

*Чуриш*

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет Фармацевтичний  
(*назва факультету*)

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



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з науково-педагогічної роботи

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 1 » 09 2023 р.


**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА  
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

Факультет, курс Фармацевтичний, курс III  
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  Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ  
(підпис) (Ім'я, прізвище)

**Розробники:**

зав. кафедри, проф. Гельмбольдт В.О., ст. викл. Нікітін О.В., ас. Литвинчук І.В.,  
ас. Шишкін І.О.

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

## Лекція № 1

**Тема:** Предмет та завдання фармацевтичної хімії, історія розвитку. Система оцінки якості лікарських засобів. Державна Фармакопея України, її структура.

**Актуальність теми:** Фармацевтична хімія вивчає широке коло питань, пов'язаних з лікарськими засобами. зокрема джерела та способи їх добування, будову, фізичні та хімічні властивості; залежність фізико-хімічних властивостей лікарських засобів та їх фармакологічної дії від хімічної структури; методи контролю якості та змін, що відбуваються при зберіганні та метаболізмі, а також методи отримання та очистки лікарських засобів, біологічно активних сполук та їх метаболітів та ін. Фармацевтична хімія концентрує в собі досягнення медицини та біології, біохімії, органічної та аналітичної хімії, оскільки знаходиться на перетині цих наук. Насьогодні фармацевтична хімія є наукою, яка розвивається найбільш стрімкими темпами. Щороку на фармацевтичному ринку з'являється все більше нових лікарських засобів, розробляються нові, досконаліші методи синтезу і аналізу вже відомих ліків (так званих “дженериків”), тому вивчення дисципліни є актуальним. При здійсненні контролю якості лікарських засобів застосовують методи аналітичної хімії, реакції і процеси органічної хімії. Останнім часом провідну роль у підтвердженні доброякісності ліків відіграють фізико-хімічні методи аналізу, застосування яких потребує ґрунтовних знань фізики, хімії, математики. Потреба гарантувати достовірність отриманих результатів кількісного визначення вимагає валідації анатомічних методик і застосування законів математичної статистики.

**Мета:** ознайомити з предметом, змістом та історією розвитку фармацевтичної хімії, концепцією побудови Державної Фармакопеї України. Надати системні знання щодо структури лікарських засобів, методів їх добування, ідентифікації й кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура – біологічна/фармакологічна активність та

метаболических превращений, исследования чистоты, применения и хранения, а также подходов до создания новых синтетических лекарственных средств та биологически активных веществ.

**Основные понятия:** фармацевтическая химия, качественный анализ, количественный анализ, Государственная Фармакопея Украины, физико-химические методы анализа, допуски, экспресс-анализ.

### **План и организационная структура лекции:**

1. Предмет, задачи та история развития фармацевтической химии.
2. Система оценки качества лекарственных средств.
3. Испробования на чистоту и допустимые пределы допусков.
4. Источники и причины загрязнения лекарственных средств.

### **Содержание лекционного материала (текст лекции):**

#### **1. Предмет, задачи та история развития фармацевтической химии.**

Фармацевтическая химия - наука, которая изучает способы получения, структуру, физические и химические свойства лекарственных средств; взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм; методы контроля качества лекарств и изменения, которые происходят при их хранении, а также применения их в медицине.

Задачи, которые стоят перед фармацевтической химией, решаются с помощью физических, химических и физико-химических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных средств.

Фармацевтическая химия - наука прикладная, которая базируется на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая, коллоидная химия. В тесной связи с неорганической и органической химией фармацевтическая химия занимается исследованием способов синтеза лекарственных средств.

Поскольку их действие на организм зависит как от химической структуры, так и от физико-химических свойств, фармацевтическая химия использует законы физической химии.

При разработке способов контроля качества лекарственных средств и лекарственных форм в фармацевтической химии используют методы аналитической химии. Однако

фармацевтичний аналіз має свої специфічні особливості і включає три обов'язкових етапи: установлення дійсності лікарського засобу, контроль його доброякісності (установлення припустимих меж домішок) і кількісне визначення.

Розвиток фармацевтичної хімії тісно пов'язаний з медико-біологічними (анатомія, фізіологія, біохімія, фармакологія) і хімічними (загальна та неорганічна хімія, органічна, аналітична хімія) науками. Фармацевтична хімія одночасно є базовою для основних профільних фармацевтичних дисциплін: технології лікарських форм, токсикологічної хімії та фармакогнозії.

Термін «Фармацевтична хімія» з'явився в середині ХІХ ст. За кордоном фармацевтична хімія стала самостійним напрямком на межі ХІХ і ХХ ст. Історію розвитку фармацевтичної хімії можна поділити на 3 епохи: емпіричну, експериментально-наукову і епоху раціональних методів спрямованого синтезу на основі інноваційних технологій (віртуальний скринінг, комбінаторна хімія, високоефективний скринінг, молекулярне моделювання та ін.). Спроби лікування розпочалися з тих часів, коли на Землі з'явилася людина. Вже первісна людина намагалася полегшити муки хворих, попередити захворювання і, власне, тоді й виникли перші ліки. Це були мінерали і ЛР, які людина відкривала, шукаючи собі їжу. Коли ж вона навчилася полювати, то вона одержала ліки тваринного походження (печінка, жир, кров). Згодом людина навчилася надавати примітивну допомогу при травмах.

Основними напрямками сучасної фармацевтичної хімії є: цілеспрямований пошук нових лікарських речовин, розроблення й удосконалення методів оцінки якості ЛП з метою забезпечення їх ефективності, безпеки і зберігання. Основними методами дослідження лікарських речовин у фармацевтичній хімії є аналіз і синтез — діалектично тісно пов'язані між собою процеси, які доповнюють один одного.

Фармацевтична хімія розглядає такі проблеми: встановлення зв'язку будови лікарських речовин з їх фізико-хімічними і фармакологічними властивостями; пошук нових способів отримання фізіологічно активних речовин шляхом направлених змін їх будови (тонкий органічний синтез, хімічна і біологічна модифікація) або шляхом отримання речовин раніше невідомої будови; розроблення принципів і вимог, які визначають якість лікарських речовин, вибір методів оцінки якості ЛП, здійснення їх контролю згідно з вимогами ДФУ та іншої АНД.

## **2. Система оцінки якості лікарських засобів.**

### **Державна Фармакопея України**

**ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ (ДФУ)** — це правовий документ, що містить загальні вимоги до ліків, ФС (монографії), а також методики контролю їх якості (Закон України «Про лікарські засоби», ст. 2). ДФУ має законодавчий характер. Її вимоги, що висувуються до ліків, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України незалежно від їх форми власності, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують ЛП.

Україна єдина серед країн колишнього СРСР має свою національну Фармакопею — ДФУ 1-го видання (ДФУ 1), яку введено в дію з 1 жовтня 2001 р. Розробником ДФУ є Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». У розробці, рецензуванні й доопрацюванні загальних статей і монографій ДФУ взяли участь провідні спеціалісти вищої школи, академічних і галузевих інститутів, контролюючих органів, фармацевтичних підприємств, фармацевтична громадськість.

У 1998 р. Україна отримала статус спостерігача у Європейській Фармакопеї. Відповідно до Рішення Ради Європи від 18 березня 2013 р. Україна стала 38-м членом Європейської Фармакопеї. ДФУ гармонізована з Європейською Фармакопеею, що відповідає курсу України на інтеграцію до ЄС. Тому загальні статті та монографії ДФУ складаються із двох

взаємозалежних частин — європейської, ідентичної відповідній статті Європейської Фармакопеї, і національної, що враховує специфіку сучасного стану фармацевтичного виробництва України. Національна частина не суперечить європейській, а містить додаткові вимоги до ЛП, які не випускаються за умовами належної виробничої практики (GMP), встановленими у ЄС. У національну частину включені також додаткові інформаційні матеріали та альтернативні методики. ДФУ містить такі розділи: «Загальні зауваження», «Методи аналізу», «Реактиви», «Загальні тексти», «Загальні статті на лікарські форми», «Загальні монографії», «Монографії», «Гомеопатичні лікарські засоби» тощо. Для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеєю, яка щорічно доповнюється, проводиться доповнення ДФУ.

### **3. Випробування на чистоту і припустимі межі домішок.**

Якість лікарського засобу (придатність для медичного застосування) визначається вимогами фармакопеї або фармакопейних статей. У приватних статтях фармакопеї на окремі лікарські засоби допускаються різні сторонні речовини, називані домішками. Якісний і кількісний склад домішок для кожного лікарського засобу встановлюється експериментальним шляхом і регламентується фармакопеєю. Роблячи аналіз на доброякісність препарату, ми визначаємо, чи не перевищує кількість тієї або іншої домішки межа, встановлена фармакопеєю.

Державна фармакопея не вимагає абсолютно чистого препарату і допускає в ньому домішки в строго визначених межах. Ця припустима межа визначається фізіологічною дією цієї домішки на організм і впливом її на властивості лікарського засобу. Тому в різних лікарських засобах ті самі домішки допускаються в різних кількостях.

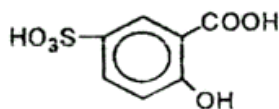
Домішки в лікарських засобах носять не випадковий характер, а визначаються цілком закономірними джерелами.

### **4. Джерела і причини забруднення лікарських засобів:**

- ✓ У результаті одержання лікарських засобів. Основні джерела домішок - апаратура, вихідна сировина, розчинники й інші речовини, що використовують при одержанні лікарських засобів. Матеріал, з якого виготовлена апаратура (метал, скло), може служити джерелом домішок важких металів і миш'яку. При поганому очищенні в препаратах можуть утримуватися домішки розчинників, волокна тканин або фільтрувального папера, пісок, азбест і т.д., а також залишки кислот і лугів.
- ✓ Синтетичні лікарські засоби звичайно містять домішки вихідних і проміжних продуктів органічного синтезу, а препарати, одержувані з рослинної і тваринної сировини, нерідко мають домішки сторонніх екстрактивних речовин.
- ✓ У результаті неправильного збереження, коли не були враховані властивості його або порушені умови збереження, унаслідок чого відбувається розкладання лікарського засобу нерідко з утворенням продуктів, небезпечних для організму. Таким чином, умови збереження можуть з'явитися причиною недоброякісності лікарських засобів.
- ✓ Конкретний аналіз окремих лікарських засобів завжди враховує їхні індивідуальні особливості і є до відомого ступеня відносним, відповідним вимогам даної фармакопейної статті. Отже, при виборі реакції для іспиту на чистоту загальними вимогами є наступні:
  - чутливість реакції в умовах досвіду;
  - специфічність;
  - відтворюваність.
- ✓ При визначенні домішок у лікарських засобах звичайно використовують найбільш чуттєві реакції, тому що домішки, якщо і допускаються, то в дуже малих кількостях.



Наприклад, залізо (+3) можна відкрити декількома реактивами: роданідом амонію  $\text{NH}_4\text{SCN}$  фероціанідом калію –  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  та сульфосаліциловою кислотою.



