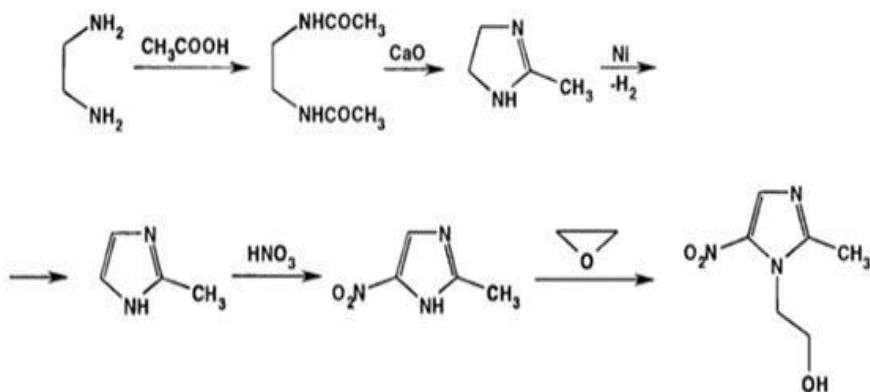
Застосування. Антипротозойний та антигельмінтний препарат широкого спектра дії.

Метронідазол



Механізм дії. Полягає в біохімічному відновленні 5-нітрогрупи метронідазолу. Відновлена 5-нітрогрупа метронідазолу взаємодіє з ДНК мікроорганізмів, пригнічуючи її синтез, що призводить до загибелі мікроорганізмів.

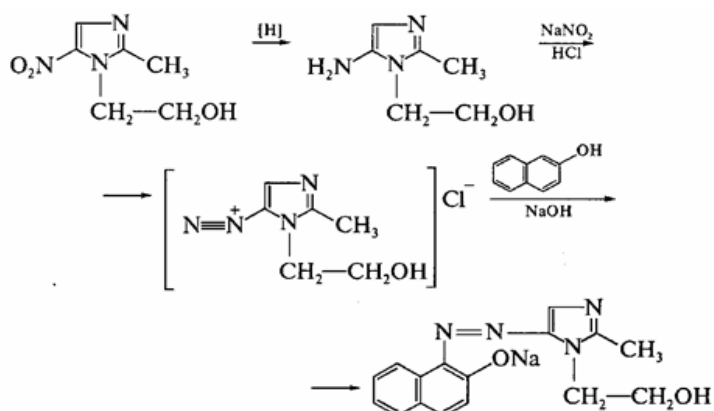
Синтез.



Властивості. Білий або жовтуватий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, ацетоні, етанолі і метиленхлориді, дуже малорозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-, УФ-спектр, т. пл.
2. Т. пл. пікрату: 148-153 °С.
3. Рожеве забарвлення розчину з β -нафтолом.
4. Реакція утворення азобарвнику після відновлення $-\text{NO}_2$ до $-\text{NH}_2$:



Кількісне визначення.

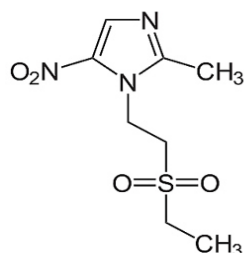
1. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s=1$.
2. УФ-спектрофотометрія.

3. Фотоколориметрія.

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

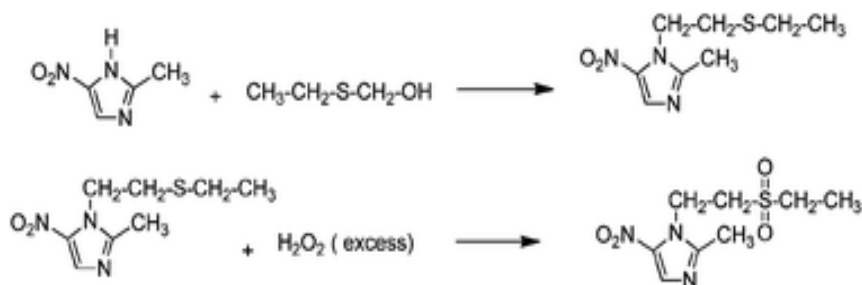
Застосування. Антипротозойний препарат широкого спектра дії. Трихомоніаз, лямбліоз, амебна дизентерія, лікування і профілактика анаеробних інфекцій, тяжкі змішані анаеробні й аероби інфекції (в поєднанні з адекватно підібраним антибіотиком).

Тинідазол



Механізм дії. Завдяки значній ліпофільності легко проникає всередину мікроорганізмів, де відновлюється нітроредуктазою й руйнує бактеріальну ДНК.

Синтез



Властивості. Білий або яскраво-жовтий кристалічний порошок, нерозчинний у воді, розчинний в ацетоні, дихлорметані, помірно розчинний у метанолі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектр, т. пл., ТШХ.
2. УФ-спектр в метанолі в інтервалі $\lambda = 220\text{--}350$ нм.
3. Реакція утворення азобарвнику після відновлення $-\text{NO}_2$ до $-\text{NH}_2$.

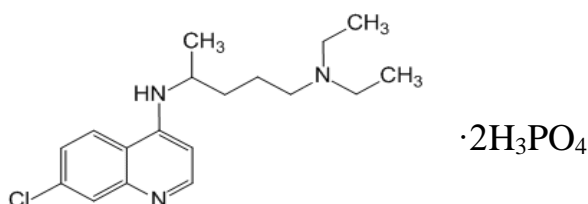
Кількісне визначення.

Ацидиметрія в середовищі льодяної оцтової кислоти (кінець титрування визначають потенціометрично).

