

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.

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. Предмет, задачі та історія розвитку фармацевтичної хімії.
2. Система оцінки якості лікарських засобів.
3. Випробування на чистоту і припустимі межі домішок.
4. Джерела і причини забруднення лікарських засобів.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

1. Предмет, задачі та історія розвитку фармацевтичної хімії.

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.

Задачі, що стоять перед фармацевтичною хімією, вирішуються за допомогою фізичних, хімічних і фізико-хімічних методів, що використовуються як для синтезу, так і для аналізу лікарських засобів.

Фармацевтична хімія - наука прикладна, що базується на теорії і законах таких хімічних наук, як неорганічна, органічна, аналітична, фізична, колоїдна хімія. У тісному зв'язку з неорганічною й органічною хімією фармацевтична хімія займається дослідженням способів синтезу лікарських засобів.

Оскільки їхня дія на організм залежить як від хімічної структури, так і від фізико-хімічних властивостей, фармацевтична хімія використовує закони фізичної хімії.

При розробці способів контролю якості лікарських засобів і лікарських форм у фармацевтичній хімії застосовують методи аналітичної хімії. Однак 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 XIX ст. За кордоном фармацевтична хімія. стала самостійним напрямком на межі XIX і XX ст. Історію розвитку фармацевтичної хімії можна поділити на 3 епохи: емпіричну, *Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 4*

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

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 5

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 Фармакопеєю, 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

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс,
фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 6*

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

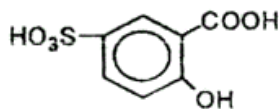
продуктів, небезпечних для організму. Таким чином, умови збереження можуть з'явитися причиною недоброякісності лікарських засобів.

✓ 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 NH_4SCN 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 навальнo-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: Фізико-хімічні методи аналізу в ідентифікації 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 інструментальними (фізичними та фізико-хімічними) методами аналізу.

Основні поняття: фармацевтична хімія, якісний аналіз, кількісний аналіз, Державна Фармакопея України, фізико-хімічні методи аналізу, домішки, експрес-аналіз, хімічний метод аналізу, фізичний метод аналізу, фізико-хімічний метод аналізу, мікроаналіз, мікроаналіз, напівмікроаналіз, ультрамікроаналіз.

План і організаційна структура лекції:

1. Фізико-хімічні методи кількісного аналізу.
2. Методи молекулярно-абсорбційного аналізу.
3. Методи, основані на явищі поляризації молекул під дією світлового випромінювання.
4. Види люмінесцентного аналізу. Кількісний та якісний аналіз.
5. Екстракційно-люмінесцентний кількісний аналіз.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

1. Фізико-хімічні методи кількісного аналізу.

До найбільш розповсюджених фізико-хімічних методів відносяться оптичні.

Оптичні методи засновані на вимірі оптичних властивостей розчинів:

- ✓ поляриметричні – вимір кута обертання площини поляризації в розчині речовини;
- ✓ рефрактометричні – вимір кута переломлення світла в розчині;
- ✓ фотометричні – вимір пучка світла, що пройшов через розчин;
- ✓ спектрофотометричні – вимір інтенсивності пучка світла визначеної довжини хвилі, що пройшов через розчин.

Оптичні методи аналізу класифікують на:

- I. Абсорбційні методи: основані на вимірюванні поглинання речовиною світлового випромінювання:
 - 1) колориметрія;
 - 2) фотоколориметрія;
 - 3) спектрофотометрія.
- II. Емісійні методи: засновані на вимірюванні інтенсивності світла, що випромінюється речовиною:
 - 1) емісійний спектральний аналіз;
 - 2) полум'яна фотометрія.
- III. Методи, засновані на вимірюванні інтенсивності світла після взаємодії його зі суспендованими частками в розчині (емульсії, суспензії):
 - 1) флуориметрія;
 - 2) турбідиметрія;
 - 3) нефелометрія.
- IV. Методи, засновані на явищі поляризації молекул під дією світлового випромінювання:
 - 1) рефрактометрія;
 - 2) поляриметрія.

2. Методи молекулярно-абсорбційного аналізу.

Аналіз оснований на вимірюванні поглинання електромагнітного випромінювання молекулами або іонами у видимій, УФ- або ІК-області спектру:

- 1) колориметрія – метод оснований на візуальному порівнянні інтенсивності забарвлення розчинів різних концентрацій.

Світло немонохроматичне.

Не підлягають закону світлопоглинання.

Спектральна область: 400-700 нм. Точність вимірювань $\pm 5-10\%$. Для вимірювання використовують колориметричні пробірки;

- 2) фотоколориметрія – метод оснований на вимірюванні ступеню поглинання немонохроматичного або частково монохроматичного

випромінювання речовиною, що визначається, у видимій області спектру.

Підлягає закону світлопоглинання.

Спектральна область: 300-700 нм. Прилад – фотоелектроколориметр.

Точність вимірювань $\pm 3\%$;

- 3) спектроскопія у видимій, УФ- і ІК-області спектру – методи основані на вимірюванні поглинання речовиною монохроматичного випромінювання у видимій (360-760 нм), УФ- (180-360 нм) і ІК-області (760-1100 нм) спектру. Оптична густина розчинів підлягає закону світлопоглинання:

- спектральна область – 180-760 нм. Прилад – УФ-спектрофотометр.

Точність вимірювань $\pm 2\%$;

- спектральна область – 7-1100 нм. Прилад – ІК-спектрофотометр.

Точність вимірювань $\pm 2\%$.

3. Методи, основані на явищі поляризації молекул під дією світлового випромінювання.

- 1) рефрактометрія: метод оснований на вимірюванні відносного показника відбиття світла (n) дослідною речовиною:

$$n = \frac{V_1}{V_2} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta},$$

де: n – відношення швидкості розповсюдження світла у повітрі (V_1), або синусу кута падіння ($\sin \alpha$) до швидкості світла у аналізованому розчині (V_2) або синусу кута відбиття ($\sin \beta$) в аналізованому розчині.

Прийнято наводити значення n при визначених умовах: $t^\circ = 20^\circ\text{C}$; $\lambda = 589,3$ нм (жовта лінія натрію).

Прилад для вимірювання – рефрактометр.

Точність вимірювання $\pm 2 \cdot 10^{-4}$.

При цьому показник відбиття позначають .

2) поляриметрия: метод оснований на вимірюванні кута обертання плоскості поляризації (α) поляризованого променя світла, що пройшов через оптично активне середовище:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C},$$

де: - величина питомого обертання (const);

α – виміряний кут обертання в градусах;

l – товщина шару, в дм;

C – концентрація розчину, в г/100 мл.

α залежить від:

- природи розчинника;
- концентрації оптично активної речовини (C);
- товщини шару оптично активної речовини (l).

Умови: $t^\circ = 20^\circ\text{C}$; $\lambda = 589,3$ нм.

Прилад для вимірювання α – поляриметр.

Точність вимірювання $\pm 0,02^\circ$.

4. Види люмінесцентного аналізу. Кількісний та якісний аналіз.

Кількісний люмінесцентний аналіз базується на лінійній залежності між інтенсивністю люмінесценції і концентрацією люмінесцентної речовини $I = KC$.

Варто відмітити, що лінійна залежність спостерігається лише при малих концентраціях моль/л, тобто люмінесцентний метод аналізу використовують для визначення мікрокількостей речовин.

Для визначення концентрації речовини використовують метод калібрувального графіку, який будують в координатах $I - C$.

Значне застосування в аналітичній практиці в даний час має хемі-люмінесцентний метод аналізу, який базується на виділенні світла при перебігу хімічних реакцій. Як хемілюмінесцентний індикатор (лю-мінофор) найчастіше використовують гідрозид-3-амівофталевої кислоти, який за свою яскраву хемілюмінесценцію був названий люмінолом. При окисненні

досліджувану поверхню люмінесціююче мінеральне масло при наявності суцільної тріщини просочується наскрізь на незмазану поверхню деталі. Люмінесціююча рідина залишається в дрібних тріщинах після того, як вона знята з поверхні деталі. Місця дефектів звичайно виділяються на темному фоні за їх яскравою люмінесценцією.

Різновидом якісного люмінесцентного аналізу являється сортовий аналіз, який дозволяє виявити невидимі при звичайному освітленні відмінності в досліджуваному об'єкті та використовується для виявлення сортності та якості скла, насіння, сільськогосподарської продукції, для виявлення мінералів у гірських породах, поверхневих та наскрізних дефектів, виявлення підробок в криміналістиці.

Флуоресцентний аналіз заснований на утворенні люмінесціюючі комплексних сполук елементів із органічними речовинами, наприклад похідними флавона, такими як морин, кверцетин, похідними тригідроксифлуорона, та гідроксиантрахінона, 8-оксихвнolíна, родамінами, тощо. Даний метод мало селективний, більшість реагентів являються груповими реагентами, тільки люмогалліон є специфічним для виявлення Галлію та люмомагnezон – для виявлення магнію для збільшення селективності використовують екстракційно-флуоресцентний аналіз – попереднє розділення аналізованої суміші методом екстракції а також осадження розчинів та охолодження розчинів до температур рідкого азоту та гелію. В останньому випадку може виникнути і фосфоресценція.