Але якщо залізо (+3) визначають як домішка, то використовують сульфосаліцилову кислоту, тому що з її допомогою можна визначити найменша кількість іона заліза (+3), тобто ця реакція найбільш чуттєва.

Для визначення домішок і приблизної кількісної оцінки їх у лікарських засобах використовуються еталонні розчини. Еталон - це зразок, що містить строго визначену кількість домішки, що відкривається.

При готуванні еталонних розчинів виходять з чутливості реакції на даний іон. Еталонні розчини готують дуже точно. Для готування еталонних розчинів звичайно беруть хімічно чисті речовини, що містять ті іони, еталони яких треба приготувати.

Установлення наявності домішок роблять колориметричним або нефелометричним методами, порівнюючи результати реакцій у розчині еталона й у розчині препарату після додавання до них однакових кількостей відповідних реактивів.

Тому що еталонні розчини - це розчини зі строго визначеною концентрацією того або іншого іона, те якісні іспити на домішці мають кількісне значення. Тобто, ми можемо сказати не тільки є чи домішка ні, але і яке її приблизна кількість. Але варто пам'ятати, що еталонні розчини використовують тільки тоді, коли визначають домішки, що допускаються фармакопеею (припустимі) (якщо у фармакопейній статті зазначено, наприклад, що хлоридів повинне бути не більш 0,02%). У тім же випадку, коли у відповідній статті фармакопеї зазначено, що лікарський засіб не повинний давати реакцію на ту або іншу домішку (неприпустима домішка), порівнювати випробуваний розчин з еталоном не можна.

Державна фармакопея при іспиті препарату на домішки дає дуже докладні описи умов проведення тих або інших якісних реакцій. У тих випадках, коли домішка відкривається і зустрічається в багатьох лікарських засобах (хлорид-іон, сульфат-іон, іон кальцію, іон заліза (+2), іон заліза (+3), іон свинцю, іон амонію, іон цинку, іон миш'яку 0-3), іон миш'яку (+5)), фармакопея не дає докладної методики визначення цієї домішки в приватній статті ГФ, а тільки вказує на припустиму межу її в препараті. Методики визначення найбільше що часто зустрічаються домішок описані в загальній статті "Іспиту на чистоту і припустимі межі домішок" (стор. 105, ГФ XI). У цій же статті даються методики готування еталонних розчинів на ці домішки.

Загальні зауваження, які необхідно дотримувати при визначенні домішок:

- Вода і реактиви повинні бути вільні від іонів, на які роблять іспит.
- Пробірки, у яких проводяться спостереження, повинні бути зовсім безбарвний і однаковий діаметр.
- Навішення для готування еталонних розчинів беруться з точністю до 0.001 р.
- Еталонні розчини Б и В готують безпосередньо перед застосуванням.
- Спостереження каламуті й опалесценції роблять у минаючому світлі на темному тлі, а фарбування - у відбитому світлі на білому тлі.
- Додавання реактивів до випробуваного й еталонного розчинів повинні вироблятися одночасно й в однакових кількостях.

У випадках, коли у відповідній статті ГФ зазначено, що в даній концентрації розчину не повинне виявлятися тієї або іншої домішки (неприпустимої), надходять у такий спосіб. До випробуваного розчину додають застосовувані для кожної реакції приведені реактиви, крім основна, відкриваюча дана домішка, (наприклад, при визначенні хлоридів додають азотну кислоту.). Отриманий розчин поділяють на дві рівні частини, до однієї з них додають основний, відкриваючий реактив (срібла нітрат), а до іншої - немає. І потім

обидва розчини порівнюють між собою. Між ними не повинно бути помітних розходжень

#### **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. Предмет, задачі фармацевтичної хімії.
2. Джерела і причини забруднення лікарських засобів.
3. Охарактеризувати загальні зауваження, які необхідно дотримувати при визначенні домішок у лікарських препаратах.

#### **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. – 352 с.
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. – 194 с.
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:** Методи кількісного аналізу лікарських засобів.

**Актуальність теми:** Хімічний і фізико-хімічний контроль якості передбачає визначення тотожності, дослідження чистоти і допустимих границь домішок і кількісного вмісту лікарських засобів в індивідуальних та багатокомпонентних лікарських препаратах. Тому з метою поглиблення теоретичних знань і удосконалення практичних навиків з конкретних розділів фармацевтичного аналізу даною програмою передбачено більш детальне вивчення методів аналізу лікарських засобів на основі фармакопейних статей Державної Фармакопеї України та іншої нормативної документації. З метою закріплення теоретичних знань і практичних навиків передбачено більш глибоке вивчення аналізу лікарських засобів за аналітико-функціональними групами на підставі ДФУ, що є необхідним для засвоєння методик експрес-аналізу лікарських засобів. Поряд з титрометричними методами кількісного аналізу лікарських засобів програмою передбачене більш глибоке вивчення інструментальних методів аналізу, які знаходять все ширше застосування в практиці по контролю якості ліків.

**Мета:** ознайомити з предметом, змістом та історією розвитку фармацевтичної хімії, концепцією побудови Державної Фармакопеї України. Ознайомити з джерелами, засобами добування лікарських речовин, причинами забруднення лікарських засобів, а також навчити визначати припустимі в них межі домішок.

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

**План і організаційна структура лекції:**

1. Фармацевтичний аналіз.
2. Гравіметричний (ваговий) метод.
3. Титриметричні методи.
4. Концентрація розчинів.
5. Кислотно-основне та окисно-відновне титрування.

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

**1. Фармацевтичний аналіз в залежності від поставлених завдань включає різні аспекти контролю якості ліків.**

- 1) Фармакопейний аналіз;
- 2) Постадійний контроль виробництва лікарських засобів;
- 3) Аналіз лікарських засобів індивідуального виготовлення.

Основним і найбільш істотним є фармакопейний аналіз, тобто аналіз лікарських засобів на відповідність стандарту - фармакопейної статті або іншому НД і, таким чином, підтвердження його придатності. Звідси і вимоги до високої специфічності, селективності, точності і достовірності аналізу.

Висновок про якість лікарського засобу можна зробити тільки на підставі аналізу проби (статистично достовірної вибірки). Порядок відбору проби вказаний або в приватній статті, або в загальній статті ГФ Х1 вид. (Вип.2) с.15. Для проведення випробування лікарських засобів на відповідність вимогам нормативно-технічної документації проводять багатоступінчастий відбір проб (вибірок). При багатостадійному відборі пробу (вибірку) утворюють сходами і продукцію в кожному ступені відбирають випадковим чином в пропорційних кількостях з одиниць, відібраних в попереднього ступеня. Число ступенів визначається видом упаковки.

- 1) ступінь: відбір одиниць пакувальної тари (ящиків, коробок та ін.);

2) ступінь: відбір пакувальних одиниць, що знаходяться в пакувальній тарі (коробок, флаконів, банок і ін.);

3) ступінь: відбір продукції в первинній упаковці (ампул, флаконів, контурних упаковок і ін.).

Для розрахунку відбору кількості продукції на кожному ступені використовують формулу:

$$0,4\sqrt{n}$$

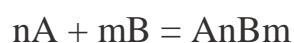
де n - кількість пакувальних одиниць даної щаблі.

## **2. Гравіметричний (ваговий) метод.**

Метод використовують головним чином для неорганічних сполук, рідко для кількісного визначення деяких алкалоїдів в формі ПКРАТ або кремневольфраматів і вітамінів (наприклад, тіаміну броміду і рутина).

## **3. Титриметричні методи.**

Титриметричні (об'ємні) методи аналізу засновані на точному вимірі кількості реактиву (титранту), витрачений-ного на реакцію з певним речовиною. При титруванні титрант додають невеликими порціями до розчину, який містить точно відому масу (навішення) визначається речовини. Після додавання кожної нової порції титранту в системі, описуваної рівнянням хімічної реакції, встановлюється рівновага:



де А - аналізоване речовина;

В-титрант

n, m -стехіометричні коефіцієнти.

У міру протікання реакції рівноважні концентрації визначається речовини і титранту зменшуються, а рівноважні концентрації продуктів реакції збільшуються. Коли буде витрачено кількість титранту, еквівалентну кількості титруемого речовини, реакція закінчиться. Цей момент називається точкою еквівалентності. На практиці фіксують точку кінця титрування (реакції). Яка з певним відтінком наближення відповідає точці

еквівалентності. У титриметричних методах аналізу її фіксують візуально по помітного аналітичного ефекту (зміни забарвлення розчину, випадання осаду), що викликається будь-яким з вихідних сполук, продуктами реакції або спеціально доданими в розчин речовинами - індикаторами. У фізико-хімічних методах аналізу кінцеву точку титрування, як ми вже говорили. Визначають по якомусь чиннику.

**Реакції, що використовуються в титриметрії, повинні відповідати таким основним вимогам:**

- реакція повинна протікати кількісно, тобто константа рівноваги реакції повинна бути досить висока; - реакція повинна протікати з великою швидкістю; - реакція не повинна ускладнюватися протіканням побічних процесів; - повинен існувати спосіб визначення точки кінця титрування.

Якщо реакція не задовольняє хоча б одному з цих вимог, вона не може бути використана в титриметричному аналізі.

У титриметрії розрізняють три прийоми титрування: пряме, зворотне і непряме (замісникове).

При прямому титруванні визначається речовина А безпосередньо реагує з титрантом В:



Якщо така реакція з яких-небудь причин неможлива (відсутній хімічну взаємодію визначається речовини з титрантом, реакція протікає з недостатньо великою швидкістю, відсутній надійний спосіб визначення кінця титрування тощо) то застосовують зворотний або непрямий метод.

У Зворотному титрування до аналізованого речовини додають надлишок титранту В, що не прореагував залишок якого оттитровивають титрантом D:



надлишок





При НЕПРЯМОМУ (замісної) титрування з титрантом У реагує продукт проміжної реакції G визначається речовини А з допоміжним реактивом F:



Для титрування в титриметричних методах використовуються розчини з точно відомою концентрацією, звані титрантів або титруватирозчину. Концентрація титруватирозчину позначається термінами молярна, НОРМАЛЬНИЙ, ТИТР або ТИТР ПО визначається речовини

#### **4. Концентрація розчинів.**

**Молярна концентрація** -це число молей розчиненої речовини, що міститься в одному літрі розчину. Вона обчислюється як відношення кількості розчиненої речовини до об'єму розчину в літрах (розмірність моль / л). Моль являє собою кількість речовини, що містить стільки специфіковані структурних одиниць, скільки атомів міститься в 0,012 кг (12 г) ізотопу вуглецю-12.

Як специфіковані структурних одиниць можуть бути обрані елементарні частинки, а також іони, атоми, молекули або їх частки. В аналітичній хімії величину цих часток вибирають так, щоб кожна з них була відповідальна за передачу одного електрона в окисно-відновної реакції або еквівалентна одному іону водню в кислотно-основної реакції. Для позначення такої частки іона, атома або молекули прийнято термін «умовна частка». Умовну частку інакше називають еквівалентом. Молярна концентрація титрованих розчинів прийнята ГФ Х1 видання відповідно до рекомендації ІЮПАК.