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

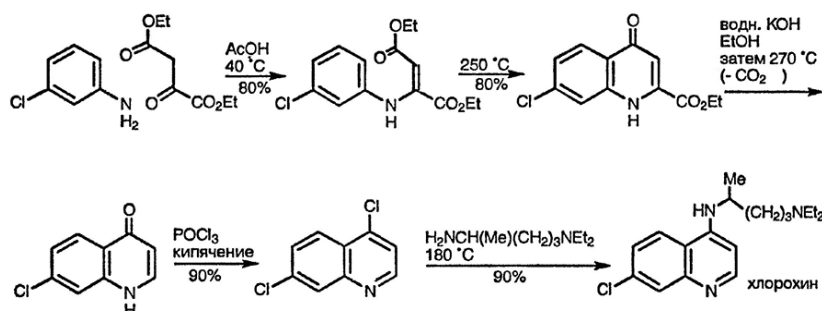
Застосування. Антипротозойний препарат. Гострий і хронічний трихомоніаз, лямбліоз, амебна дизентерія, шкірний лейшманіоз; лікування й профілактика анаеробних і змішаних інфекцій будь-якої локалізації.

Хлорохіну фосфат



Механізм дії. Пов'язаний з порушенням процесів реплікації ДНК у клітинах малярійних плазмодіїв, механізм дії на патогенні амеби не встановлений.

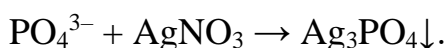
Синтез.



Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, гігроскопічний, легкорозчинний у воді, дуже малорозчинний в етанолі, ефірі та метанолі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-, УФ-спектр.
2. Т. пл. пікрата.
3. Реакція на фосфати після видалення основи хлорохіну CHCl₃:



Кількісне визначення.

Метод неводної ацидиметрії з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

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

Застосування. Малярія, спричинена плазмодіями, чутливими до препарату. Профілактика малярії у осіб, які відвідували ендемічні райони. Амебіаз. Захворювання суглобів, сполучної тканини і шкіри.

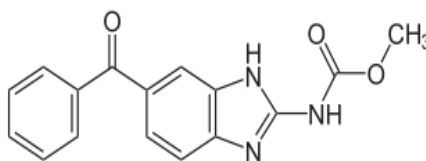
Антигельмінтні засоби

Антигельмінтні засоби (грец. *anti* – проти + *helmis, helminthos* – черв'як, глист) – протиглистні препарати, які застосовуються для лікування глистних інвазій.

Антигельмінтні засоби класифікують за видом гельмінтів, на які діють препарати. Згідно з цією класифікацією виділяють *три основні групи* антигельмінтних засобів:

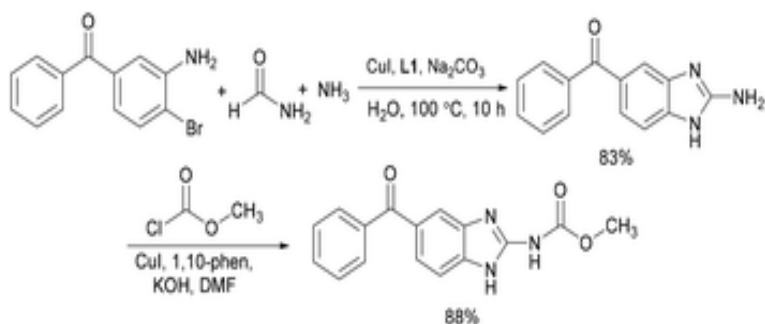
- препарати, які застосовуються при кишкових нематодозах – піперазину адипінат, тіабендазол, мебендазол, левамізол, пірантел;
- препарати, які застосовуються при кишкових цестодозах – ніклозамід, аміноакрихін, насіння гарбуза;
- препарати, які застосовуються при позакишкових гельмінтозах – дитразину цитрат, празиквантель, хлоксил.

Мебендазол



Механізм дії. Обумовлений селективним порушенням активності мікротубулярної системи клітин кишкового каналу гельмінтів, що призводить до необоротної загибелі гельмінтів.

Синтез.



Властивості. Білий або жовтуватий порошок, практично нерозчинний у воді, етанолі, діетиловому ефірі, розчинний у мінеральних кислотах, легкокорозинний у мурашиній кислоті.

Ідентифікація.

ІЧ-, УФ-спектр.

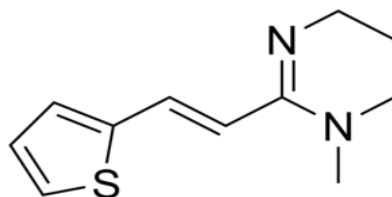
Кількісне визначення.

Ацидиметрія, титрування 0,1 М розчином кислоти хлорної з потенціометричною індикацією.

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

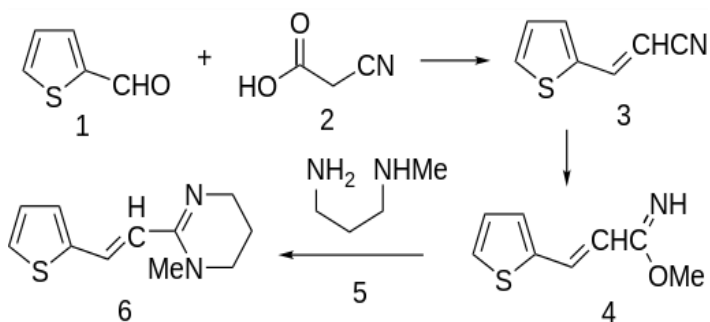
Застосування. Антигельмінтний препарат широкого спектру дії. Ентеробіоз, аскаридоз, анкілостомоз, стронгілоїдоз, трихоцефальоз, трихінельоз, теніоз, ехінококоз, множинні нематоди, альвеококоз, капіляріоз, гнатостомоз, змішані гельмінтози.