Фосфоресцентний аналіз – це метод аналізу, який володіє високою селективністю, оскільки лише деякі катіони утворюють із органічними реагентами фосфоресціюючі комплекси, самі ж реагенти не фосфоресціюють. Для реєстрації спектрів та інтенсивності фосфоресценції використовують фосфороскоп, при цьому флуоресценція не реєструється.

Хемілюмінесцентний аналіз заснований на світінні, що виникає в результаті окисно-відновних реакцій органічних речовин (люмінола, люцігеніну) із катіонами перехідних металів - . Концентрацію металів

визначають по зміні інтенсивності випромінювання. Границя виявлення металів складає.

Люмінесцентний аналіз органічних сполук утруднений, оскільки їх спектри люмінесценції, як правило, не специфічні. Однак запропоновані методи кількісного виявлення порфіринів, вітамінів, антибіотиків та хлорофілу в розчинах. При використанні лазерів границя виявлення цих речовин складає. Ароматичні сполуки в заморожених розчинах вуглеводнів при температурі 77 К дають характерні для кожної сполуки спектри люмінесценції (ефект Польського). Тому даний метод використовують для виявлення та кількісного визначення поліциклічних ароматичних сполук в екстрактах рослин ґрунтів, продуктів харчування. Границя виявлення складає.

Перевагою люмінесцентного хімічного аналізу в порівнянні з іншими фізико-хімічними методами є його висока чутливість. За допомогою люмінесцентного аналізу можна визначити до мільйонної долі проценту речовини.

5. Екстракційно-люмінесцентний кількісний аналіз.

Екстракційно-люмінесцентний кількісний аналіз використовують у аналізі речовин, які містять домішки, які заважають визначенню.

Дослідна речовина екстрагує органічним розчином і визначають описаним вище засобом.

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 фізичних методів аналізу.
2. Оптичні методи аналізу, їх класифікація.
3. Молекулярно-абсорбційна спектроскопія.

4. Рефрактометрія. Оптичні методи аналізу.
5. Люмінесцентний аналіз.

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>

Лекція № 3

Тема: Методи ідентифікації 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 в залежності від поставлених завдань включає різні аспекти контролю якості ліків.
2. Критерії фармацевтичного аналізу.
3. Методи ідентифікації лікарських речовин.
4. Фізико-хімічні методи визначення автентичності.
5. Хімічні методи встановлення автентичності.

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 ХІ вид. (Вип.2) с.15. Для проведення випробування лікарських засобів на відповідність вимогам нормативно-технічної документації проводять багатоступінчастий відбір проб (вбірок). При багатостадійному відборі пробу (вбірку) 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 і т.д.);
- 2) ступінь: відбір пакувальних одиниць, що знаходяться в пакувальній тарі (коробок, флаконів, банок і т.д.);
- 3) ступінь: відбір продукції в первинній упаковці (ампул, флаконів, контурних упаковок і т.д.).

Для розрахунку відбору кількості продукції на кожному ступені використовують формулу:

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

де n - кількість пакувальних одиниць даної щаблі.

2. Критерії фармацевтичного аналізу.

Для різних цілей аналізу мають значення такі критерії як вибіркковість аналізу, чутливість, точність, час виконання аналізу, кількість випробуваного речовини.

Вибірковість аналізу має суттєве значення при аналізі складних препаратів, що складаються з декількох діючих компонентів. В цьому випадку

дуже важлива вибірковість аналізу для кількісного визначення кожного з речовин.

Вимоги до точності і чутливості залежать від об'єкта і мети дослідження. При випробуванні чистоти або домішок використовують високочутливі методи. Для постадийного контролю виробництва важливий фактор часу, що витрачається на аналіз.

Важливим параметром методу аналізу є межа чутливості методу. Ця межа означає найменше зміст, при якому можна достовірно виявити дана речовина. Найменш чутливими є хімічні методи аналізу та якісні реакції. Найчутливіші ферментні і біологічні методи, що дозволяють виявляти поодинокі макромолекули речовин. З реально застосовуваних найбільш чутливими є радіохімічний, каталітичний і флуоресцентний методи, що дозволяють визначати до 10⁻⁹%; чутливість спектрофотометричних методів 10⁻³-10⁻⁶%; потенціометричних 10⁻²%.

Термін «точність аналізу» включає одночасно два поняття:

- ✓ відтворюваність і правильність отриманих результатів.
- ✓ відтворюваність -характеризує розсіювання результатів аналізу в порівнянні із середнім значенням.
- ✓ правильність -відображає різницю між дійсним і знайденим вмістом речовини.

Точність аналізу залежить від якості приладів, досвідченості аналітика і т.д. Точність аналізу не може бути вище, ніж точність найменш точного вимірювання. Це означає, що якщо при титруванні точність становить $\pm 0,2$ мл плюс помилка від натекання теж $\pm 0,2$ мл, тобто сумарно $\pm 0,4$ мл то при витрачанні 20 мл титранту помилка становить 0,2%. При зменшенні навішування і кількості титранту точність зменшується. Таким чином титриметрический аналіз дозволяє виконувати визначення з відносною похибкою $\pm (0,2-0,3)\%$. Кожен з методів має свою точність. При аналізі важливо мати уявлення про наступні поняттях:

Грубі помилки - є прорахунком спостерігача або порушення методики аналізу. Такі результати відкидаються як недостовірні.

Систематичні помилки - відображають правильність результатів аналізу. Вони спотворюють результати вимірювань, як правило, в одну сторону на деякий постійне значення. Систематичні помилки можна частково усунути введенням поправок, калібруванням приладу і т.д.

Випадкові помилки - відображають відтворюваність результатів аналізу. Вони викликаються неконтрольованими змінними. Середнє арифметичні випадкових помилок прагне до нуля. Тому для розрахунків необхідно використовувати не результати одиничних вимірювань, а середнє з декількох паралельних визначень.

Абсолютна помилка - є різниця між отриманим результатом і справжнім значенням. Ця помилка виражається в тих же одиницях, що і визначається величина.

Відносна помилка визначення дорівнює відношенню абсолютної помилки до істинного значення визначається величини. Висловлюють її зазвичай у відсотках або частках.

Значення відносних помилок знаходяться в залежності від того яким методом виконують аналіз і що з себе представляє аналізоване речовина - індивідуальна речовина і суміш багатьох компонентів.

Відносна помилка при дослідженнях індивідуальних речовин спектрофотометричним методом становить 2-3%, ІЧ-спектрофотометрі - 5-12%; рідинної хроматографією 3-4%; Потенціометр 0,3-1%. Поєднані методи як правило знижують точність аналізу. Найменш точними є біологічні методи - їх відносна помилка досягає 50%.

3. Методи ідентифікації лікарських речовин.

Найважливішим показником при випробуванні лікарських речовин є їх ідентифікація або як це прийнято в фармакопейних статтях справжність. Для визначення автентичності лікарських речовин використовують численні методи. Всі основні і загальні описані в ДФУ. Історично основний упор

робився на хімічні, в т.ч. якісні кольорові реакції, що характеризують наявність певних іонів або функціональних груп у органічних сполук, одночасно з цим широко використовувалися і фізичні методи. У сучасних фармакопеях упор робиться на фізико-хімічні методи.

Зупинимося на основних фізичних методах.

Досить стабільною константою, що характеризує речовину, його чистоту і справжність є температура плавлення. Цей показник широко використовується для стандартизації субстанцій лікарських речовин. Детально методи визначення температури плавлення описані в ДФУ, самостійно ви змогли випробувати його на лабораторних заняттях. Чисте речовина має постійну температуру плавлення, проте при додаванні в нього домішок температура плавлення як правило знижується дуже істотно. Такий ефект називають пробою змішання і саме проба змішання дозволяє встановлювати справжність препарату при наявності стандартного зразка або явною проби. Бувають, правда і виключення, так рацемічну сульфокамфорная кислота плавиться при більш високій температурі, а різні кристалічні форми індометацину відрізняються температурою плавлення. Тобто для деяких препаратів використовують такий показник як температура затвердіння. Іншим показником, що характеризується щим речовина є температура кипіння або температурні межі перегонки. Цим показником характеризують рідкі речовини, наприклад, спирт етиловий. Температура кипіння менш типова показник, він сильно залежить від тиску атмосфери, можливості освіти сумішей або азеотроп і застосовується досить рідко.

Серед інших фізичних методів слід зазначити визначення щільності, в'язкості. Стандартні методики аналізу описані в ДФУ. Методом, що характеризує справжність препарату є також визначення розчинності його в різних розчинниках. Цей метод характеризується як властивість, яке може служити орієнтовною характеристикою випробуваного препарату. Поряд з температурою плавлення розчинність речовини є одним з параметрів, за яким встановлюють справжність і чистоту практично всіх лікарських речовин. У

фармакопеї встановлена орієнтовна градація речовин по розчинності від дуже легко розчинний до практично не розчинний. При цьому розчинився вважається речовина, в розчині якого в світлі не спостерігається частинок речовини

4. Фізико-хімічні методи визначення автентичності.