В аналітичній практиці поряд з молярною концентрацією розчинів використовують також нормальну концентрацію розчину.

**НОРМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ** розчину - це число молей еквівалента розчиненої речовини, що міститься в одному літрі розчину. Розчин, що містить 1 моль еквівалентів речовин А в 1 літрі, називають нормальним розчином цієї речовини і позначають - 1 н.

**ТИТР** це виражена в грамах маса розчиненої речовини, що міститься в 1 мілілітрі розчину. Титр обчислюють як відношення маси розчиненої речовини до об'єму розчину (розмірність г / мл).

**Титр титранту по обумовленому речовині**- це виражена в грамах маса визначається речовини, еквівалентна одному мілілітр даного титранту (розмірність г / мл). Титр по обумовленому речовині (Т В / А) обчислюють за формулою:

$$T = N \cdot E / 1000,$$

Де N-нормальна (молярна) концентрація титранту; E-молярна маса еквівалента визначається речовини.

**Молярною масою еквівалента речовини**позначають масу одного моля еквівалента цієї речовини, що дорівнює добутку фактора еквівалентності (фев) на молярну масу речовини.

**Фактор еквівалентності**- це число, що позначає, яка частка молекули речовини еквівалентна одному іону водню в даній кислотно-основній реакції або одному електрону в даній реакції окиснення-відновлення.

Наприклад, при титруванні натрію карбонату титрованим розчином соляної кислоти з рівняння хімічної реакції слід, що фев (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) = 1/2



Розрахунок кількісного вмісту аналізованого індивідуального речовини в% (X) проводять за формулами:

### 1. Пряме і непряме (заместительное титрування):

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot W}{a \cdot V_a}$$

де V - об'єм титранту, витрачений на титрування, мл;  
K-поправочний коефіцієнт титруватирозчину (титранта); T-титр титранту за який визначається речовини  
а-маса визначається лікарського речовини, взята на аналіз (навішування), г; W-

об'єм                              мірної                              колби,                              мл;

V<sub>a</sub> - об'єм розчину, взятий для титровагнія (обсяг піпетки), мл.

## 2. ЗВОРОТНЕ титрування

$$X = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100 \cdot W}{a \cdot V_a}$$

де V<sub>1</sub> - об'єм титранту, взятого в надлишку, мл;

V<sub>2</sub> - обсяг титранту, витрачений на титрування надлишку першого титранту, мл;

K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub> - поправочні коефіцієнти титрованих розчинів.

У разі, якщо при кількісному визначенні проводиться контрольний досвід (для титранту і для індикатора), то формули 2 і 3 приймають вид:

### 1. Пряме і непряме титрування

$$X = \frac{(V_o - V_k) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot W}{a \cdot V_a} \quad (4)$$

### 2. Зворотне титрування

$$X = \frac{(V_k - V_o) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot W}{a \cdot V_a} \quad (5)$$

де V<sub>o</sub>- обсяг титранту, витрачений гна титрування в основному досвіді, мл;

V<sub>k</sub>- обсяг титранту, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл.

## 5. Кислотно-основне та окисно-відновне титрування.

### Ацидиметрія.

У водному середовищі реакцію між кислотою і підставою можна представити рівнянням:



Як титрантів використовують сильні кислоти (соляна кислота, сірчана кислота) - Ацидиметрія; або сильні підстави (їдкий натр, їдке калі) - алкаліметрія.

**Алкаліметрію використовують для кількісного визначення лікарських речовин, що представляють собою:**

- неорганічні і органічні кислоти; - солі органічних підстав (гідрохлориди, нітрати, гідрофосфат, лактати, гідротартрат тощо.).

#### **Ацидиметрії використовують для визначення:**

- органічних підстав, які виявляють у водних або спиртових середовищах основні властивості; - натрієвих солей слабких неорганічних і органічних кислот.

Одним з використовуваних варіантів кислотно-основного титрування є поєднання реакції нейтралізації з попередньої естерифікацією або гідролізом. Та екоріе лікарські речовини, похідні спиртів або фенолів ацетилюють оцтовим ангідридом (утворюється складний ефір). Надлишок оцтового ангідриду перетворюється в оцтову кислоту і отітровивають лугом. Можливість застосування методу кислотно-основного титрування для аналізу лікарських речовин визначається константою дисоціації титруемого речовини і його концентрацією в розчині.

Величина стрибка титрування на кривій титрування істотно залежить від константи дисоціації. При визначенні лікарських речовин методом нейтралізації  $K_a$  і  $K_b$  кислот і підстав повинні бути не менше  $10^{-7}$ . Так при титруванні 0.1 моль / л розчинів сильних кислот і лугів стрибок титрування становить близько 6 одиниць рН; якщо  $K_a$  ( $K_b$ ) =  $10^{-3}$ , то 3-4 одиниці рН; при  $K_a$  ( $K_b$ ) =  $10^{-5}$ , 2-2,5 одиниці рН; при  $K_a$  ( $K_b$ ) =  $10^{-9}$ -  $10^{-10}$  стрибок титрування відсутня і визначення точки кінця титрування стає практично неможливим.

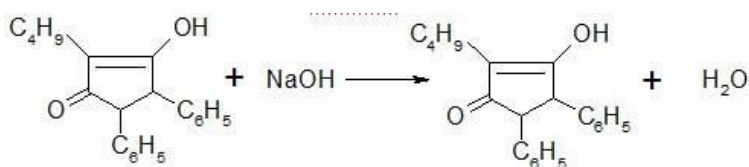
При титруванні 0.1 моль / л розчину сильної кислоти розчином луку і навпаки стрибок титрування становить близько 6 одиниць рН, при концентрації 0,01 моль / л - відповідно 3,4 одиниці рН; при 0,001 моль / л - 1,4 одиниці рН; при 0,0001 моль / л стрибок титрування відсутня.

Для посилення кислотно-основних властивостей визначених речовин а також коли лікарська речовина погано розчиняється у воді використовують змішані розчинники (приклад, титрування сульфаніламідних препаратів з константою дисоціації  $10^{-7}$ - $10^{-8}$  (норсульфазол).

Алкаліметрія (пряме титрування):

### бутадион

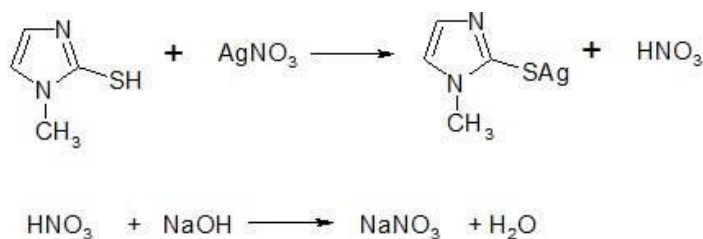
Індикатор фенолфталеїн. Титрант 0,1 М; 0,05 М; 0,02 М розчини  
гідроксиду натрію



pH переходу забарвлення фенолфталеїну 8,2-10. Алкаліметрія (заместительное титрування)

### мерказоліла

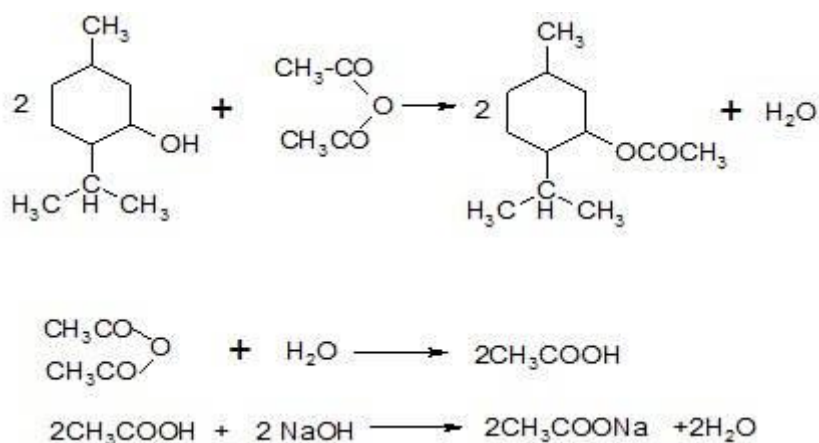
Індикатор бромтимоловий синій. Титрант 0,1 м розчин гідроксиду натрію



pH переходу забарвлення індикатора бромтимоловий синій з жовтою до синьої 6,0-7,6. Алкаліметрія (зворотне титрування)

### МЕНТОЛ

Індикатор фенолфталеїн. Титрант 0,5 М розчин гідроксиду натрію.



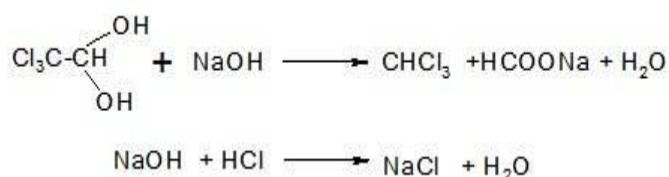
**Ацидиметрії (пряме титрування)**  
**Гексаметілететрамін. Індикатор змішаний метиловий червоний і метиленовий сіній. Тітрант 0,5 М розчин кислоти хлористоводневої**



**pH переходу забарвлення метилового червоного з червоною на помаранчеву 4,2-6,2**

**Ацидиметрія (зворотне титрування)**

**Хлоралгідрат. Індикатор фенолфталеїн. Тітрант 0.1 М розчин кислоти хлористоводневої**



### **Титрування в неводних розчинниках.**

Метод кислотно-основного титрування в неводних розчинниках застосовується для кількісного визначення слабких кислот (барбітурати, сульфаніламід), слабких основ (кофеїн, резерпін). Солей органічних підстав. Цей метод дозволяє проводити визначення багатьох лікарських речовин, які при титруванні в водних розчинах не мають чітко вираженої точки кінця титрування. Під впливом наведених розчинників змінюються кислотно-основні властивості різних речовин. Залежно від розчинника одне і те ж речовина може стати кислотою, підставою, амфотерним або нейтральним з'єднанням, сильним або слабким електролітом. Сила або слабкість кислоти або підстави визначається характером його взаємодії з розчинником. В кислотно-основному процесі всі розчинники поділяються на дві великі групи: апротонного і Протолітична.

**Апротонні розчинники** -це хімічні сполуки нейтрального характеру, молекули яких не іонізовані і не здатні ні віддавати, ні приєднувати протон. Апротонні розчинники не вступають у взаємодію з розчиненим у них речовиною. До таких розчинників відносяться вуглеводні (бензол, толуол, метанолична розрощка лекції, ОШШ «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, заочна форма навчання  
Дисципліна: «Фармацевтична хімія»

гексан) їх галогенпохідних. Апротонного розчинники часто додають в титруємих розчин для придушення процесу сольволізу продуктів нейтралізації, що сприяє більш чіткому встановленню точки кінця титрування. **Протолітичні розчинники**-це хімічні сполуки, молекули яких здатні віддавати або приєднувати протони. Вони беруть участь в кислотно-основному процесі. Прото-літичні розчинники в свою чергу можна поділити на три групи:

Амфіпротонніе -амфотерніе, здатні як віддавати, так і приєднувати протон. Вода, спирти.