Пірантел



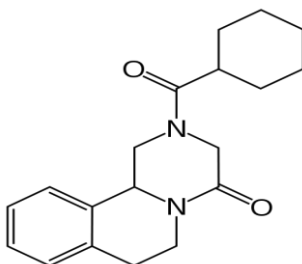
Механізм дії. Призводить до нейро-м'язової блокади, паралізуючи гельмінтів, внаслідок чого вони виводяться шляхом кишкової перистальтики разом із каловими масами.

Синтез.



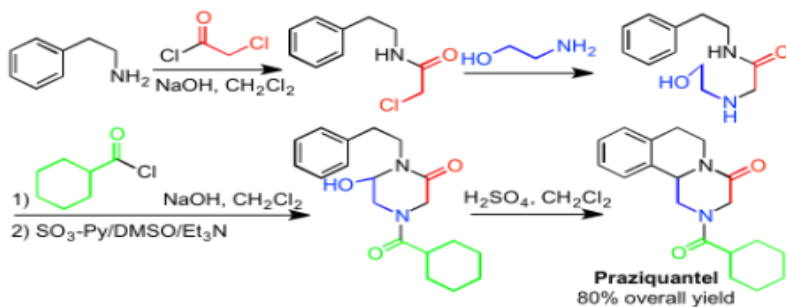
Застосування. Антигельмінтний препарат широкого спектру дії.

Празиквантель



Механізм дії. Заснований на пригніченні нервово-м'язової діяльності і порушенні енергетичного обміну паразитів, що викликає параліч і загибель гельмінтів з подальшим виведенням їх із шлунково-кишкового тракту.

Синтез

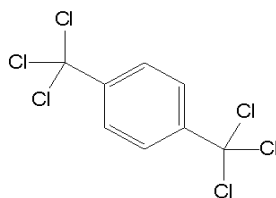


Властивості. Білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Гігроскопічний, легкокорозинний у хлороформі і ДМСО, розчинний в етанолі, дуже малорозчинний у воді.

Застосування. Антигельмінтний препарат широкого спектру дії.

Лікування інфекцій, спричинених шистосомами, печінковими та легневими трематодами.

Хлоксил



Механізм дії. Сприяє руйнуванню покривних тканин гельмінтів.

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

Застосування. Антигельмінтний препарат. Гельмінтози печінки – хвороби печінки, викликані паразитарними хробаками: опісторхоз, фасціольоз, клонорхоз.

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 протигрибкових засобів
2. Фармацевтичний аналіз синтетичних препаратів рослинного походження
3. Фармацевтичний аналіз засобів для лікування протозойних інфекцій
4. Фармацевтичний аналіз Антигельмінтних засобів

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>.
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 № 10

Тема: Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Протипедикульозні та акарицидні 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 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

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
- Протипедикульозні та акарицидних 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):

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 180

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

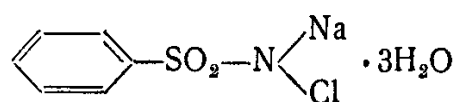
Дезінфекційні засоби (*dēs* – заперечення, *infecere* – заражувати) знешкоджують патогенні мікроорганізми в навколишньому середовищі. Їх застосовують для обробки приміщень, білизни, посуду, медичних інструментів, апаратури, предметів догляду за хворими.

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

- група галогенів та галогеновмісних сполук;
- антисептики ароматичного ряду;
- антисептики аліфатичного ряду;
- група барвників;
- окисники;
- похідні нітрофурану;
- детергенти;
- солі важких металів.

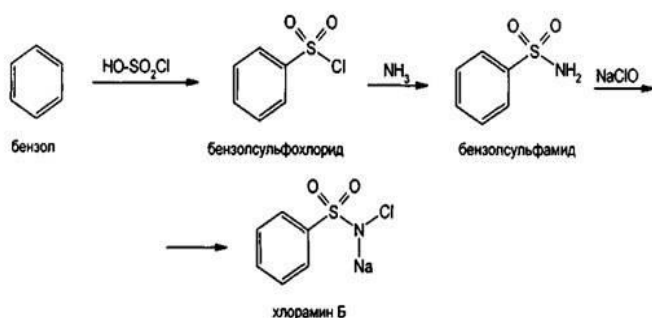
Галогени та галогеновмісні засоби

Хлорамін



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

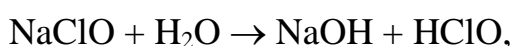
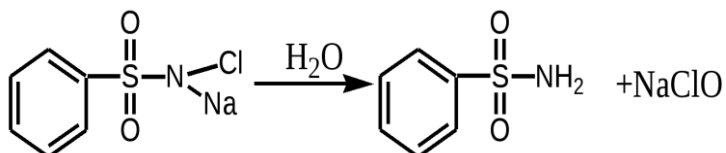
Синтез.



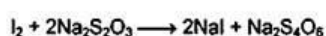
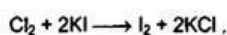
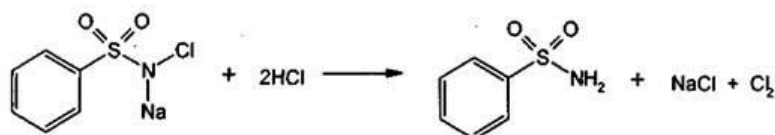
Властивості. Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору. Легко розчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. При розчиненні у воді – гідроліз:



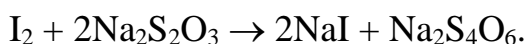
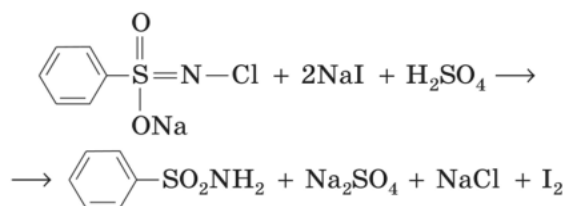
2. Реакція хлорного розкладу:



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, I₂

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 %).