Найбільш інформативними з точки зору визначення автентичності речовин є фізико-хімічні методи, засновані на властивостях молекул речовин спільно з будь-якими фізичними факторами. До фізико-хімічних методів слід віднести:

1) Спектральні методи:

УФ-спектроскопія

Спектроскопія у видимому світлі, ІК-спектроскопія, Флуоресцентна спектроскопія, Атомно-абсорбційна спектроскопія, Рентгенівські методи аналізу, Ядерний магнітний резонанс, Рентгеноструктурний аналіз.

2) Сорбційні методи аналізу:

Тонкошарова хроматографія, Газорідинна хроматографія, Високоєфективна рідинна хроматографія, Електрофорез, Іонофорез, Гель-хроматографія.

3) Массові методи аналізу:

Мас-спектрометрія, Хроматомасспектрометрія.

4) Електрохімічні методи аналізу:

Полярографія, Електронний парамагнітний резонанс.

5) Використання стандартних зразків

Розглянемо коротко застосовні в фармації з методів аналізу. Детально всі ці методи аналізу вам будуть прочитані в кінці грудня професором Мягких В.І. Для визначення автентичності лікарських речовин використовують деякі спектральні методи. Найбільш достовірним є використання низькочастотної області ІК спектроскопії, де смуги поглинання найбільш достовірно відображають дану речовину. Ще цю область називаю область відбитків пальців. Як правило, для підтвердження автентичності використовують порівняння ІК-спектрів, знятих в стандартних умовах стандартного зразка і

випробуваного зразка. Збіг всіх смуг поглинання підтверджує справжність препарату. Використання УФ і видимої спектроскопії менш достовірно, тому що характер спектра не є індивідуальним і відображає тільки певний хромофор в структурі органічної сполуки. Атомно-абсорбційна спектроскопія і рентгенівська спектроскопія використовуються для аналізу неорганічних сполук, для ідентифікації хімічних елементів. Ядерний магнітний резонанс дозволяє встановлювати структуру органічних сполук і є достовірним методом підтвердження автентичності, проте в силу складності приладів і дорожнечі використовується дуже рідко і, як правило, тільки в дослідницьких цілях. Флуоресцентна спектроскопія застосовується тільки для певного класу речовин, флуоресціюючих під дією УФ випромінювання. При цьому спектр флуоресценції і спектр збудження флуоресценції досить індивідуальні, але сильно залежать від середовища, в якій розчинено дана речовина. Цей метод частіше використовують для кількісного визначення, особливо малих кількостей, оскільки він є одним з найбільш чутливих.

Рентгеноструктурний аналіз є найбільш достовірним методом підтвердження структури речовини, він дозволяє встановити точну хімічну структуру речовини, проте для поточного аналізу автентичності просто не придатний і використовується виключно в наукових цілях.

Сорбційні методи аналізу знайшли дуже широке застосування у фармацевтичному аналізі. Вони використовуються для визначення автентичності, наявності домішок та кількісного визначення. Детально про ці методи і використовуваної апаратурі вам буде прочитана лекція професором В.І.Мягких - регіональним представником фірми Шімадзу - одного з головних виробників хроматографічного обладнання. Ці методи засновані на принципі сорбції-десорбції речовин на певних носіях в потоці носія. Залежно від носія і сорбенту поділяють на тонкошарову хроматографію, рідинну колоночну (аналітичну та препаративну, в тому числі ВЕРХ), газорідинної хроматографії, гель фільтрацію, іонофорез. Два останніх методи застосовуються для аналізу складних білкових об'єктів. Істотним недоліком методів є їх відносність, тобто

хроматографія може характеризувати речовина і його кількість тільки при порівнянні зі стандартним речовиною. Однак слід зазначити як істотне гідність - висока вірогідність методу і точність, тому що в хроматографії будь-яка суміш повинна розділитися на індивідуальні речовини і результатом аналізу є саме індивідуальна речовина.

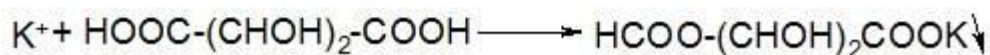
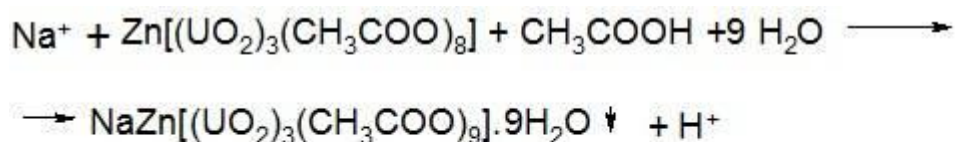
Мас-спектрометричні та електрохімічні методи використовують для підтвердження автентичності рідко.

Особливе місце займають методи визначення автентичності в порівнянні зі стандартним зразком. Цей метод використовують досить широко в зарубіжних фармакопях для визначення автентичності складних макромолекул, складних антибіотиків, деяких вітамінів, і інших речовин, що містять особливо хіральні атоми вуглецю, оскільки визначити справжність оптично активної речовини іншими методами складно або зовсім неможливо. Стандартний зразок повинен розробляти і випускатися на підставі розробленої та затвердженої фармакопейної статті.

5. Хімічні методи встановлення автентичності.

Встановлення дійсності лікарських речовин хімічними методами використовується головним чином для неорганічних лікарських речовин, тому що інших методів найчастіше немає або вони вимагають складної і дорогої апаратури. Як вже говорилося неорганічні елементи легко ідентифікуються методами атомно-абсорбційної або рентгенівської спектроскопії. У наших фармакопейних статей зазвичай використовуються хімічні методи встановлення автентичності. Ці методи прийнято ділити на наступні:

Реакції осадження аніонів та катіонів. Типовими прикладами є реакції осадження іонів натрію і калію з (цінкуранілацетатом і винною кислотою) відповідно:



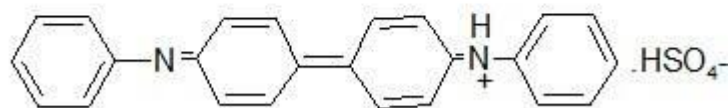
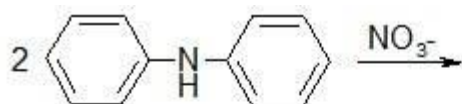
Таких реакцій використовується велика кількість і вони будуть детально обговорюватися в спеціальному розділі фармацевтичної хімії в частині неорганічних речовин.

Окислювально-відновні реакції.

Окислювально-відновні реакції використовують для відновлення металів з оксидів. Наприклад срібла з його окису формаліну (реакція срібного дзеркала):

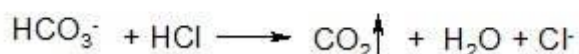
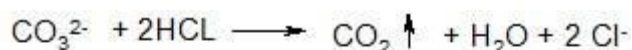


реакція окислення дифеніламіна лежить в основі випробувань справжності нітратів і нітритів:



Реакції нейтралізації і розкладання аніонів.

Карбонати і гідрокарбонати під дією мінеральних кислот утворюють вугільну кислоту, яка розкладається до двоокису вуглецю:



Аналогічно розкладаються нітрити, тиосульфати, амонієві солі.

Зміни забарвлення безбарвного полум'я. Солі натрію забарвлюють полум'я в жовтий колір, міді зелений, калію в фіолетовий, кальцію в цегляно-червоний. Саме цей принцип використаний в атомно-абсорбційній спектроскопії.

Розкладання речовин при піролізі. Метод використовують для препаратів йоду, миш'яку, ртуті. З використовуваних в даний час найбільш характерна реакція основного нітрату вісмуту, який при нагріванні розкладається з утворенням оксидів азоту:

Ідентифікація елементоорганічних лікарських речовин.

Якісний елементний аналіз використовують для ідентифікації сполук, що містять в органічній молекулі миш'як, сірку, вісмут, ртуть, фосфор, галогени. Оскільки атоми цих елементів не іонізовані для їх ідентифікації використовують попередню мінералізацію, або піролізу, або знову-таки піролизом з сірчаною кислотою. Сірку визначають по сірководню реакцією з нітропрусидом калію або солей свинцю. Йод також визначають піролизом по виділенню елементарного йоду. З усіх цих реакцій інтерес представляє ідентифікація миш'яку, не стільки як лікарського препарату - вони практично не використовуються, а як метод контролю домішок, але про це пізніше.

Випробування автентичності органічних лікарських речовин.