Протогеном або кислі розчинники. Речовини у яких здатність до віддачі протона значно перевершує здатність до його приєднання. Кислоти оцтова, мурашина. Протогеном розчинники посилювати основні властивості хімічних сполук.

Протофільніе або основні розчинники. Рідкий аміак, піридин, ДМФА та ін. Протофільніе розчинники підсилюють кислотні властивості слабких кислот і амфотерних з'єднань.

Типовим прикладом є титрування ацетату калію в безводної оцтової кислоти хлорної кислотою.

Титрування в протофільних розчинника здійснюють Метилат калію або натрію в піридині.

### **Методи окисно-відновного титрування.**

В основі даних методів лежить використання окислювально-відновних реакцій. В процесі титрування відбувається зміна окисно-відновних потенціалів взаємодіють один з одним систем. Якщо різниця потенціалів досить велика (0,3-0,4 В), то окислювально-відновний процес протікає до кінця (тому можливо використовувати прийом прямого титрування). Точки кінця титрування встановлюють за допомогою спеціальних індикаторів (ферроїна, дифениламин), розчиненого крохмалю - при титруванні йодом, індикаторів необоротно втрачають забарвлення в надлишку окислювача

(метилловий оранжеевий), безіндікаторним методом в перманганатометрії і електрохімічним методом.

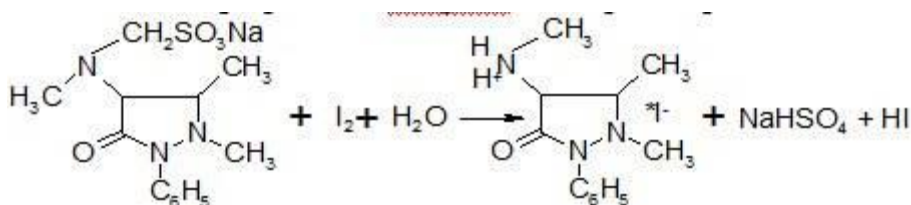
**У фармацевтичної хімії використовуються наступні методи:**

1. Йодиметрія 2. Йодатометрія 3. Йодхлорометрія 4. Броматометрія 5.

Перманганатометрія 6. Цериметрія 7. пряме титрування

### АНАЛЬГІН

**Індикатор крохмаль. Титрант 0.1 М розчин йоду**

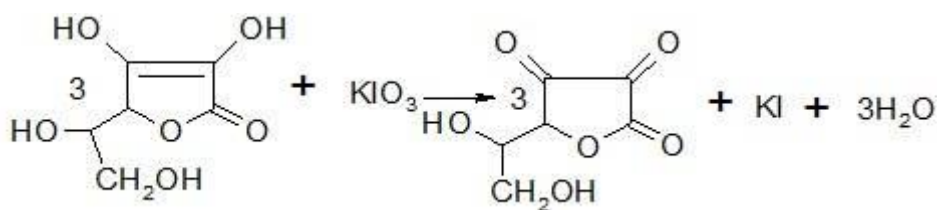


### Йодатометрія

Метод заснований на використанні в якості титранту розчину йодату калію, який в кислому середовищі є сильним окислювачем. В основі методу лежить хімічна реакція:



З цього рівняння випливає, що при приготуванні титрувального розчину йодату калію враховують значення молярної маси еквівалента, що дорівнює 1/6 молярної маси йодату калію. Йодатометричний метод рекомендований для кількісного визначення аскорбінової кислоти:



В кінці точки титрування надлишок титрувального розчину йодату калію призводить до окислення йодид іона в кислому середовищі і утворився йод забарвлює крохмаль в синій колір.

**Йодхлорометрія.** Використовують розчин йодмонохлоріда, що отримується з йоду і йодату калію в кислому середовищі.

**Броматометрія.** Як титранту використовують розчин бромата калію.



**Перманганометрія.** Метод заснований на окисленні визначається речовини перманганат-іонами. Титрування проводять в сильно-кислому середовищі.

**Цериметрія.** Як титранту використовують сульфат церію (IV).

**Осаджувальне титрування. Аргентометрическое титрування.**

Аргентометрическое титрування засноване на реакціях осадження галогенідів розчином нітрату срібла (титрант). Точку кінця титрування встановлюють за допомогою ІНДИКАТОРІВ:

1.Образ пофарбовані опади; 2.Образ забарвлені комплекси; 3.Адсорбційних індикаторів; 4.Потенціометрическі.

Цим методом визначають неорганічні речовини, що містять галогени. В якості індикаторів використовують наприклад хромат калію, який в кінці титрування утворює цегляно-червоний осад хромату срібла. Константа розчинності хромата срібла істотно вище. Чим хлориду, тому спочатку утворюється нерозчинний осад хлориду срібла.

**Комплексонометричне титрування.**

Метод комплексонометрического титрування заснований на реакції утворення внутрішньоконплєксних з'єднань іонів металів зі спеціальними конплєксообразуючими реактивами, званими конплєксами.

**Нітріометрія.** Метод кількісного визначення первинних ароматичних амінів. Заснований на реакції діазотірованія. точку кінця титрування в нітріометрії встановлюють:

З допомогою внутрішніх індикаторів: тропеоліну ОО, нейтрального красного. 2.С допомогою зовнішніх індикаторів - йодкрахмальної паперу.

**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. Охарактеризувати методи кількісного аналізу ЛЗ
2. Суттність методу гравіметрії в кількісному аналізі ЛЗ.
3. Метод кількісного визначення анальгіна?
4. Який метод за ДФУ можна використовувати для кількісного визначення препаратів з первинною ароматичною аміногрупою?

#### **Список використаних джерел:**

##### **Основна:**

1. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.: за ред. П.О. Безуглого. Вінниця: Нова книга, 2017.–456 с.
2. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко.–К.: ВСВ «Медицина», 2012.–152 с.
3. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник / О.С. Худоярова.–Вінниця: ТОВ «Нілан–ЛТД», 2018.–194 с.
4. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».–2-е вид.–Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014.–Т.1.–1128 с.;–Т.2.–724 с.;–Т.1.–732 с.
5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянц.–Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013.–552 с.
6. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів/ Ф 24 Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін./ Видання 2-ге–Вінниця: Нова книга, 2011–784с.
7. Нековаль І.В. Фармакологія: підручник / І.В. Нековаль, Т.В. Казанюк.— 9-е видання (перероблене та доповнене). Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2021-552с. ISBN: 978-617-505-844-2.

8. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2021-544с.ISBN:978-617-505-875-6

**Додаткова:**

1. Туркевич М. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник / М. Туркевич, О. Владзімірська, Р. Лесик.—Вінниця: Нова Книга, 2003.—464 с.
2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, І.С. Гриценко, І.В. Українець та ін.: за ред. П.О. Безуглого.—Вінниця: Нова книга, 2008.—556 с.
3. Abraham D.J. (ed.) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, v.1- Drug Discovery and Drug Development.Sixth Edition.-A Wiley-Interscience Puplication, A John Wiley and Sons, Inc.,-2002.-946 p.
4. Abraham D.J. (ed.) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, v.2- Drug Discovery and Drug Development.Sixth Edition.-A Wiley-Interscience Puplication, A John Wileyand Sons, Inc.,-2003.-817 p.
5. Луцак І.В. Фармакологія: навчально-методичний посібник / І.В. Луцак, К.М. Римарчук, Т.Р. Зубрицька та ін. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2018-344 с.ISBN: 978-617-505-483-3
6. Скакун М.П. Фармакологія. Підручник / М.П. Скакун, К.А. Посохова.— Укрмедкнига, 2003.-740 с.
7. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».—1-е вид.—Харків: РІРЕГ, 2001.-556с.
8. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».—1-е вид. Доповнення 1—Харків: РІРЕГ, 2004.-494с.

9. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид. Доповнення 2–Харків: РІРЕГ, 2008.
10. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид. Доповнення 3–Харків: РІРЕГ, 2009
11. Прокопенко Т.С., Проценко Р.О. Фармацевтична хімія: Навч. посіб. Для студ. вищ. фармацевт. закладів.–Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2002.–144 с.
12. Фармацевтичний аналіз /П.О. Безуглий та інші-Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2001 р.
13. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
14. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.

#### **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:** Принципи класифікації лікарських засобів, їх номенклатура. Взаємозв'язок структура-активність при створенні та аналізі лікарських засобів. Етапи створення лікарських засобів.

**Актуальність теми:** Хімічний і фізико-хімічний контроль якості передбачає визначення тотожності, дослідження чистоти і допустимих границь домішок і кількісного вмісту лікарських засобів в індивідуальних та багатокомпонентних лікарських препаратах. Тому з метою поглиблення теоретичних знань і удосконалення практичних навиків з конкретних розділів фармацевтичного аналізу даною програмою передбачено більш детальне вивчення методів аналізу лікарських засобів на основі фармакопейних статей Державної Фармакопеї України та іншої нормативної документації.

**Мета:** ознайомити з принципами класифікації лікарських засобів, їх номенклатурою. Взаємозв'язок структура-активність при створенні та аналізі лікарських 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. Лікарські засоби.
2. Принцип методології комбінаторної хімії.
3. Біологічна активність речовини.

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

#### **1. Лікарські засоби.**

Лікарські засоби (лікувальні препарати, ліки, медикаменти) — речовини або суміші речовин, що вживають для профілактики, діагностики, лікування захворювань, запобігання вагітності, усунення болю; отримані з крові, плазми крові, органів і тканин людини або тварин, рослин, мінералів, хімічного

синтезу (фармацевтичні засоби, ліки або медикаменти) або із застосуванням біотехнологій (вакцини).

Лікарські засоби вивчає фармакологія та фармація. Фармацевтика — частина фармації, пов'язана безпосередньо з виробництвом ліків. Лікарські засоби отримані з сировини рослинного або тваринного походження, що вивчає Фармакогнозія, поділяють на такі групи:

1. лікарська сировина, що її відпускають хворому з аптеки у вигляді:

- порошку;
- чаю;
- сбіру.

2. галенові та ново галенові препарати — спиртові витяжки у вигляді:

- настійок;
- екстрактів.

3. продукти первинної переробки рослин:

- ефірні та жирні олії;
- мацерати;
- смоли;
- камеді.

4. індивідуальні діючі речовини:

- алкалоїди;
- глікозиди;
- складові частини ефірних олій;
- та інші.

Існує кілька класифікацій, заснованих на різних ознаках лікарських засобів.