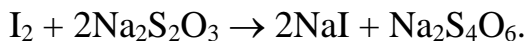
Властивості. Крихкі пластинки або дрібні кристали сірувато-фіолетового кольору з металевим блиском. Леткий при звичайній температурі, при нагріванні сублімується з утворенням фіолетового пару. Дуже мало розчинний у воді, дуже легко розчинний у водних розчинах йодидів, розчинний в 96 % спирті, ефірі та хлороформі.

Ідентифікація.

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

Кількісне визначення.

Розчин йоду в KI 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

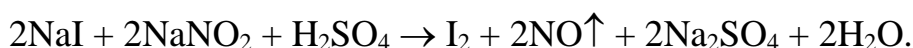
Склад: йоду – 5,0 г; KI – 2,0 г; спирту 96 % – 41,0 г; вода очищ. до 100 мл.

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:

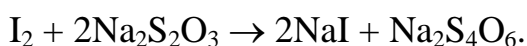
- в одній визначають іон K^+ за реакцією з кислотою винною;
- в другій – йодид-іон за реакцією:



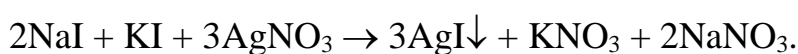
3. Реакція утворення йодоформу:



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



Вміст калію йодиду – за методом Фаянса:



Вміст калію йодиду розраховують за формулою:

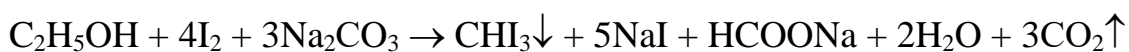
$$\% KI = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot КП - V_{Na_2S_2O_3} \cdot КП) \cdot T \cdot 100}{a}$$

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

Застосування. Антисептичний засіб.

Трійодметан, CHI_3

Синтез. Електроліз розчину калію йодиду в присутності натрію карбонату та етанолу:



Властивості. Лимонно-жовтий порошок з різким специфічним запахом.

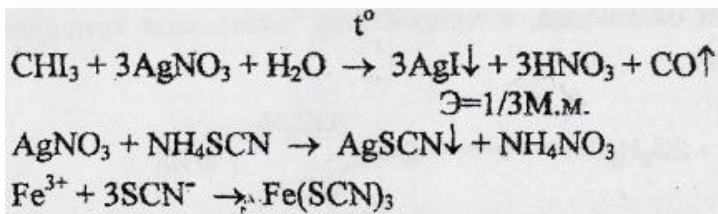
Спочатку плавиться, потім розкладається з виділенням фіолетових парів йоду.

Розчини йоду швидко розкладаються від дії світла і повітря з виділенням йоду.

Ідентифікація. При нагріванні виділяються фіолетові пари йоду:



Кількісне визначення. Аргентометрія за методом Фольгарда:

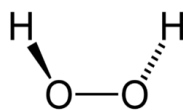


Зберігання. У добре закупорений тарі, яка захищає від дії світла, у прохолодному місці.

Застосування. Антисептичний засіб.

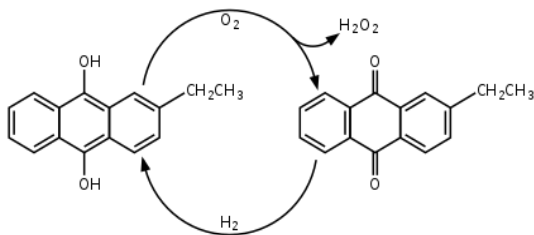
Окисники

Водню пероксиду розчин 3, 30 %



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

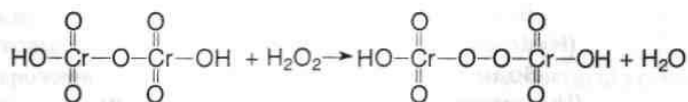
Синтез. Основний промисловий спосіб – окиснення антрагідрокінону:



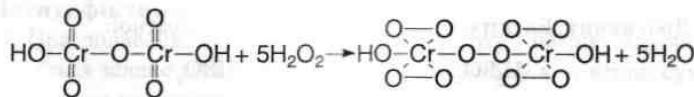
Властивості. Безбарвна, прозора рідина слабокислої реакції. Розкладається на світлі, при взаємодії з окиснювачами, відновниками, лугами, залізом, міддю, марганцем з утворенням кисню. Змішується у всіх співвідношеннях з водою.

Ідентифікація.

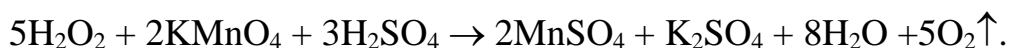
1. В кислому середовищі знебарвлює розчин KMnO_4 .
2. Реакція утворення надхромових кислот при взаємодії з K_2CrO_4 у кислому середовищі в присутності діетилового ефіру:



або



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



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

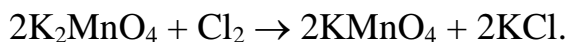
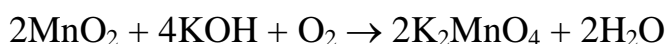
Застосування. Антисептичний засіб, має також кровоспинну дію.

Калію перманганат

KMnO_4

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.

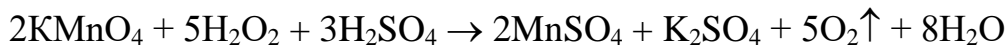
1. + спирт, розчин NaOH – зелене забарвлення:



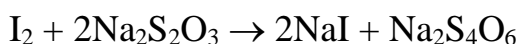
2. Утворення темно-коричневого осаду після кип'ятіння розчину (1):



3. + перекис водню, H_2SO_4 (разв.) – знебарвлення розчину:



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

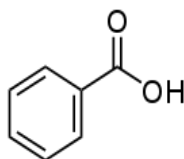


Зберігання. У добре закупорений тарі.