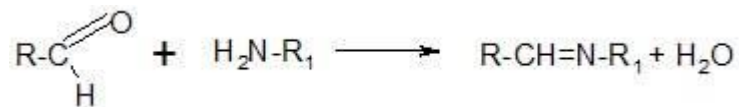
Хімічні реакції, використовувані для випробувань справжності органічних лікарських речовин, можна розділити на три основні групи:

- 1) Загальні хімічні реакції органічних сполук;
- 2) Реакції освіти солей і комплексних сполук;
- 3) Реакції використовувані для ідентифікації органічних підстав і їх солей.

Всі ці реакції в кінцевому підсумку засновані на принципах функціонального аналізу, тобто реакційно-здатного центру молекули, який вступаючи в реакцію дає відповідну відповідь. Найчастіше це зміна будь-яких властивостей речовини: кольору, розчинності, агрегатного стану і т.д.

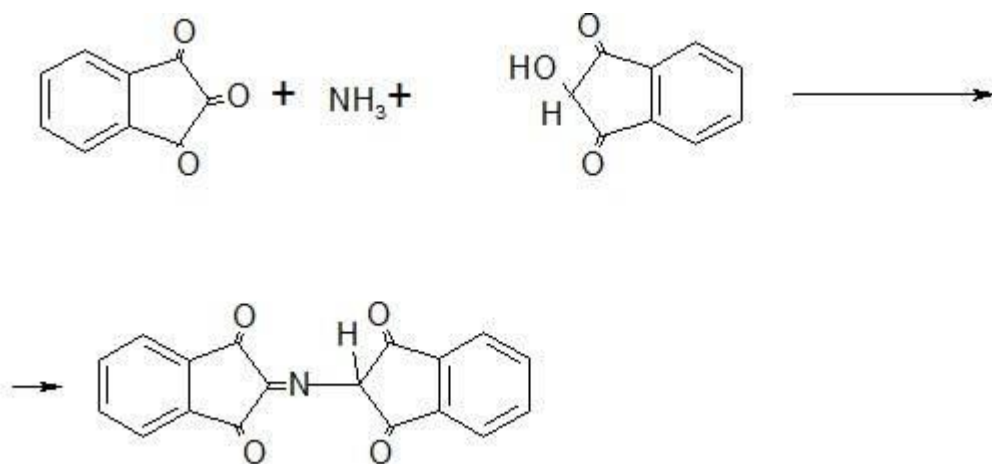
Розглянемо деякі приклади використання хімічних реакцій для ідентифікації лікарських речовин.

- 1) **Реакції нітрування та нітрозірованія.** Використовуються досить рідко, наприклад, для ідентифікації фенобарбіталу, фенацетину, дикаїну, правда препарати ці майже не використовуються в медичній практиці.
- 2) **Реакції діазотування і азосполучення.** Ці реакції використовують для відкривання первинних амінів. Діазотированного амін поєднується з бета-нафтолом, даючи характерне червоне або оранжеве забарвлення.
- 3) **Реакції галогенування.** Використовують для відкриття аліфатичних подвійних зв'язків - при додаванні бромної води йде приєднання броду за подвійним зв'язком і розчин знебарвлюється. Характерна реакція аніліну і фенолу - при їх обробці бромної водою утворюється трібромпроізвиодное, що випадає в осад.
- 4) **Реакції конденсації карбонільних сполук.** Реакція полягає в конденсації альдегідів і кетонів з первинними амінами, гідроксиламіном, гидразинами і семікарбазідом:



Утворені азометинів (або шіффово підстави) мають характерний жовтий колір. Реакцію використовують для ідентифікації, наприклад сульфоніламідів. Як альдегиду використовують 4-диметиламінобензальдегідом.

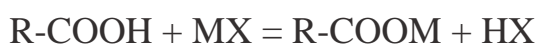
- 5) **Реакції окислювальної конденсації.** Процес окислювального розщеплення і освіти азометинових барвника лежить в основі Нінгідрінова реакції. Цю реакцію широко використовують для відкриття і фотоколориметричного визначення α - і β -амінокислот, в присутності яких з'являється інтенсивна темно-синє забарвлення. Вона обумовлена утворенням замещеной солі дикетогідрінділідендікетогідраміна - продукту конденсації надлишку нингідріна і відновленого нингідріна з аміаком, що виділився при окисленні випробуваної амінокислоти:



Для відкриття фенолів використовують реакцію утворення триарилметановою барвників. Так феноли взаємодіючи з формальдегідом утворюють барвники. До аналогічних реакцій можна віднести взаємодію резорцина на фталевий ангідрид призводить до утворення флуоресцентного барвника - флуоресцеїну.

Використовуються також і багато інших реакції.

Особливий інтерес представляють реакції з утворенням солей і комплексів. Неорганічні солі заліза (III), міді (II), срібла, кобальту, ртуті (II) та інші для випробування справжності органічних сполук: карбонових кислот, в тому числі амінокислот, похідних барбітурової кислоти, фенолів, сульфоніламідів, деяких алкалоїдів. Освіта солей і комплексних сполук відбувається за загальною схемою:



Аналогічно протікає комплексообразование амінів:



Одним з найбільш поширених реактивів в фармацевтичному аналізі є розчин хлориду заліза (III). Взаємодії з фенолами він утворює забарвлений розчин феноксид, вони пофарбовані в синій чи фіолетовий колір. Така реакція використовується для відкриття фенолу або резорцину. Однак мета-заміщені феноли не утворюють забарвлених сполук (тимол).

Солі міді утворюють комплексні сполуки з сульфонілами, солі кобальту з барбітуратами. Багато ці реакції використовують і для кількісного визначення.

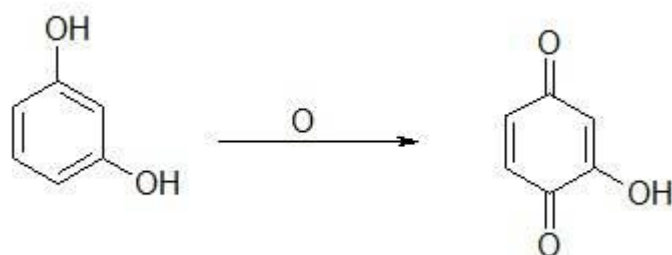
Загальні вимоги до випробувань на чистоту.

Іншим не менш важливим показником якості лікарського засобу є чистота. Всі лікарські препарати, незалежно від способу їх отримання відчують на чистоту. При цьому встановлюється вміст домішок в препараті. Умовно можна розділити домішки на дві групи: перша, домішки, які надають фармакологічна дія на організм; друга, домішки, які вказують на ступінь очищення речовини. Останні не впливають на якість препарату, але в більших кількостях знижують його дозу і відповідно зменшують активність препарату. Тому все фармакопеї встановлюють певні межі цих домішок в лікарських препаратах. Таким чином, основний критерій доброякісності препарату - відсутність домішок, що неможливо за своєю природою. Поняття відсутність домішок пов'язане з межею виявлення тих чи інших методів.

Фізичні та хімічні властивості речовин і їх розчинів дають орієнтоване уявлення про наявність домішок в лікарських препаратах і регламентують їх придатність для використання. Тому, щоб оцінити доброякісність, поряд з встановленням достовірності та визначенням кількісного вмісту, проводять цілий ряд фізичних і хімічних випробувань, що підтверджують ступінь його чистоти:

Прозорість і ступінь каламутності проводиться шляхом порівняння з еталоном каламутності, а прозорість визначається шляхом порівняння з розчинником.

Кольоровість. Зміна ступеня кольоровості може бути обумовлено: а) наявністю сторонньої пофарбованої домішки; б) хімічним зміною самого речовини (окислення, взаємодія з $Me + 3$ і $+2$ або інші хімічні процеси, що протікають з утворенням забарвлених продуктів. Наприклад:



Резорцин жовтіє при зберіганні за рахунок окислення під дією кисню повітря з утворенням хинонов. При наявності, наприклад, солей заліза саліцилова кислота набуває фіолетового кольору внаслідок утворення саліцилатів заліза.

Оцінка кольоровості проводиться за результатами порівняння основного досвіду з еталонами кольоровості, а безбарвність визначають шляхом порівняння з розчинником.

Дуже часто використовують для виявлення домішок органічних речовин випробування, засноване на їх взаємодії з концентрованою сірчаною кислотою, яка при цьому може виступати в ролі окислювача або дегідратуруючого кошти. В результаті таких реакцій утворюються забарвлені продукти, Інтенсивність отриманої забарвлення не повинна перевищувати відповідного еталона кольоровості.

Визначення ступеня білизни порошкоподібних лікарських засобів-фізичний метод. Ступінь білизни (відтінку) твердих лікарських речовин можна оцінювати різними інструментальними методами на основі спектральної характеристики світла відбитого від зразка. Для цього застосовують коефіцієнти відображення при освітленні зразка білим світлом, отриманим від спеціального джерела, зі спектральним розподілом або пропущеним через світлофільтри (з мах пропускання 614 нм (червоний) або 439 нм (синій)). Можна також вимірювати коефіцієнт відбиття світла, пропущеного через зелений світлофільтр.