- за хімічною будовою (наприклад, сполуки — похідні фурфуроли, імідазоли, піримідини, тощо);
- за походженням — природні, синтетичні, мінеральні;
- за фармакологічною групою — найпоширеніша класифікація, заснована на впливі препарату на організм людини;

- нозологічна — класифікація по захворюваннях, для лікування яких, використовують лікарський препарат;
- анатомо-терапевтично-хімічна (АТХ) — міжнародна класифікація, в якій враховують фармакологічну групу препарату, його хімічну природу й нозологічну одиницю захворювання, для лікування якого призначений препарат.

Як сировину для одержання лікарських використовують:

- ✓ рослини (листи, трави, квіти, насіння, ягоди, кора, коріння) і продукти їхньої обробки (жирні й ефірні олії, соки, камеді, смоли);
- ✓ тваринна сировина — залози й органи тварин, сало, віск, тріскова печінка, жир овечої вовни й інше;
- ✓ викопна органічна сировина — нафта й продукти її перегонки, продукти перегонки кам'яного вугілля;
- ✓ неорганічні копалини — мінеральні породи й продукти їхньої обробки хімічною промисловістю й металургією (метали);
- ✓ усілякі органічні сполуки — продукти великої хімічної промисловості:
  - ✓ аліфатичні — алкани та їх галогенпохідні; спирти; альдегіди; карбонові кислоти, гідрокси- та амінокислоти; етери та естери.
  - ✓ аліциклічні — терпеноїди; похідні циклопропану, адамантану.
  - ✓ ароматичні — феноли; ароматичні аміни та їх ацильні похідні; гідрокси- та амінокислоти ароматичного ряду; похідні ароматичних сульфокислот.
  - ✓ гетероциклічні — класифікують за характером гетероциклу, що входить до складу молекули.
  - ✓ біологічно активні природні сполуки — алкалоїди; вуглеводи та глікозиди; гормони; вітаміни; антибіотики

Кількість чинників, що визначають біологічну активність речовин, настільки велика й різноманітна, що спроба врахувати їх усі є завданням нездійсненним. У той же час, існують різні підходи, що дозволяють

побудувати модельні схеми спрямованого пошуку біологічно активних речовин і на цій базі – пошук нових ефективних лікарських препаратів. При цьому необхідно враховувати, що пошук лише високої активності є недостатнім для досягнення цієї мети; не менш важливими проблемами є низька токсичність пропонованих сполук, оптимальні фармако-кінетичні параметри, напрями їх біотрансформації, можливі побічні ефекти. Взагалі, необхідно відзначити, що найважливішим завданням синтетика є створення структури, яка була б здатна до взаємодії з тими ділянками біологічної системи, що відповідають за ті чи інші фізіологічні ефекти. Сама ідея про наявність зв'язку між хімічною структурою органічних сполук і їх біологічною активністю була вперше висловлена вченими ще в середині XIX століття. Однак, незважаючи на більш ніж півторастолітню працю багатьох поколінь дослідників, до теперішнього часу вдалося встановити лише окремі певні закономірності.

Щорічно хіміки синтезують, виділяють та характеризують від 300 до 400 тисяч нових речовин. До початку нового тисячоліття вченими отримано понад 18 млн. індивідуальних речовин. З них близько 80% складають сполуки Карбону з такими елементами як Гідроген, Оксиген, Нітроген, Сульфур, Фосфор, галогени. Значна частина з цих речовин проходить первинні випробування на виявлення тієї чи іншої біологічної активності. Цей етап пошуку біологічної активності органічної речовини називають скринінгом (відсіюванням). Такий принцип був вперше розроблений при пошуку протисифілітичних засобів серед органічних сполук миш'яку в біологічних лабораторіях на живих клітинах, мікроорганізмах або шматочках живих тканин (*in vitro*), на здорових або спеціально заражених тваринах (*in vivo*): на мишах, щурах, морських свинках, собаках, мавпах. При цьому із сотень і тисяч речовин відбираються декілька найбільш активних препаратів, які потім передаються на поглиблені випробування. Якщо висока активність речовини підтверджується, то вона проходить всі стадії біологічного вивчення, які



завершуються клінічними випробуваннями на людях. Після цього препарат починають виробляти в промислових масштабах і застосовувати в лікувальній практиці.

До лікарських препаратів висувають певні жорсткі вимоги. Перш за все, ЛП повинен мати високу активність, вибірковість та тривалість лікарської дії. Також він повинен бути нешкідливим та не викликати небажаних побічних ефектів. ЛП повинен містити високочисті компоненти та бути достатньо стабільним при зберіганні. Крім того, існують деякі економічні вимоги – ЛР повинна бути доступною, а співвідношення собівартості та можливої ціни – забезпечувати достатньо високий прибуток від реалізації ЛП фармацевтичному ринку. Всі ці фактори визначають термін життя даного препарату серед інших ЛП, які мають подібну дію, та застосовуються в міжнародній медичній практиці.

Вважається необхідним, щоб усі нові синтезовані речовини проходили первинні випробування. Однак до теперішнього часу 12 синтезовано біля 20 мільйонів речовин, в той же час, налічують більше 10 тисяч видів біологічної активності та хвороб. Вочевидь, можливість випробовувати всі нові сполуки на всі потрібні види активності поки є малореальною. На допомогу хімікам і біологам приходить комп'ютерна техніка, дозволяє провести визначення потенціалу синтезованих речовин, їх можливої біологічної активності шляхом машинного аналізу. Такий підхід ґрунтується на кластерному аналізі великого масиву вже відомих лікарських речовин згрупованих за їх структурами або за видами біоактивності, яку вони проявляють. Іншим типом машинного аналізу може служити комп'ютерне моделювання механізму взаємодії лікарської речовини з біорецептором чи її інших емпіричних зв'язків з біомішенями. Як хіміку так і біологу не обов'язково мати речовину в руках, а достатньо лише ввести в комп'ютер відомості про її будову. По закінченні машинного аналізу оператор отримує рекомендації про доцільність чи недоцільність випробувань даної речовини на той чи інший вид активності. Подібне машинне відсіювання

(скринінг) економить час, матеріали та сили в процесі пошуку лікарських речовин. Однак, виявлення принципово нових видів активності або нових видів фармакофорних угруповань буде ще довгий час ґрунтуватися на експерименті та інтуїції дослідника.

## **2. Принцип методології комбінаторної хімії.**

**Принцип методології комбінаторної хімії** - поєднання хімії та біології виник і почав дуже швидко розвиватися в 90-х роках ХХ ст. як частина загальної стратегії відкриття нових лікарських речовин. В основу стратегії покладений метод паралельного синтезу та випробування великої кількості сполук. Була створена техніка мініатюризації синтезів та біологічних випробувань одержаних сполук, що дозволило отримати від сотні до кількох тисяч нових (споріднених) сполук за дуже короткий термін та значно прискорити їх тестування у вигляді сумішей або окремих речовин. У сукупності з автоматизацією, процес синтезу цілих класів (або «бібліотек») речовин потребує значно менших витрат реагентів при суттєвому зростанні продуктивності. Принципи створення нових лікарських засобів Сьогодні стратегія та тактика створення сучасних лікарських речовин спирається на наступні принципи: Копіювання відомих фізіологічно- активних речовин. Прикладом використання такого прийому може бути синтез антибіотика левоміцетину. Спочатку левоміцетин (хлорамфенікол) був виділений з культурної рідини *Streptomyces venezuelae*, а потім був одержаний синтетично. На даний час цей препарат отримують в промисловості 10-стадійним синтезом із стиролу. Принцип хімічного модифікування структури відомих синтетичних і природних лікарських речовин. Цей прийом є інтуїтивним, уможливленим. За його допомогою, виходячи з аналогії двох близьких за хімічною будовою структур, активність вже відомої речовини переносять на нову сполуку, намагаючись зробити так, щоб біоактивність останньої виявилася більшою. Типовим прикладом застосування принципу хімічного модифікування може бути модифікація за вказаними стрілками пеніцилінів

(Оксацилін, Ампіцилін, Ампіокс) і цефалоспоринів (Цефазолін (Кефзол), Цефатоксім, Цефалексін). Це дозволило отримати низку нових препаратів з покращеними антибактеріальними властивостями. Ще одним яскравим прикладом стала подібна хімічна модифікація сульфаніламідів (Фуросемід, Буфенокс, Клопамід), які, крім, основної антибактеріальної дії мали ще й побічний сечогінний ефект. В результаті був створений новий клас сульфаніламідних діуретиків. Вказаний прийом широко й успішно використовується в наш час для синтезу похідних практично всіх класів лікарських речовин. Принцип введення фармакофорного угруповання відомої лікарської речовини в молекулу нової сполуки. Фармакофорним називають такий структурний елемент або фрагмент молекули, який забезпечує фармакологічну активність. Так, на основі азотистого іприту було отримано ряд протиракових препаратів шляхом введення в різні речовини N,N-дихлордиетиламінового або азірідинового фрагменту (наприклад, Сарколізін). Принцип молекулярного моделювання. Такий підхід в поєднанні з рентгеноструктурним аналізом дозволяє встановити стереохімічні особливості молекули лікарської речовини та біорецептора, конфігурацію їх хіральных центрів, виміряти відстань між окремими атомами, групами атомів або між зарядами у випадку цвітер-іонних структур лікарського препарату біорецепторної ділянки його захвату. Отримані таким чином данні дозволяють більш цілеспрямовано проводити синтез біоактивних молекул з параметрами, що задані на молекулярному рівні. Цей метод був успішно застосований у синтезі високоефективних анальгетиків – аналогів морфіну, а також для отримання ряду лікарських речовин, які діють на центральну нервову систему аналогічно природному нейромедіатору – аміномасляній кислоті. Створення комбінованих препаратів. Одночасна дія компонентів різних ліків в одному препараті, наприклад, бісептол, який представляє собою комбінацію триметоприму і сульфаметоксазолу – характеризується синергізмом (посиленням дії) при їх поєднанні. Це дозволяє використовувати лікарські

речовини в більш низьких дозах тим самим зменшити їх токсичну дію. Одночасне використання зазначених лікарських речовин забезпечує високу бактерицидну активність відносно грам- позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі бактерій, стійких до сульфаніламідних препаратів, та застосовується для лікування бактеріальної дизентерії, бронхітів, інфекційних захворювань сечових шляхів. Інший приклад комбінованого препарату – сульфатон, який одночасно включає сульфамометоксину в порівнянні з сульфаметоксазолом. Стратегія проліків. Багато сполук, які мають потужний ефект, при перевірці виявляють низьку активність, що може бути наслідком багатьох факторів, включаючи слабе всмоктування, швидкий метаболізм або виведення, повільне проникнення до місця дії тощо. Ще одним серйозним недоліком часто є висока токсичність. Все це змушує вести пошук структур, які не мали б наведених вище негативних якостей. У подібному випадку корисним може виявитися створення проліків – неактивних сполук, які в результаті біотрансформації в організмі перетворюються в активну форму, проникають до місця дії і надають бажаний фармакологічний результат. Проліки мають такі структурні угруповання, які дозволяють їм легко подолати в організмі захисні бар'єри та точно дістатися до хворого органу. Потрапивши до біомішені, ці сполуки метаболізують, перетворюючись в справжні ліки. Ця стратегія в наш час дуже поширена. Концепція антиметаболітів базується на створенні синтетичної лікарської речовини, структурно близької до натурального метаболіту організму людини. Завдання такої синтетичної речовини, яку називають антиметаболітом, полягає в заміні метаболіту в природних реакціях організму. Антиметаболіти повинні лише частково виконувати в організмі функції метаболітів. Будучи хімічними імітаторами метаболітів, лікарські речовини такого роду «ошукуючи» контролюючі ферментні системи, вбудовуються в метаболічну схему та змінюють собою справжній метаболіт. Подібний прийом був успішно використаний в синтезі протиракових препаратів, також для

гальмування росту та розвитку патогенних вірусів при створенні ацикловіра-високоєфективного антигерпесного препарату. Цікавий факт був встановлений вченими при вивченні метаболізму широко відомого препарату червоного стрептоциду (пронтозилу), який виявляв високу активність проти гемолітичного стрептококу. З'ясувалося, що в живому організмі він перетворювався на активну лікарську речовину – сульфаніламід, а саме стрептоцид. Подальші випробування показали, що сульфаніламід є структурними аналогами пара-амінобензенової кислоти і порушують синтез фолієвої кислоти. Фермент, відповідальний за синтез останньої, використовує не саму амінобензенову кислоту, а її імітатор – сульфаніламід. Фолієва кислота необхідна організму для синтезу пуринових основ і подальшого синтезу нуклеїнових кислот. Поява в середовищі похідних сульфанілової кислоти призводить до припинення росту бактеріальних клітин.