Застосування. Антисептичний засіб.

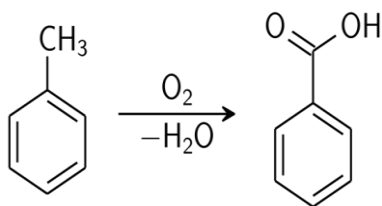
Кислоти і луги

Кислота бензойна



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

Синтез.

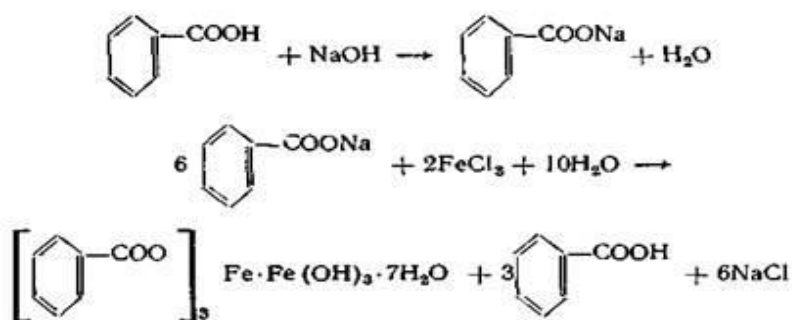


Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. При нагріванні сублимується. Мало розчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легко розчинний у 96 % спирті, ефірі і жирних оліях.

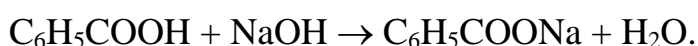
Ідентифікація.

1. Т. пл.

2. Характерна реакція з FeCl_3 – рожево-жовтий осад:



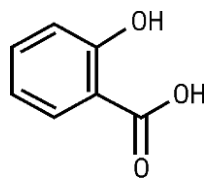
Кількісне визначення. Алкаліметрія в спиртовому середовищі, пряме титрування, індикатор – феноловий червоний, $s = 1$:



Зберігання. У добре закупорений тарі.

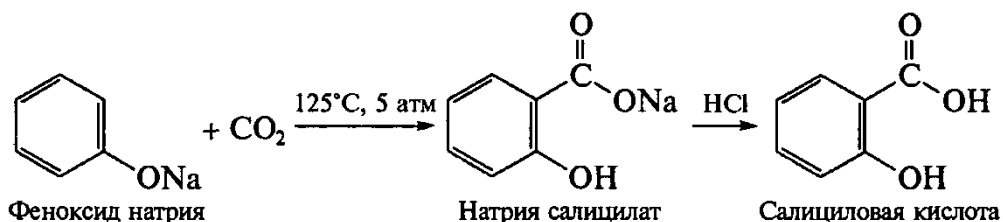
Застосування. Антисептичний засіб.

Кислота саліцилова



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

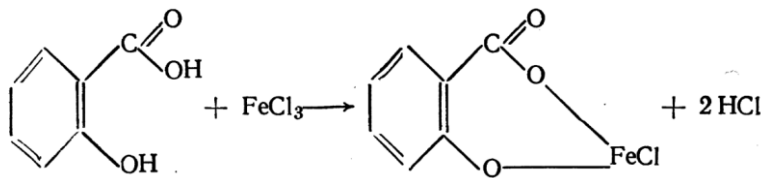
Синтез



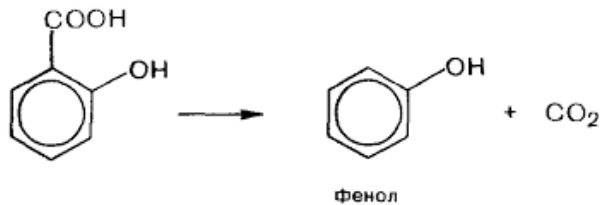
Властивості. Білі дрібні голчасті кристали або легкий кристалічний порошок, солодкувато-кислий на смак. Погано розчиняється у воді, легко – у спирті та ефірі.

Ідентифікація.

1. Реакція з FeCl_3 – синьо-фіолетове забарвлення:



2. При нагріванні – декарбоксилювання з утворенням фенолу:



3. Реакція утворення ауринового барвника з розчином HC(O)H і H_2SO_4 (к.).

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

Зберігання. У добре закупорений тарі.

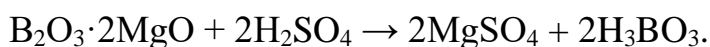
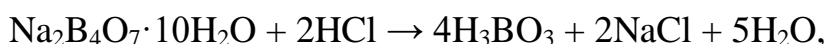
Застосування. Антисептичний засіб.

Кислота борна



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

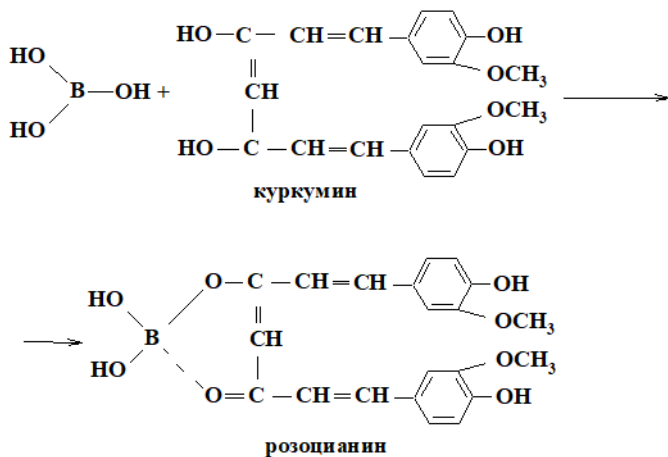
Синтез.