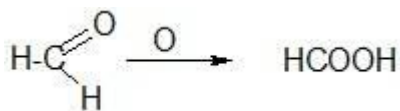
Більш точно оцінку білизни лікарських речовин можна здійснювати за допомогою спектрофотометрів відображення. Значення ступеня білизни і

ступеня яскравості є характеристиками якості білих і білих з відтінками лікарських речовин. Їх допустимі межі регламентуються в приватних статтях.

Визначення кислотності, лужності, рН.

Зміна цих показників обумовлено:

а) зміною хімічної структури самої лікарської речовини:



б) взаємодією препарату з тарою, наприклад, перевищення допустимих меж лужності в розчині новокаїну за рахунок вилуговування скла; в) поглинанням газоподібних продуктів (CO₂, NH₃) з атмосфери.

Визначення якості лікарських засобів за цими показниками здійснюється декількома способами:

а) по зміні забарвлення індикатора, наприклад, домішка мінеральних кислот в кислоті борної визначається по метиловому червоному, який не змінює свого забарвлення від дії слабкою борної кислоти, але рожевіє в разі наявності в ній домішок мінеральних кислот.

б) титриметричний метод - наприклад, для встановлення допустимого рівня вмісту йодоводородної кислоти, що утворюється при зберіганні 10% спиртового розчину I₂, проводять титрування лугом (не більше 0,3 мл 0,1 моль / л NaOH за обсягом титранту). (Розчин формальдегіду - титрують лугом у присутності фенолфталеїну).

У ряді випадків ГФ встановлює обсяг титранту для визначення кислотності або лужності.

Іноді проводять послідовне додавання двох титрованих розчинів: спочатку кислоти і потім лугу.

в) шляхом визначення значення величини рН - для ряду лікарських засобів (і обов'язково для всіх ін'єкційних розчинів) по НТД передбачається визначати величини рН.

Прийоми підготовки речовини при дослідженні кислотності, лужності, рН

1. Приготування розчину певної концентрації, зазначеної в НТД (для речовин, розчинних у воді)
2. Для нерозчинних у воді - готують суспензію певної концентрації і визначають кислотно-лужні властивості фільтрату.
3. Для рідких препаратів, що не змішуються з водою, проводять збовтування з водою, потім відділяють водний шар і визначають його кислотно-лужні властивості.
4. Для нерозчинних твердих і рідких речовин визначення можна проводити безпосередньо у суспензії (ZnO)



Значення рН орієнтовно (до 0,3 од) можна визначати за допомогою індикаторного паперу або універсального індикатора.

Колориметричний спосіб заснований на властивості індикаторів змінювати своє забарвлення при певних інтервалах значень рН середовища. Для виконання випробувань використовують буферні розчини з постійною концентрацією водневих іонів, що відрізняються один від одного на величину рН, що дорівнює 0,2. До серії таких розчинів і до випробуваному розчину додають однакову кількість (2-3 краплі) індикатора. За збігом забарвлення з одним з буферних розчинів судять про значення рН середовища випробуваного розчину.

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. Предмет, задачі фармацевтичної хімії.

2. Джерела і причини забруднення лікарських засобів.
3. Охарактеризувати загальні зауваження, які необхідно дотримувати при визначенні домішок у лікарських препаратах.
4. Привести реакції визначення хлоридів, сульфатів, іонів кальцію, алюмінію, амонію, заліза (II), цинку, миш'яку у лікарських препаратах заДФУ.

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:

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

Лекція № 4

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

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 41

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 титриметричними 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 (вбірок). При багатостадійному відборі пробу (вбірку) 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:

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

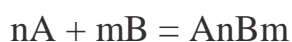
де n - кількість пакувальних одиниць даної щаблі.

2. Гравіметричний (ваговий) метод.

Метод використовують головним чином для неорганічних сполук, рідко для кількісного визначення деяких алкалоїдів в формі ПІКРАТ 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 -стехіометрические 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 титруванні 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 ($T \cdot V / A$) обчислюють за формулою:

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

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

Молярною масою еквівалента речовинипозначають 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-основної реакції або одному електрону в даній реакції окислення-відновлення.

Наприклад, при титруванні натрію карбонату титрованим розчином соляної кислоти з рівняння хімічної реакції слід, що $f_{\text{екв}}(\text{Na}_2\text{CO}_3) = 1/2$



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 титрувального розчину (титранта); T-титр титранту за який визначається речовини
a-маса визначається лікарського речовини, взята на аналіз (навішування), г; W- об'єм мірної колби, мл;
V_a - об'єм розчину, взятий для титрування (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 V₁ - об'єм титранту, взятого в надлишку, мл;

V₂ - обсяг титранту, витрачений на титрування надлишку першого титранту, мл;

K₁, K₂ - 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_0 - обсяг титранту, витрачений гна титрування в основному досвіді, мл;
 V_k - обсяг титранту, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл.

5. Кисотно-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:

- органічеських 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 етерифікацією або гідролізом. Та екоторие лікарські речовини, похідні спиртів або фенолів ацетилюють оцтовим ангідридом (утворюється складний ефір). Надлишок оцтового ангідриду перетворюється в оцтову кислоту і оттітровивають 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.

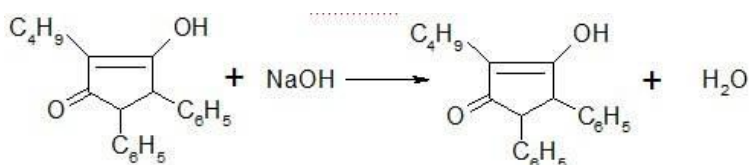
При титруванні 0.1 моль / л розчину сильної кислоти розчином луку і навпаки стрибок титрування становить близько 6 одиниць рН, при концентрації 0,01 моль / л - відповідно 3,4 одиниці рН; при 0,001 моль / л - 1,4 одиниці рН; при 0,0001 моль / л стрибок титрування відсутня.

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

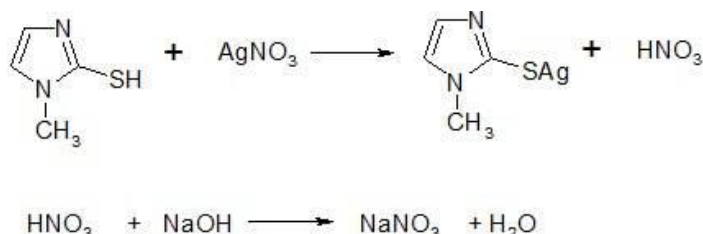
Індикатор фенолфталеїн. Титрант 0,1 М; 0,05 М; 0,02 М розчини гідроксиду натрію



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

мерказоліла

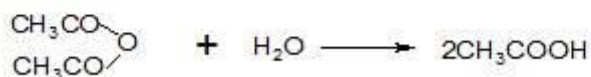
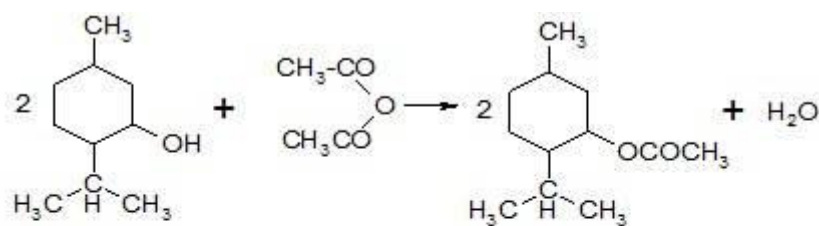
Індикатор бромтимоловий синій. Титрант 0.1м розчин гідроксиду натрію



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

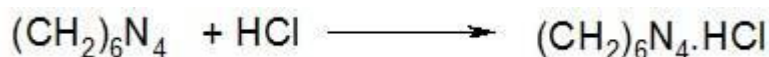
МЕНТОЛ

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



Ацидиметрії (пряме титрування)

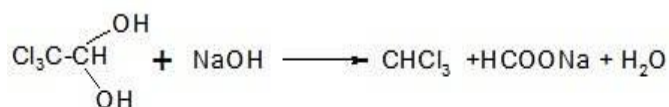
Гексаметілететрамін. Індикатор змішаний метиловий червоний і метиленовий сіній. Титрант 0,5 М розчин кислоти хлористоводневої



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

Ацидиметрія (зворотне титрування)

Хлоралгідрат. Індикатор фенолфталеїн. Титрант 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 все 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, 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:

Амфіпротонние -амфотерние, 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.

Протофільние або основні розчинники. Рідкий аміак, піридин, ДМФА та ін. Протофільние 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, дифеніламин), розчиненого крохмалю - при титруванні йодом, індикаторів необоротно втрачають забарвлення в надлишку окислювача (метиловий оранжевий), безіндикаторним методом в перманганатометрії і електрохімічним методом.