### **3. Біологічна активність речовини.**

**Біологічна активність речовини** визначається її хімічною та просторовою будовою. Однак, рівень такої активності (ефективність дії) може суттєво залежати і від інших факторів. Так, важливим фактором для багатьох ЛР є добра розчинність у воді, тому що вони переносяться в організмі, головним чином, током крові, що сприяє створенню концентрації, достатньої для виявлення фармакологічної дії. Також лікарські речовини повинні мати добру ліпофільність і володіти здатністю проникати крізь клітинні напівпроникні мембрани, щоб впливати на біохімічні процеси метаболізму. Препарати, які діють на центральну нервову систему, повинні вільно переходити з крові до спино- мозкової рідини та мозку, тобто долати гематоенцефалічний бар'єр, який захищає мозок від проникнення до нього сторонніх речовин, розчинених в крові. Іншим бар'єром для проникнення лікарської речовини з крові до тканин органу – мішені є стінки капілярів. Для більшості лікарських речовин з невеликою молекулярною масою цей бар'єр є нездоланим. Існує ще один бар'єр – плацентарний, який відокремлює

організм матері від плоду. Зазвичай, він є легкопроникним для лікарських речовин, тому вибір препаратів для вагітних жінок відбувається надзвичайно ретельно. В цілому, молекула ліків крім основного фармакофорного угруповання, яке безпосередньо відповідає за терапевтичний ефект, повинна містити також гідрофільні та (або) ліпофільні фрагменти (бути по ним збалансованою), щоб здійснювати її нормальний перенос до відповідної системи організму. В процесі конструювання лікарського препарату намагаються враховувати наведені вище фактори при введенні відповідних хімічних угруповань в потенційну лікарську речовину. Так, введення в структуру фенольних угруповань, карбоксильних або сульфо- груп, основного або амінійного атома Нітрогену (четвертинна сіль) покращує розчинність у воді органічної молекули лікарської речовини, змінює її основність або кислотність, як правильно, посилює її біоактивність. Наявність n-алкільних ланцюгів, їх подовження, а також введення галогенів, навпаки, підвищує ліпофільність лікарських речовин (розчинність в жирових тканинах, які можуть виконувати роль лікарського депо) та полегшують їх проходження крізь біомембрани. Присутність розгалужених алкільних замісників та атомів галогенів ускладнюють метаболізм (зокрема біоокиснення) лікарських речовин. Циклоалкільні угруповання покращують сполучення з біорецептором за рахунок Ван-дер-Вальсових сил. Застосування лікарських речовин з спиртовою або карбоксильною групами (у вигляді їх складних або простих ефірів) змінює полярність молекули молекули лікарської речовини та гальмує біодекарбоксілювання. Біологічні системи при дії на них синтетичних лікарських речовин не відчують різниці між речовинами, в молекулах яких бензенове кільце замінене на піридинове, або фуранове – на пірольне чи тіофенове. Тобто заміна одного плоского кільця на інше суттєво не впливає на корисну біодію. На цей час виявлено ряд фармакофорних груп, введення яких в молекулу потенційної лікарської речовини надає їй необхідної

біоактивності. Наприклад, наявність фенольного угруповання може надавати речовині антисептичних.

#### **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. Принципи класифікації лікарських засобів, їх номенклатура.
2. Взаємозв'язок структура-активність при створенні та аналізі лікарських засобів. Створення інноваційних лікарських засобів.
3. Загальні принципи PASS-скринінгу.
4. Методика проведення QSPR-аналізу.

#### **Список використаних джерел:**

##### **Основна:**

1. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.: за ред. П.О. Безуглого. Вінниця: Нова книга, 2017.–456 с.
2. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко.–К.: ВСВ «Медицина», 2012.–152 с.
3. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник / О.С. Худоярова.–Вінниця: ТОВ «Нілан–ЛТД», 2018.–194 с.
4. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».–2-е вид.–Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014.–Т.1.–1128 с.;–Т.2.–724 с.;–Т.1.–732 с.

5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянц.—Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013.—552 с.
6. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів/ Ф 24 Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін./ Видання 2-ге—Вінниця: Нова книга, 2011—784с.
7. Нековаль І.В. Фармакологія: підручник / І.В. Нековаль, Т.В. Казанюк.— 9-е видання (перероблене та доповнене). Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2021-552с. ISBN: 978-617-505-844-2.
8. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2021-544с. ISBN: 978-617-505-875-6

**Додаткова:**

1. Туркевич М. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник / М. Туркевич, О. Владзімірська, Р. Лесик.—Вінниця: Нова Книга, 2003.—464 с.
2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, І.С. Гриценко, І.В. Українець та ін.: за ред. П.О. Безуглого.—Вінниця: Нова книга, 2008.—556 с.
3. Abraham D.J. (ed.) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, v.1- Drug Discovery and Drug Development. Sixth Edition.-A Wiley-Interscience Publication, A John Wiley and Sons, Inc.,-2002.-946 p.
4. Abraham D.J. (ed.) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, v.2- Drug Discovery and Drug Development. Sixth Edition.-A Wiley-Interscience Publication, A John Wiley and Sons, Inc.,-2003.-817 p.
5. Луцак І.В. Фармакологія: навчально-методичний посібник / І.В. Луцак, К.М. Римарчук, Т.Р. Зубрицька та ін. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2018-344 с. ISBN: 978-617-505-483-3



6. Скакун М.П. Фармакологія. Підручник / М.П. Скакун, К.А. Посохова.– Укрмедкнига, 2003.-740 с.
7. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид.–Харків: РІРЕГ, 2001.-556с.
8. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид. Доповнення 1–Харків: РІРЕГ, 2004.-494с.
9. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид. Доповнення 2–Харків: РІРЕГ, 2008.
10. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид. Доповнення 3–Харків: РІРЕГ, 2009
11. Прокопенко Т.С., Проценко Р.О. Фармацевтична хімія: Навч. посіб. Для студ. вищ. фармац.навч. закладів.–Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2002.–144 с.
12. Фармацевтичний аналіз /П.О. Безуглий та інші-Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2001 р.
13. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
14. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.

#### **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:** Основні шляхи метаболізму лікарських препаратів. Хімічні реакції, які лежать в основі метаболічних перетворень. Фази метаболізму. Фактори, що впливають на метаболічні процеси. Проліки.

**Актуальність теми:** Метаболізм – це головний процес детоксикації та елімінації ЛЗ та інших ксенобіотиків. Метаболізм ЛЗ в організмі людини може відбуватися за допомогою метаболічної трансформації і кон'югації у печінці, нирках, кишечнику. Метаболічна трансформація включає окислення, відновлення і гідроліз. Реакції кон'югації – реакції взаємодії ксенобіотиків, в тому числі і ЛЗ, з ендogenous субстратами організму (глюкуронова кислота, гліцин, сульфати, глутатіон, інш.) і утворення комплексів (кон'югатів). Виділяють наступні реакції кон'югації: глюкуронування, гліцинову кон'югацію, ацетилювання.

**Мета:** ознайомити з загальними шляхами метаболізму лікарських препаратів. Хімічними реакціями, які лежать в основі метаболічних перетворень. Узагальнити знання щодо фаз метаболізму та факторів, що впливають на метаболічні процеси.

**Основні поняття:** метаболізм, проліки, кон'югація, якісний аналіз, експрес аналіз.

#### План і організаційна структура лекції:

1. Метаболізм.
2. Окиснення. Відновлення.

3. Гідроліз.

4. Кон'югація.

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

#### **1. Метаболізм.**

Більшість лікарських засобів зазнає в організмі метаболічних змін. Даний процес має назву біотрансформації. Суть метаболічних перетворень полягає в тому, щоб чужорідний, небезпечний для організму засіб перетворився у високо водорозчинну сполуку, яка може бути легко виведена із сечею, жовчю або потом. Такі полярні метаболіти погано розчиняються у ліпідах і мають низьку здатність взаємодіяти з білками плазми крові і тканин. Метаболіти, як правило, погано проникають через біологічні мембрани і не зазнають реабсорбції у нирках і кишечнику. Біотрансформація лікарських засобів відбувається переважно у мікосомальному апараті печінки. Деякі метаболічні перетворення певних ліків можуть відбуватися у кишечнику, легенях, шкірі та плазмі крові. Лише деякі препарати виводяться із організму в незміненому вигляді.

Розрізняють два основних види метаболізму лікарських засобів:

- метаболічна трансформація;
- кон'югація.

Метаболічна трансформація - це хімічне перетворення речовини шляхом окиснення, відновлення або гідролізу.

Під час застосування деяких лікарських засобів може спостерігатися зміна активності ферментативних систем печінки. Частина лікарських препаратів викликають індукцію мікосомальних ферментів. Унаслідок цього при застосуванні з індукторами мікосомальних ферментів інших лікарських засобів прискорюється їх метаболізм, що призводить до зниження їх концентрації в плазмі крові та тканинах організму, та, відповідно, до зниження їх біологічної активності. Індукція мікосомальних ферментів спостерігається при застосуванні барбітуратів

(найчастіше фенобарбіталу), нестероїдних протизапальних препаратів рифампіцину, гризеофульвіну, кордіаміну, антигістамінних препаратів

При застосуванні деяких лікарських засобів спостерігається зниження активності мікосомальних ферментів, що призводить до підвищення концентрації в плазмі крові та тканинах організму інших лікарських засобів, які застосовуються одночасно із інгібіторами мікосомальних ферментів. Унаслідок підвищення концентрації лікарських засобів у крові та тканинах збільшується як біологічна активність лікарських засобів, так і ймовірність токсичної дії препаратів, що застосовуються одночасно з інгібіторами мікосомальних ферментів. Інгібування мікосомальних ферментів спостерігається при застосуванні циметидину, хлорамфеніколу, кетоконазолу, іміпраміну, морфіну, кодеїну, антибіотиків тетрациклінового ряду та макролідів (еритроміцину, олеандоміцину), метронідазолу, аллопуринолу. Інгібування мікосомальних ферментів також спостерігається при вживанні грейпфрутового соку та етанолу, а також при потраплянні в організм солей важких металів (кадмію, свинцю, ртуті).