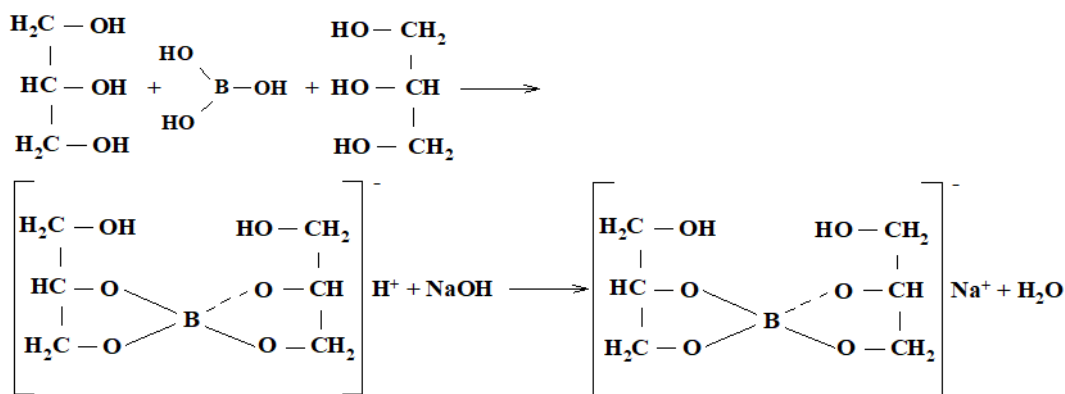
Властивості. Білий кристалічний порошок, безбарвні блискучі пластинки або білі кристали; гігроскопічний.

Ідентифікація.

1. Суміш H_3BO_3 з метанолом і H_2SO_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, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$

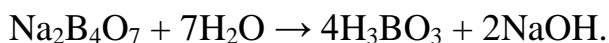
Механізм дії. Коагулює білки (у тому числі ферменти) мікробної клітини.

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 вивірюється, розчинний у воді, легкорозчинний у гарячій воді та гліцерині.

Ідентифікація.

1. Суміш з метанолом і H_2SO_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.

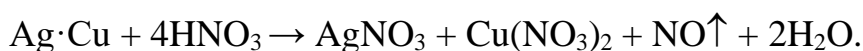
Застосування. Зовнішньо як антисептик. Іноді перорально при лікуванні хворих на епілепсію (особливо дітей).

Срібла нітрат



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

Синтез.

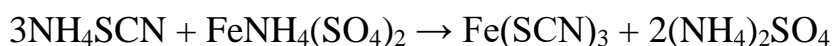
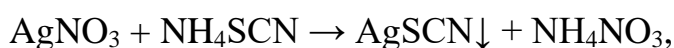


Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або прозори безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація.

Реакції на срібло і нітрати.

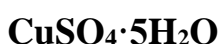
Кількісне визначення. Тіоціанатометрія, пряме титрування, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, $s = 1$:



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

Застосування. Антисептичний, припікаючий засіб.

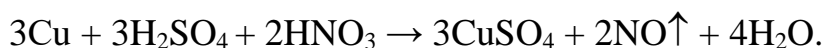
Купруму сульфат пентагідрат



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

Синтез.

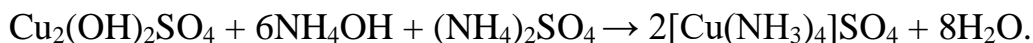
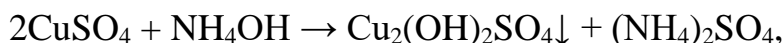
Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 191



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:

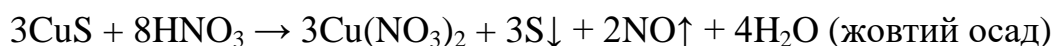


2. Реакція на сульфати: $\text{Ba}^{2+} + \text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{BaSO}_4\downarrow$.

Нефармакопейні реакції:

3. $2\text{CuSO}_4 + \text{Fe} \rightarrow \text{FeSO}_4 + \text{Cu}$, (червоний наліт купруму)

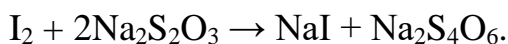
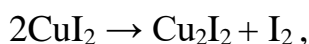
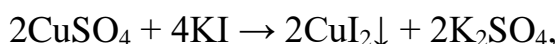
4. $\text{CuSO}_4 + \text{Na}_2\text{S} \rightarrow \text{CuS}\downarrow + \text{Na}_2\text{SO}_4$, (чорний осад)



5. $2\text{CuSO}_4 + \text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \rightarrow \text{Cu}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]\downarrow + 2\text{K}_2\text{SO}_4$. (червоно-коричневий осад,

розчинний у розчині амоніаку).

Кількісне визначення. Йодометрія за замісником, додають калію йодид в присутності H_2SO_4 , титрант – натрію тіосульфат, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



Зберігання. У добре закупорений тарі.

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

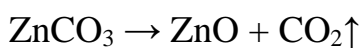
Цинку оксид

ZnO

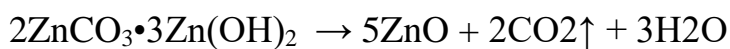
Механізм дії. Викликає денатурацію білків і утворення альбумін атів

Синтез.

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 4 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 192



2. Прожарюванням при 250 °С свежесаженого основного карбонату цинку, одержуваного із сульфату цинку по реакції:

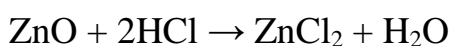


Властивості. Білий або білий з жовтуватим відтінком аморфний порошок без запаху, практично нерозчинний у воді і спирті, розчинний у розчинах лугів, розведених мінеральних кислотах.