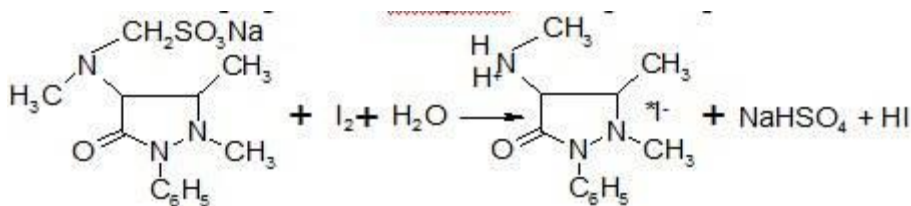
У фармацевтичній хімії використовуються наступні методи:

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

Перманганатометрія 6. Цериметрія 7. пряме титрування

АНАЛЬГІН

Індикатор крохмаль. Титрант 0.1 М розчин йоду

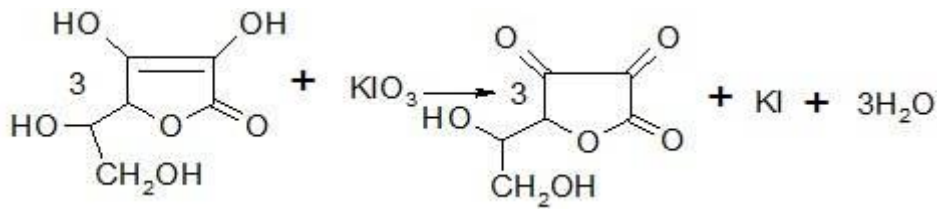


Йодатометрія

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 титруваторозчину 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.

Перманганатометрія. 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. Потенціометрически.

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 хромату срібла істотно вище. Чим хлориду, тому спочатку утворюється нерозчинний осад хлориду срібла.

Комплексонометричне титрування.

Метод комплексонометрического титрування заснований на реакції утворення внутрішньокмлексних з'єднань іонів металів зі спеціальними комплексообразующими реактивами, званими комплексонами.

Нітрітометрія. Метод кількісного визначення первинних ароматичних амінів. Заснований на реакції діазотірованія. точку кінця титрування в нітрітометрії 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 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 № 5

Тема: Експрес аналіз лікарських засобів. Сучасні тенденції в розвитку фармацевтичного аналізу.

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 сучасними тенденціями в розвитку фармацевтичного аналізу, концепцією побудови Державної Фармакопеї України.

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

План і організаційна структура лекції:

1. Внутрішньо аптечний контроль лікарських засобів.
2. Експрес-аналіз.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

1. Внутрішньоаптечний контроль лікарських засобів.

Контроль якості. Виготовлені в аптеках ЛЗ в даний час контролюються відповідно до вимог, регламентованими Державної Фармакопеї і діючими нормативними документами. Ці вимоги поширюються

на всі аптеки, включаючи гомеопатичні, незалежно від форм власності та відомчої належності. Виготовлення ЛЗ за індивідуальними прописами, у вигляді внутріаптечної заготовки, а також концентратів і напівфабрикатів вважається закінченим тільки після оцінки якості їх виготовлення і правильності оформлення.

Незалежно від джерела надходження лікарські засоби піддаються приймального контролю. Лікарські засоби, виготовлені в аптеках за індивідуальними рецептами або вимогами лікувальних установ, піддаються внутрішньо аптечна контролю: письмового, органолептичному і контролю при відпустці - обов'язково; опросному і фізичному - вибірково, а також хімічному контролю.

Провізор-аналітик зобов'язаний володіти всіма видами внутрішньо аптечного контролю. Вперше призначений на посаду, провізор-аналітик проходить обов'язкове стажування в територіальній контрольно-аналітичній лабораторії. Провізор-аналітик, призначений на посаду для виконання контролю якості гомеопатичних лікарських засобів, виготовлених в аптеці, проходить стажування на факультетах підвищення кваліфікації провізорів, що мають освітню ліцензію.

Для проведення хімічного контролю якості ЛЗ, які виготовляють в аптеці, виділяється спеціально обладнане робоче місце. На ньому розміщується типове обладнання, прилади і реактиви. Провізор-аналітик забезпечується нормативними документами та довідковою літературою.

Результати, отримані при контролі якості лікарських засобів, реєструються в журналах, які зберігаються в аптеці протягом року. Один раз на рік звіт про роботу з контролю якості ЛЗ, виготовлених в аптеці, направляється до територіальної контрольно-аналітичну лабораторію або центр контролю якості ЛЗ.

Розглянемо всі типи внутрішньо аптечного контролю більш докладно.

Приймальний контроль. Такий контроль проводиться з метою попередження надходження в аптеку неякісних лікарських

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 58

засобів. Приймальний контроль полягає в перевірці надходять ЛЗ на відповідність вимогам за показниками «Опис», «Упаковка», «Маркування»; в перевірці правильності оформлення розрахункових документів (рахунків), а також наявності сертифікатів якості (паспортів) виробника та інших документів, що підтверджують якість ЛЗ, відповідно до чинних наказів та інструкцій.

Контроль за показником «Опис» включає перевірку зовнішнього вигляду і запаху ЛЗ. У разі сумніву в якості ЛЗ зразки направляються до територіальної контрольно-аналітичну лабораторію.

При перевірці за показником «Упаковка» особлива увага звертається на її цілісність і відповідність фізико-хімічними властивостями ЛЗ.

При контролі за показником «Маркування» необхідно перевірити, чи є на етикетках назва підприємства-виготовлювача або підприємства, що здійснювало фасовку. Перевіряється також найменування ЛЗ, його маса (об'єм), концентрація або склад, номер серії, номер аналізу, термін придатності і дата фасування. Для серцевих глікозидів має бути зазначено кількість одиниць дії в 1 г лікарської рослинної сировини або в 1 мл рідкого ЛЗ.

На етикетках упаковки з ЛВ, призначеними для виготовлення ін'єкційних або інфузійних розчинів, відповідно до цього Договору «Придатний для ін'єкцій». Упаковки з отруйними і наркотичними ЛЗ повинні бути оформлені відповідно до вимог чинних наказів та інструкцій.

Письмовий контроль . При виготовленні ЛФ за рецептами і вимогам лікувальних закладів заповнюються паспорти письмового контролю. У паспорті повинні бути вказані; дата виготовлення, номер рецепта (номер лікарні, назва відділення), найменування взятих Л В і їх кількості, число доз, підписи виготовив, розфасовані і перевірів ЛФ. У разі виготовлення ЛФ практикантом ставиться підпис відповідальної за виробничу практику. Ведення паспортів письмового контролю, якщо ЛФ виготовляються і відпускаються однією і тією ж особою, також є обов'язковим. У цьому випадку паспорт заповнюється в процесі виготовлення ЛФ.

Всі розрахунки повинні проводитися до виготовлення ЛФ і записуватися на зворотному боці паспорта. Паспорт заповнюється негайно після виготовлення ЛФ по пам'яті на латинській мові відповідно до послідовності технологічних операцій. При заповненні паспорта на гомеопатичні ЛФ вказуються гомеопатичні назви послідовно взятих лікарських засобів.

У разі використання напівфабрикатів і концентратів в паспорті вказуються їх склад, концентрація, взятий обсяг або маса. При виготовленні порошків, супозиторіїв і пігулок вказується загальна маса, кількість і маса окремих доз. Загальна маса пігулок або супозиторіїв, концентрація і обсяг (або маса) ізотонуючих і стабілізуючого речовин, доданих в очні краплі, розчини для ін'єкцій і інфузій, повинні бути вказані не тільки в паспортах, а й на рецептах.

У паспорті слід вказувати формули розрахунку і використані при цьому коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини, коефіцієнти збільшення об'єму розчинів при розчиненні ЛВ, коефіцієнти заміщення при виготовленні супозиторіїв.

Паспорти письмового контролю зберігаються в аптеці протягом двох місяців.

Виготовлені ЛФ, рецепти та заповнені паспорти передаються на перевірку провізору, що виконує контрольні функції при виготовленні і відпуску ЛЗ - провізору-технологу. Контроль полягає в перевірці відповідності записів в паспорті письмового контролю пропису в рецепті, правильності проведених розрахунків. Якщо провізором-аналітиком проведений повний хімічний контроль якості ЛЗ, то на паспорті проставляються номер аналізу та підпис провізора-аналітика.

При виготовленні концентратів, напівфабрикатів, внутрішньо аптечної заготовки та фасування лікарських засобів всі записи проводяться в книгах обліку лабораторних і фасувальних робіт.

Опитувальний контроль. Цей вид контролю застосовується вибірково. Проводиться після виготовлення фармацевтом не більше п'яти лікарських форм.

При проведенні опитувального контролю провізор-технолог називає речовина, що входить в ЛФ першим, а в ЛФ складного складу вказує також його кількість. Після цього фармацевт називає всі взяті ЛВ і їх кількості. При використанні напівфабрикатів (концентратів) фармацевт називає також їх склад і концентрацію.

Органолептичний контроль. Перевірка ЛФ проводиться за наступними показниками: зовнішній вигляд («Опис»), запах, однорідність, відсутність механічних включень (в рідких ЛФ). На смак перевіряються вибірково ЛФ, призначені для дітей.