Зміна швидкості біотрансформації лікарських засобів спостерігається також у тому випадку, коли два або більше лікарські засоби конкурують за одну і ту ж саму ділянку зв'язування на ферменті, що призводить до інгібування метаболізму частини лікарських засобів, що мають меншу афінність до даних ферментів. Інгібування метаболізму окремих лікарських препаратів призводить до збільшення їх періоду напіввиведення, а також призводить до збільшення частоти побічних ефектів та підвищення токсичності лікарських засобів. Зокрема, токсичність парацетамолу збільшується при одночасному застосуванні препарату з етанолом або

ізоніазидом. При застосуванні разом із циклоспорином рифампіцину або глюкокортикоїдів збільшується швидкість біотрансформації циклоспорину, що призводить до зниження його концентрації в крові. При застосуванні циклоспорину разом із еритроміцином або кетоконазолом знижується швидкість метаболізму циклоспорину, що призводить до підвищення його концентрації в крові. При застосуванні омепразолу спостерігається індукція однієї з лізоформ цитохрому P-450 — P450-I-A, яка бере участь у метаболізмі багатьох проканцерогенів, канцерогенів і багатьох лікарських засобів, що може спричинити зміну їх концентрації у крові.

Активність ферментів, які метаболізують лікарські засоби, залежить також від статі, віку та стану організму пацієнта (його харчування, стану ферментних систем, стану вагітність, наявності супутніх захворювань). На метаболізм лікарських препаратів також впливають стрес, іонізуюче випромінювання, забруднення навколишнього середовища та інші зовнішні фактори. Зокрема, у чоловіків вища активність мікосомальних ферментів, що призводить до збільшення швидкості метаболізму лікарських засобів та скорочення часу дії лікарських препаратів у чоловіків. У немовлят першого місяця життя знижена активність більшості мікосомальних ферментів, що призводить до значного зниження швидкості біотрансформації частини лікарських препаратів (зокрема, хлорамфеніколу), що може призвести до збільшення токсичності даних лікарських засобів. Зниження активності мікосомальних ферментів спостерігається також у похилому віці, що потребує корекції дози лікарських препаратів у літніх людей. У ослаблених осіб та в осіб із перевтомою також спостерігається зниження активності ферментних систем. При захворюваннях печінки (зокрема, при цирозі печінки) спостерігається зниження активності ферментних систем, а також зниження внутрішньопечінкового кровотоку, що призводить як до збільшення періоду напіввиведення препаратів, так і до зниження швидкості їх детоксикації та виведення з організму, що призводить до збільшення токсичності лікарських препаратів та збільшення частоти їх

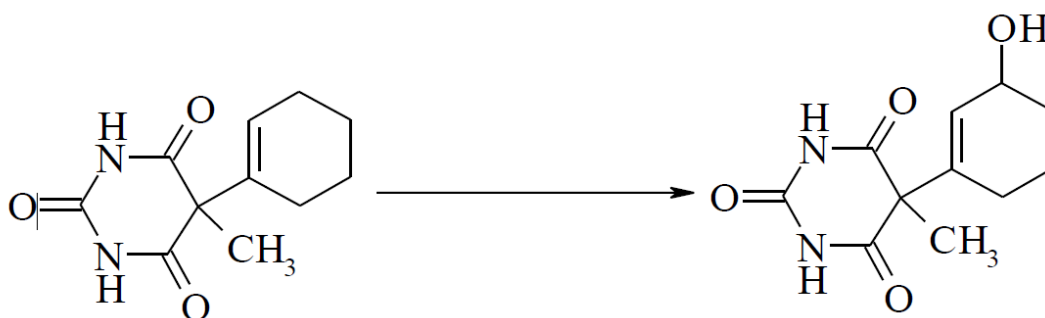
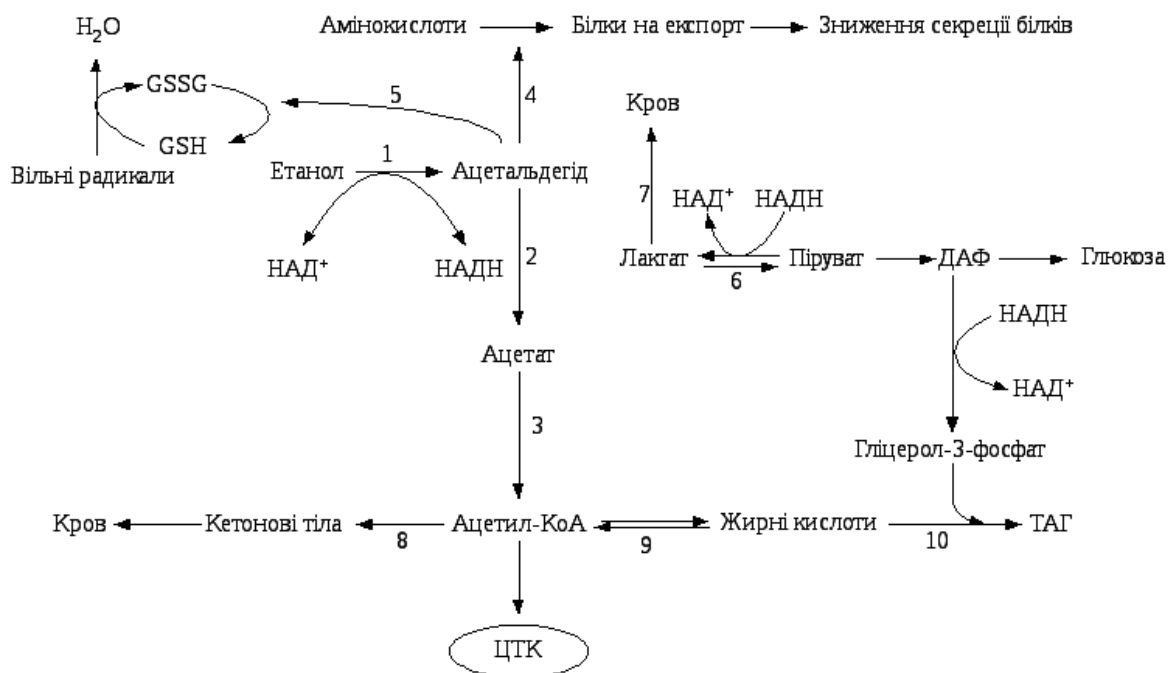
побічних ефектів. Зміна швидкості біотрансформації лікарських засобів може також бути обумовленою вродженою патологією ферментних систем, що може призвести як до збільшення швидкості метаболізму лікарських препаратів, так і до її зниження. Зокрема, при дефіциті ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів при застосуванні хініну, хінідину, ацетилсаліцилової кислоти, хлорамфеніколу або сульфаніламідів може спостерігатись гемолітична анемія. При дефіциті ферменту псевдохолінестерази плазми крові спостерігається значне збільшення тривалості дії міорелаксанту сукцинілхоліну (до 6—8 годин замість 5—7 хвилин у нормі), що пов'язане із зниженням швидкості біотрансформації препарату. При дефіциті N-ацетилтрансферази печінки спостерігається збільшення частоти побічних реакцій при застосуванні ізоніазиду, новокаїнамідів та сульфаніламідних препаратів у зв'язку із сповільненням метаболізму даних препаратів. При недостатності каталази спостерігається відсутність ефекту при застосуванні перекису водню у зв'язку із повільним утворенням атомарного кисню. Окрім цього, генетичні відмінності активності ферментів, які каталізують реакції метаболізму лікарських засобів, можуть сприяти виникненню ідіосинкразії до даних лікарських засобів.

## **2. Окиснення. Відновлення.**

Окиснення є одним із найпоширеніших шляхів інактивації препаратів. Окиснення препаратів відбувається у печінці з участю мікросомальних ферментів оксидаз (основний представник цитохром Р-450). Суть окиснення полягає у відщепленні іонів водню від бокових ланцюгів молекул препаратів. В реакції беруть участь НАДФ та кисень.

Окиснення лікарських сполук відбувається переважно в клітинах печінки за участю ферментних систем, локалізованих у ендоплазматичному ретикулумі (мікросомах). Тому цей процес ще називають мікросомальним окисненням. Більшість цих реакцій може бути зведена до загального

механізму – гідроксилювання. Окиснювальне гідроксилювання здійснюється під впливом ферментів- монооксигеназ.

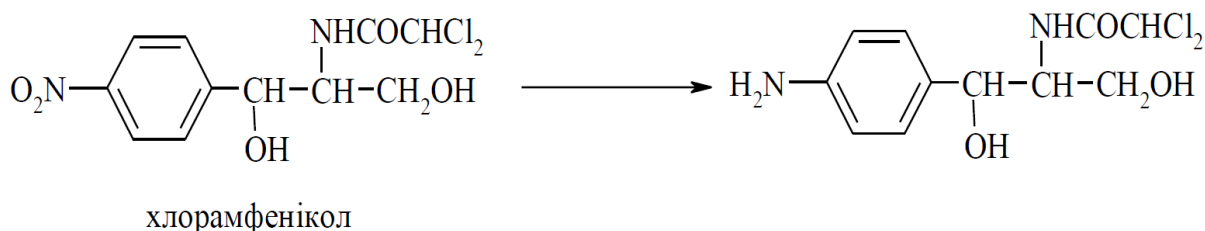
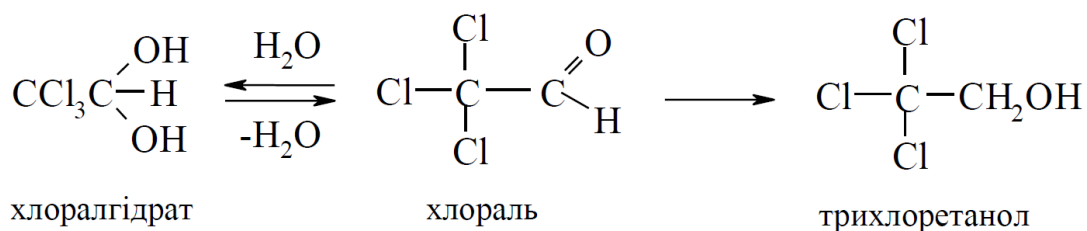


гексобарбітал

3-гідроксигексобарбітал

Відновлення є більш рідкісним шляхом метаболізму ліків. Реакції відновлення каталізують такі ферментні системи, як нітро- та азоредуктази і ін. Метаболізм шляхом відновлення характерний для стероїдних гормонів та їх аналогів.