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):



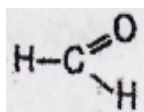
Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування після розчинення субстанції в кислоті оцтової розведеній у присутності ГМТА, індикатор – ксиленоловий оранжевий, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі.

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

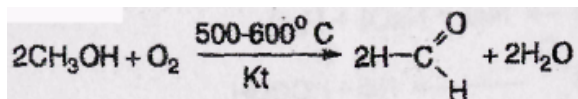
Альдегіди

Формальдегіду розчин 35 %

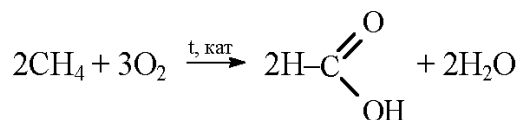


Механізм дії. При проникненні у клітину або спору формальдегід легко сполучається з аміногрупами білка, блокує реактивні групи білкової молекули.

Синтез.



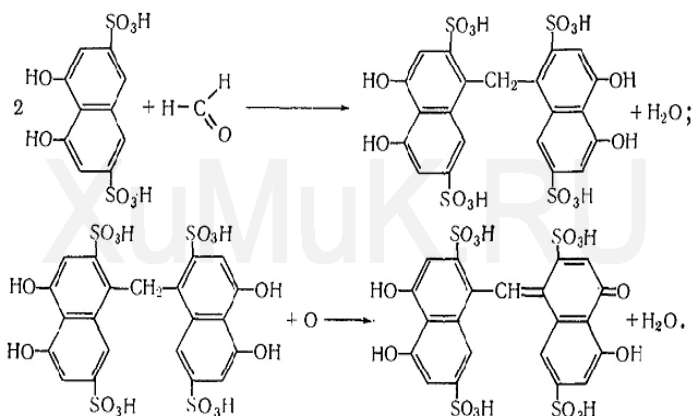
©5terka.com



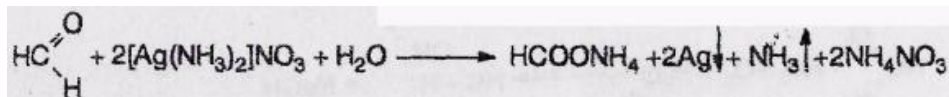
Властивості. Прозора безбарвна рідина. Змішується з водою і 96 % спиртом. При зберіганні може каламутити. При зберіганні полімеризується з утворенням параформу (білий осад). Для запобігання полімеризації додають стабілізатор – метиловий спирт (до 15 %).

Ідентифікація.

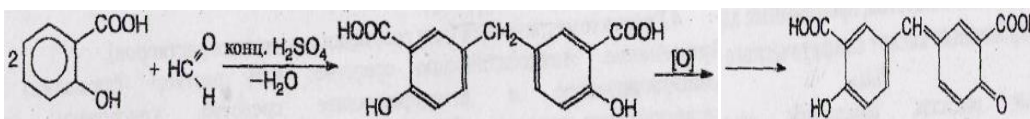
1. При взаємодії із натрієвою сіллю кислоти хромотропової у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється фіолетово-синє або фіолетово-червоне забарвлення:



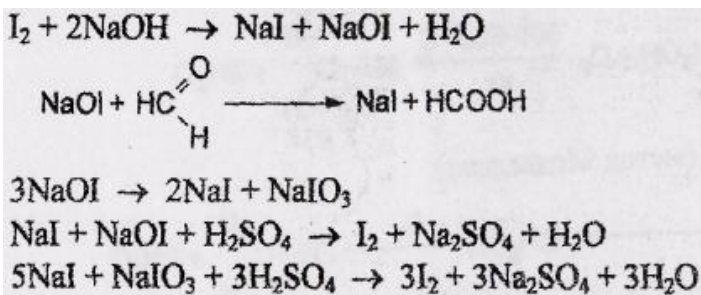
2. Реакція «срібного дзеркала»:



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



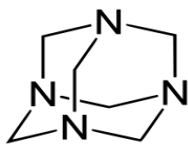
Кількісне визначення. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:



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

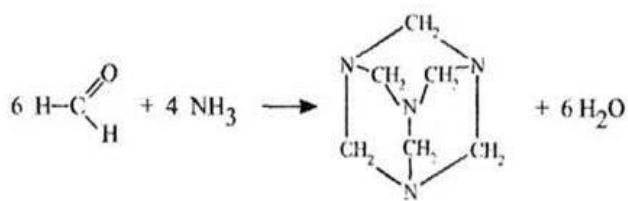
Застосування. Антисептичний, дезінфікуючий і дезодоруючий засіб, консервант для біологічного матеріалу. Фунгіцидні властивості використовуються для захисту насіння.

Метенамін



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

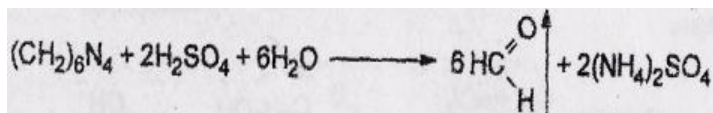
Синтез.



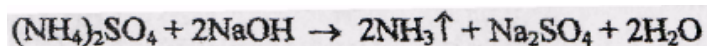
Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні випаровується не плавлячись. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легко розчинний у воді та спирті, розчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:

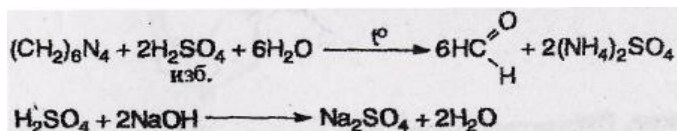


При наступному додаванні натрію гідроксиду виділяється амоніак:

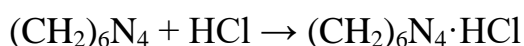


Кількісне визначення.

1. Кисотно-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.