Однорідність порошків, гомеопатичних тритурацій, мазей, пігулок, супозиторіїв перевіряється до поділу маси на дози відповідно до вимог діючої ГФ. Перевірка здійснюється вибірково у кожного фармацевта протягом робочого дня з урахуванням видів ЛФ.

Результати органолептичного контролю реєструються в журналі за спеціальною формою.

Фізичний контроль. Фізичний контроль полягає в перевірці загальної маси або об'єму ЛФ, кількості і маси окремих доз (не менше трьох доз), що входять в дану ЛФ. При перевірці ЛФ контролюється також якість закупорювання.

При проведенні фізичного контролю перевірці піддаються: кожна серія фасовки та внутрішньо аптечної заготовки в кількості не менше трьох упаковок (в тому числі фасування промислової продукції і гомеопатичних ЛЗ);

ЛФ, виготовлені за індивідуальними рецептами (вимогами), вибірково протягом робочого дня з урахуванням усіх видів ЛФ, але не менше 3% від кількості ЛФ, виготовлених за день;

Кожна серія ЛФ, що вимагають стерилізації, після розфасовки до їх стерилізації в кількості не менше п'яти флаконів (пляшок);

Число гомеопатичних гранул в певній масі проби відповідно до вимог діючих нормативних документів.

Результати фізичного контролю реєструються в журналі за спеціальною формою.

Хімічний контроль. Хімічний контроль полягає в оцінці якості виготовлення ЛЗ за показниками «Справжність», «Випробування на чистоту і допустимі межі домішок» (якісний аналіз) та «Кількісне визначення» (кількісний аналіз) ЛВ, що входять до його складу.

Якісному аналізу піддаються обов'язково:

- вода очищена (необхідно щоквартально направляти в територіальну контрольню-аналітичну лабораторію для повного хімічного аналізу);
- вода для ін'єкцій щодня (з кожного балона, а при подачі води по трубопроводу на кожному робочому місці) на відсутність хлоридів, сульфатів і солей кальцію;
- вода, призначена для виготовлення стерильних розчинів, крім зазначених вище випробувань, повинна бути перевірена на відсутність відновлюють речовин, солей амонію і вуглекислого газу відповідно до вимог діючої ГФ.

Хімічному контролю піддаються всі ЛЗ, концентрати і напівфабрикати (в тому числі гомеопатичні настойки, розчини, розведення), що надходять з приміщень зберігання в асистентську кімнату.

Концентрати, напівфабрикати і рідкі ЛЗ в бюреточних установках і в штангласах з піпетками піддаються хімічному контролю в асистентській кімнаті при заповненні.

Вибірково якісний хімічний аналіз проводять для ЛФ, виготовлених за індивідуальними рецептами й вимогам лікувальних установ (у кожного фармацевта протягом робочого дня, але не менше 10% від загальної кількості виготовлених ЛФ). Перевірці повинні піддаватися різні види ЛФ. Особлива увага звертається на ЛФ:

- для дітей;

- застосовувані в очній практиці;
- містять наркотичні та отруйні речовини;
- гомеопатичні розведення четвертого десяткового розведення, що містять отруйні та сильнодіючі біологічно активні речовини або отруйні і сильнодіючі неорганічні і органічні сполуки.

Результати якісного аналізу реєструються в журналах за спеціальними формами.

Обов'язковому повному хімічному контролю (якісному і кількісному аналізу) піддаються всі розчини для ін'єкцій і інфузій до стерилізації, включаючи визначення величини рН, ізотонуючих і стабілізуючих речовин. У розчинів для ін'єкцій і інфузій після стерилізації перевіряють величину рН, ідентичність і кількісний вміст діючих речовин. Стабілізатори в цих розчинах після стерилізації перевіряються у випадках, передбачених чинними нормативними документами. Для проведення повного хімічного контролю після стерилізації відбирається один флакон розчину кожної серії. Контролю піддаються стерильні розчини для зовнішнього застосування (офтальмологічні розчини для зрошень, розчини для лікування опікових поверхонь і відкритих ран, для інтравагінального введення та ін.).

Контролю піддаються очні краплі і мазі, що містять наркотичні та отруйні речовини. Стабілізуючі речовини і речовини, що забезпечують фізіологічне значення осмотичного тиску (ізотонуючих речовини), в очних краплях визначаються до стерилізації.

Обов'язковому повному хімічному контролю піддаються всі лікарські форми для новонароджених дітей. При відсутності методик кількісного аналізу ЛФ для новонароджених дітей ці ЛЗ аналізують якісно.

Як виняток складні за складом ЛФ для новонароджених дітей, що не мають методик якісного і кількісного аналізу, виготовляють під наглядом провізора-аналітика або провізора-технолога.

Кількісному і якісному аналізу піддають розчини атропіну сульфату і соляної кислоти (для внутрішнього вживання), розчини срібра нітрату, все

концентрати, напівфабрикати, тритурації, в тому числі рідкі гомеопатичні розведення неорганічних і органічних ЛВ і їх тритурації до третього десяткового розведення. Як виняток виготовлення гомеопатичних ЛЗ, які не мають методик якісного і кількісного аналізу, проводиться під наглядом провізора-аналітика або провізора-технолога.

Повний хімічний контроль здійснюється для кожної серії внутріаптечної заготовки ЛЗ; стабілізаторів, які застосовуються при виготовленні розчинів для ін'єкцій; буферних розчинів, що використовуються при виготовленні очних крапель.

Обов'язковому хімічному контролю піддають спирт етиловий, визначаючи його концентрацію при розведенні в аптеці або при прийомі зі складу, а також в водно-спиртових гомеопатичних розчинах і краплях. Гомеопатичні гранули перевіряють на розпадаємость (кожна серія).

Вибірково якісному і кількісному аналізу (повний хімічний контроль) піддаються ЛФ, виготовлені в аптеці за індивідуальними рецептами або вимогами лікувальних установ в кількості не менше трьох при роботі в одну зміну з урахуванням всіх видів ЛФ. Особлива увага звертається на ЛФ для дітей; засоби, що застосовуються в очній практиці, а також містять наркотичні та отруйні речовини; розчини для лікувальних клізм.

Результати повного хімічного контролю реєструються в журналі за спеціальною формою.

Особливі вимоги до контролю якості стерильних розчинів. Виготовлення та контроль якості стерильних розчинів в аптеках здійснюється відповідно до вимог діючих ГФ, «Методичних вказівок по виготовленню стерильних розчинів в аптеках», діючих нормативних документів, наказів та інструкцій.

До стерильним розчинів аптечного виготовлення відносяться: розчини для ін'єкцій і інфузій, очні краплі, офтальмологічні розчини для зрошень, все розчини для новонароджених дітей, окремі розчини для зовнішнього застосування.

Виготовлення стерильних розчинів забороняється при відсутності даних про хімічну сумісність входять до них лікарських речовин, технології та режимі стерилізації, а також при відсутності методик аналізу для їх повного хімічного контролю.

Підготовка допоміжних, закупорювальних матеріалів, посуду, засобів малої механізації повинна здійснюватися відповідно до вимог діючих нормативних документів, наказів та інструкцій.

Вода очищена, вода для ін'єкцій, лікарські речовини і допоміжні матеріали, використовувані при виготовленні стерильних розчинів, повинні відповідати вимогам діючих ГФ та інших нормативних документів.

Категорично забороняється одночасне виготовлення на одному робочому місці декількох стерильних розчинів, що містять ЛВ з різними найменуваннями або одного найменування, але в різних концентраціях.

Стерилізацію розчинів необхідно проводити не пізніше, ніж через три години від початку виготовлення, під контролем фармацевта або провізора.

Мікробіологічний контроль розчинів на стерильність та випробування на пірогенність розчинів для ін'єкцій і інфузій проводиться відповідно до вимог діючої ГФ.

Стерильні розчини повинні зберігатися в умовах, що враховують фізико-хімічні властивості входять до них речовин, і не більше встановленого терміну придатності. Після закінчення термінів придатності стерильні розчини підлягають вилученню. Повторна стерилізація розчинів не допускається. Стерильні розчини вважаються забракованими при невідповідності вимогам нормативних документів за зовнішнім виглядом; величиною рН; справжності та кількісного вмісту входять речовин; присутності видимих механічних включень; при неприпустимих відхиленнях від номінального обсягу розчину; порушеннях фіксоване TM закупорювання; порушеннях діючих вимог до оформлення ЛЗ, призначених до відпустки.

Контроль при відпуску. Даному виду контролю піддаються всі виготовлені в аптеках Л С (в тому числі гомеопатичні).

При цьому перевіряється відповідність:

- упаковки ЛЗ фізико-хімічними властивостями вхідних в них ЛВ; зазначених в рецепті доз отруйних, наркотичних чи сильнодіючих ЛВ віком хворого;
- номери на рецепті номеру на етикетці;
- відповідність прізвища хворого на квитанції, на етикетці та рецепті або його копії;
- копій рецептів прописами рецептів; оформлення ЛЗ чинним вимогам.