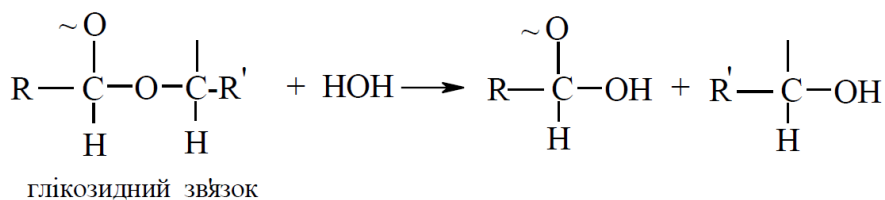
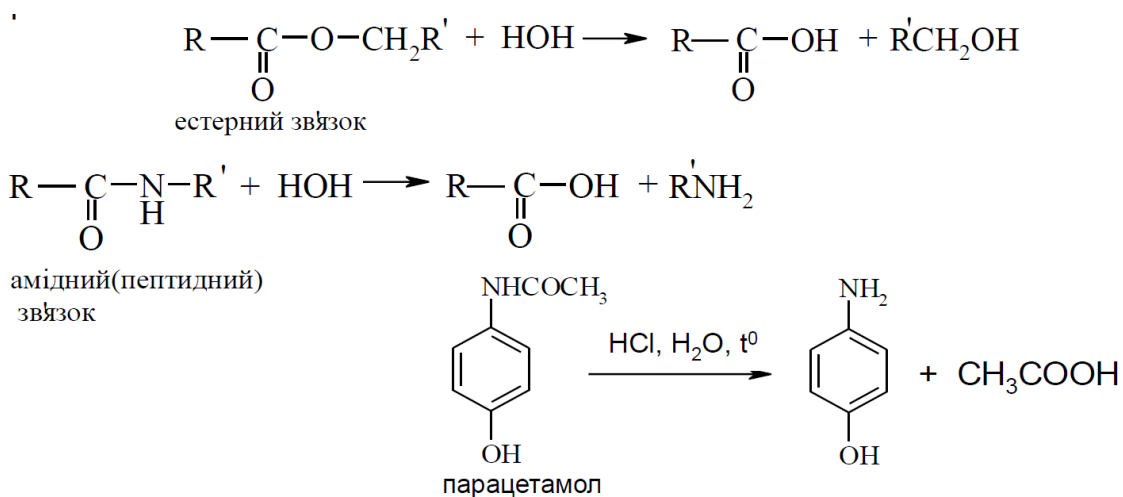
Реакції відновлення в організмі каталізуються ферментами – редуктазами, які знаходяться в мікосоміях клітин печінки.



### 3. Гідроліз.

Гідроліз - це шлях інактивації складних ефірів та амідів. У процесі гідролізу руйнується ефірний або амідний зв'язок. Реакція відбувається за участю води. Ферменти, які каталізують гідроліз (естерази), проявляють субстратну специфічність.

Реакції гідролізу характерні для сполук, які за хімічною будовою є естерами, естерами або амідами. Відбуваються під впливом карбоксіестераз практично в усіх органах і тканинах, а також і в плазмі крові.

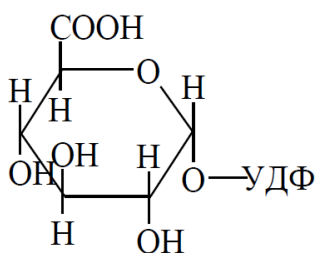




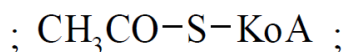
#### 4. Кон`югація.

Кон`югація - це реакція приєднання до молекули лікарського засобу певного гідрофільного ендогенного метаболіту. Ці метаболіти попередньо активуються, утворюючи макроергічний зв'язок за рахунок АТФ. Типовими реакціями кон`югації є приєднання до молекул препаратів залишків оцтової або глюкуронової кислот, глутатіону, сульфатів, гліцину, метильного залишку та ін. Кон`югація може бути єдиним шляхом перетворення лікарських речовин у організмі, або ж вона відбувається після попередньої метаболічної трансформації. У процесі метаболічної трансформації і кон`югації препарати, як правило, втрачають біологічну активність. Процеси знешкодження ліків суттєво уповільнюються у хворих з патологією печінки (цироз, гострі та хронічні гепатити та ін.). Це призводить до зростання тривалості дії препаратів, розвитку явищ передозування.

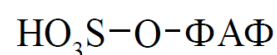
*Ендогенні ацилюючі донори:*



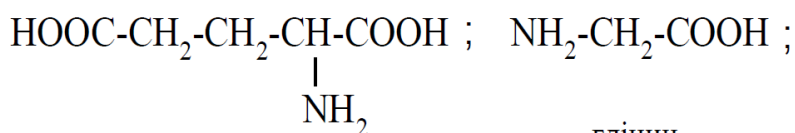
УДФ-глюкуронова кислота



Ацетил-КоА

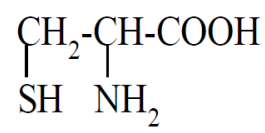


ФАФС

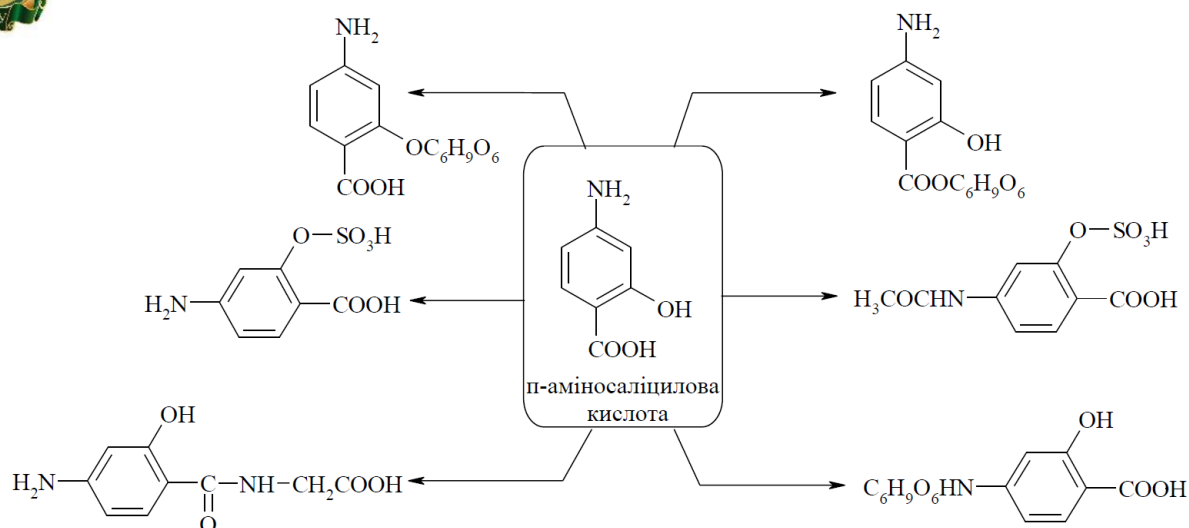


глутаміновою кислотою

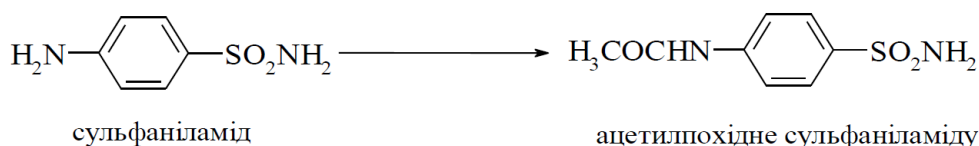
гліцин



цистеїн



**Ацетилювання – основний шлях метаболізму первинних ароматичних і аліфатичних амінів, амінокислот, сульфаніламідів та ін.**



### **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. Характеристика і значення фізіологічних бар'єрів в організмі людини.
2. Визначення летального синтезу, як процесу метаболізму ЛЗ.
3. Основні шляхи метаболізму лікарських препаратів. Хімічні реакції, які лежать в основі метаболічних перетворень. Фази метаболізму.
4. Фактори, що впливають на метаболічні процеси. Проліки.

### **Список використаних джерел:**

#### **Основна:**

1. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.: за ред. П.О. Безуглого. Вінниця: Нова книга, 2017.–456 с.

2. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко.–К.: ВСВ «Медицина», 2012.–152 с.
3. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник / О.С. Худоярова.–Вінниця: ТОВ «Нілан–ЛТД», 2018.–194 с.
4. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».–2-е вид.–Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014.–Т.1.–1128 с.;–Т.2.–724 с.;–Т.1.–732 с.
5. Фармацевтичний аналіз:навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянц.–Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013.–552 с.
6. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів/ Ф 24 Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін./ Видання 2-ге–Вінниця: Нова книга, 2011–784с.
7. Нековаль І.В. Фармакологія: підручник / І.В. Нековаль, Т.В. Казанюк.— 9-е видання (перероблене та доповнене). Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2021-552с. ISBN: 978-617-505-844-2.
8. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2021-544с.ISBN:978-617-505-875-6

**Додаткова:**

1. Туркевич М. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник / М. Туркевич, О. Владзімірська, Р. Лесик.–Вінниця: Нова Книга, 2003.–464 с.

2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, І.С. Гриценко, І.В. Українець та ін.: за ред. П.О. Безуглого.–Вінниця: Нова книга, 2008.–556 с.
3. Abraham D.J. (ed.) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, v.1- Drug Discovery and Drug Development.Sixth Edition.-A Wiley-Interscience Puplication, A John Wiley and Sons, Inc.,-2002.-946 p.
4. Abraham D.J. (ed.) Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, v.2- Drug Discovery and Drug Development.Sixth Edition.-A Wiley-Interscience Puplication, A John Wileyand Sons, Inc.,-2003.-817 p.
5. Луцак І.В. Фармакологія: навчально-методичний посібник / І.В. Луцак, К.М. Римарчук, Т.Р. Зубрицька та ін. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2018-344 с.ISBN: 978-617-505-483-3
6. Скакун М.П. Фармакологія. Підручник / М.П. Скакун, К.А. Посохова.– Укрмедкнига, 2003.-740 с.
7. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид.–Харків: РІРЕГ, 2001.-556с.
8. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид. Доповнення 1–Харків: РІРЕГ, 2004.-494с.
9. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид. Доповнення 2–Харків: РІРЕГ, 2008.
- 10.Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».–1-е вид. Доповнення 3–Харків: РІРЕГ, 2009
- 11.Прокопенко Т.С., Проценко Р.О. Фармацевтична хімія: Навч. посіб. Для студ. вищ. фармац.навч. закладів.–Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2002.–144 с.
- 12.Фармацевтичний аналіз /П.О. Безуглий та інші-Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2001 р.

13. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
14. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.

**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>