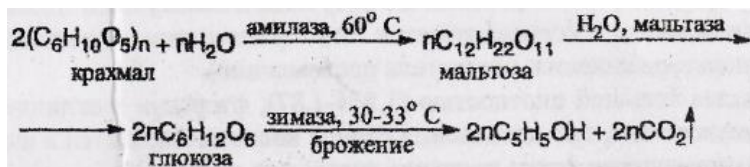
Застосування. Антисептичний засіб, застосовується перорально та інтравенозно при інфекціях сечовидільних шляхів. Антидот при отруєннях солями важких металів.

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

Ідентифікація.

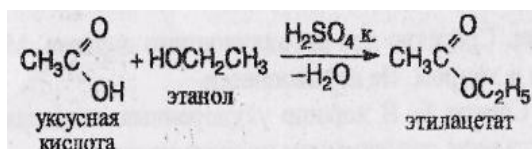
1. За допомогою фізичних констант (температура кипіння, відносної густини), ІЧ-спектроскопії та за результатами хімічних реакцій.

2. При окисленні калію перманганатом у присутності кислоти сульфатної розведеної утворюється ацетальдегід – має характерний запах.

3. Йодоформна проба – утворюється жовтий осад з характерним запахом:



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.

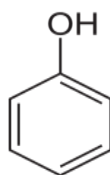
3. У фармацевтичних засобах АНД рекомендує визначати концентрацію етанолу за відотною густиною або температурними межами перегонки.

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



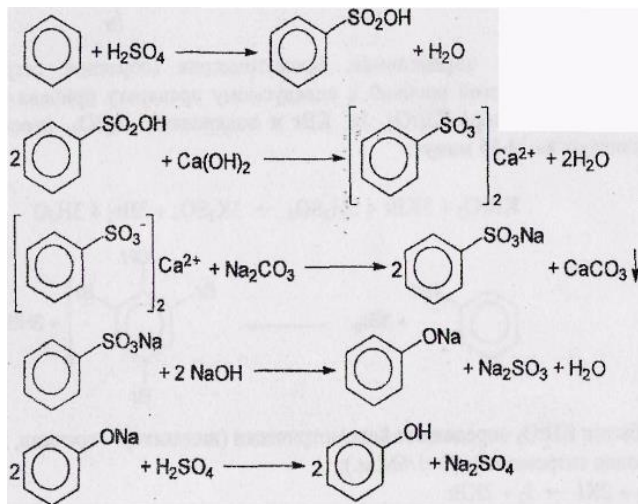
Механізм дії. Високі концентрації фенолу дають бактерицидний ефект, зумовлюючи денатурацію білків мікроорганізму. Механізм антибактеріальної

активності фенолу пов'язують також з інгібуючою дією на ферменти, особливо дегідрогенази.

Добування.

1. Із кам'яновугільної смоли.

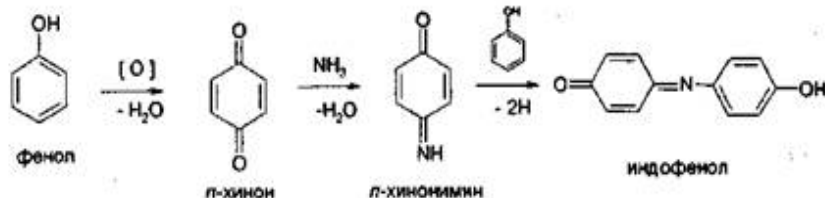
2. Синтетичний спосіб:



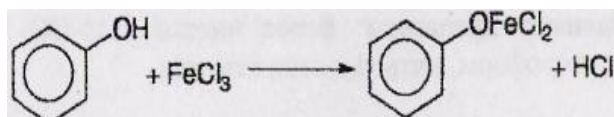
Властивості. Безбарвні, блідно-рожеві або блідно-жовтуваті кристали, що розпливаються на повітрі, зі своєрідним запахом. Розчинний у воді, дуже легко розчинний у 96 % спирті, гліцерині, метиленхлориді і маслах. У розчинах лугів та амоніаку легко розчиняється з утворенням фенолятів. Реакція водного розчину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

Ідентифікація.

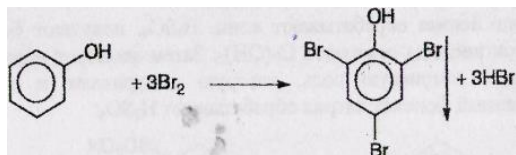
1. Індифенолова реакція – ЛЗ розчиняють у розчині амоніаку і додають розчин натрію гіпохлориту концентрованого – з'являється блакитне забарвлення, що згодом стає інтенсивнішим:



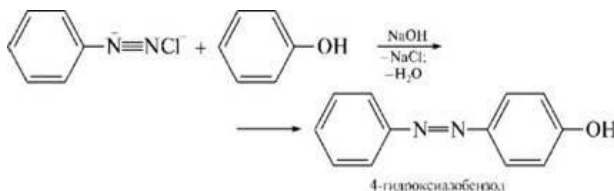
2. Реакція з розчином феруму (III) хлориду – фіолетове забарвлення:



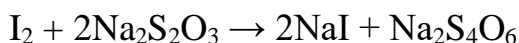
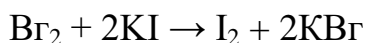
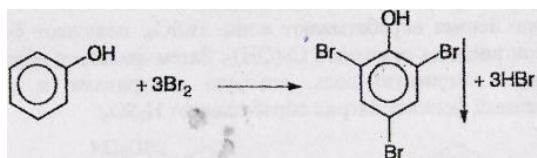
3. Із бромною водою – осад трибромфенолу блідно-жовтого кольору:



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 навальню-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 сульфуру
5. Фармацевтичний аналіз Протипедикульозних та акарицидних засобів

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>.
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>