Попереджувальні заходи внутрішнього аптечного контролю якості ЛЗ. При виготовленні ЛЗ в аптеці повинні строго дотримуватися санітарних норм і правил, протиепідемічний режим у відповідності з діючими нормативними документами, інструкціями і наказами.

Обов'язковою є також дотримання правил отримання, збору і зберігання води очищеної, води для ін'єкцій; своєчасна санітарна обробка трубопроводу; контроль за своєчасним вилученням стерильних розчинів, води очищеної, води для ін'єкцій, для випробувань на стерильність відповідно до діючих вимог. Ємності для води очищеної, води для ін'єкцій повинні мати чіткий напис: «Вода очищена», «Вода для ін'єкцій». Тут же повинна бути прикріплена бирка із зазначенням дати її отримання, номери аналізу і підписи перевірів. При одночасному використанні декількох водозбірників вони повинні бути пронумеровані.

В аптеці повинні бути забезпечені умови і терміни зберігання ЛЗ відповідно до їх фізико-хімічними властивостями і вимогами чинної ДФУ, діючих наказів та інструкцій. У приміщеннях зберігання аптеки на всіх штангласах з ЛЗ повинні бути вказані: номер серії заводу-виробника, номер аналізу контрольно-аналітичної лабораторії (центру контролю якості ЛЗ), термін придатності, дата заповнення і підпис заповнила штангласах .

На штангласах з ЛЗ, що містять серцеві глікозиди, має бути зазначено кількість одиниць дії в 1 г лікарської рослинної сировини або в 1 мл ЛЗ. У асистентських кімнатах на всіх штангласах з ЛВ повинні бути зазначені: дата заповнення, підпис особи, яка заповнила штангласах і перевірів справжність ЛВ. На штангласах з отруйними та сильнодіючими ЛВ повинні бути вказані вищі разові і добові дози. На штангласах з ЛВ, призначеними для виготовлення стерильних ЛФ, повинна бути попереджувальна напис «Для стерильних лікарських форм».

Штангласах з розчинами, настоянками і рідкими напівфабрикатами повинні бути забезпечені каплемерами . Число крапель у визначеному обсязі повинно бути встановлено зважуванням і позначено на штангласах . Заповнення Штан -гласа, бюретки в бюреточній установці, штангласах з каплемером або піпеткою повинно проводитися тільки після повного використання ЛЗ та відповідної обробки штангласах (бюретки).

Номенклатура концентратів, напівфабрикатів і внутрішньо аптечної заготовки ЛЗ, виготовлених в аптеках, може включати тільки прописи, які містять сумісні ЛВ, на які є методики аналізу для хімічного контролю та встановлені терміни придатності.

Виготовлення внутрішньо аптечних заготовок, аналіз яких не може бути здійснений в умовах аптеки, має проводитися під контролем провізора-аналітика або провізора-технолога. До таких заготівлях відносяться, зокрема, ЛЗ для зовнішнього застосування, що містять дьоготь, іхтіол, сірку, на-фталанскую нафту, колодій, а також ароматні води і гомеопатичні розведення.

Особливості експрес-аналізу лікарських форм в умовах аптеки. Експрес-метод хімічного внутрішньо аптечного контролю передбачає швидке виконання аналізу ліків і мінімальний витрата досліджуваних об'єктів і реактивів.

Для прискороного визначення автентичності речовин в ліках зазвичай використовують краплинні реакції, які виконуються в пробірках, на предметних або часових стеклах, в порцелянових чашках, на фільтрувальної папері, просоченої відповідними реактивами. Для проведення реакцій використовують 1 - 5 крапель рідких ЛФ, 0,01 - 0,03 г порошків, 0,05 - 0,1 г мазей і супозиторіїв.

Кількісний експрес-аналіз в умовах аптеки передбачає визначення вмісту інгредієнтів у ЛС із застосуванням методів об'ємного титрування і рефрактометрії. При титруванні використовують таку кількість ЛВ, щоб йшло 2 - 3 мл титранту. Рідкі ЛЗ відбирають пипетками на 1, 2 або 5 мл. Масу порошків - 0,05, 0,1 або 0,2 г - визначають на ручних аптечних вагах. Точність визначення маси становить 0,01 г. Масу мазей або супозиторіїв, поміщених на задалегідь зважену пергаментний папір, визначають на аптечних вагах і разом з папером поміщають в пробірку, колбу або склянку для аналізу. Додають воду або органічний розчинник, індикатор і титрують з мікробюретки з ціною поділки 0,02 мл.

2. Експрес-аналіз.

У загальній єдиній системі державного контролю за якістю ліків в нашій країні велика роль належить внутрішньо аптечна контролю якості ліків, який здійснюється безпосередньо в аптеках.

Відсоток готових лікарських форм в аптеках в даний час складає 85%, решта 15% складають екстемпоральних рецептуру, яка повинна піддаватися аналізу.

До 15% ліків, що входять в готові лікарські форми, складають внутрішньо аптечна заготовки, які також повинні піддаватися аналізу.

Серед екстемпоральної рецептури 20-25% складають очні краплі.

Великий відсоток (70-80%) складають ін'єкційні розчини, які повинні піддаватися обов'язково не тільки якісному, але і кількісного аналізу.

Таким чином, обсяг роботи аналітичних кабінетів аптек надзвичайно великий і, якщо врахувати, що в нашій країні все без винятку ліки, виготовлені

в аптеці, повинні піддаватися різним видам контролю, природно, що необхідною умовою аналізу ліків в аптеках є швидкість виконання аналізу, в зв'язку з цим методи аналізу повинні бути прості, не вимагати складного обладнання, витрата ліки і реактивів повинна бути мінімальною (0,5-2 мл рідкої лікарської форми або 0,05-0,1 г порошку), щоб відпадала необхідність в овторном изготов лении ліки. Цим вимогам відповідає хімічний експрес-аналіз, який серед інших видів внутрішньо аптечного контролю займає провідне місце.

Якісний експрес-аналіз проводиться крапельним методом в маленькій фарфоровій чашці, на предметному склі або фільтрувальної папері. Фільтрувальну папір кладуть на скло, в капіляр набирають розчин досліджуваної речовини і, прикладаючи його до фільтрувальної папері, випускають з нього рідину. З іншого, більшого капіляра в центр на утворилося пляма досліджуваного речовини випускають відповідний реактив, в результаті на фільтрувальної папері з'являється забарвлення (продукт взаємодії досліджуваної речовини з реактивом).

При використанні міцних кислот і лугів реакції рекомендується проводити на предметному склі, так як міцні кислоти і луги руйнують папір. Часто для якісних реакцій використовують реактивні папірці, просочені відповідними реактивами і висушені. Наприклад, реактивні папірці, просочені розчином сульфату міді, служать для ідентифікації сульфаніламідних препаратів, карбонових кислот, барбітуратів.

Кількісний експрес-аналіз виконується з застосуванням об'ємних методів дослідження, що відрізняються необхідною точністю, простотою і швидкістю виконання.

При аналізі порошоків нз приготовленої порошкової маси (можна до поділу її на дози) відважують на ручних вагах 0,05-0,1 г з таким розрахунком, щоб на титрування пішло 1-2 мл титрувати розчину.

При аналізі рідин до 1-2 мл випробуваного розчину додають 1-2 краплі індикатора і титрують 0,1 або 0,05 н. відповідним титрантом .

При аналізі концентрованих розчинів на титрування 1 мл повинно бути витрачено порівняно велика кількість титрувати розчину, тому концентровані розчини попередньо розбавляють. Мікстури, в яких концентрація досліджуваного інгредієнта не перевищує 4%, зазвичай не розбавляють.

Для кількісного визначення інгредієнтів в мазі навішення беруть на пергаментному папері і поміщають в колбу, куди додають 3-5 мл спирту або ефіру. За розчиненні маzewой vsвоеи отриманий розчин титрують.

Обробка результатів аналізу в залежності від розв'язуваної задачі здійснюється за кількома розрахунковими формулами. За основні позначення найменувань величин, що вводяться в-формулу, беруться позначення, рекомендовані ДФУ, а саме: V - об'єм у мілілітрах (мл); a - маса препарату в грамах (г); K -поправочний коефіцієнт до стандартного (титрувати) розчину; T - титр стандартного розчину по обумовленому речовині в г / мл; z -концентрація розчинів у відсотках, грамах або міліграмах в 1 мілілітрі. м Якщо в розрахункову формулу необхідно ввести ще деякі позначення, то користуються, як правило, великими, але не великими, буквами.

Таким чином, найбільш уживані наступні розрахункові формули;

1) вміст речовини в процентах (X) в порошку або мазі обчислюють за формулою:

де V - об'єм стандартного (титрованого) розчину певної нормальності, мл; T - титр, г / мл; D_0 - поправочний коефіцієнт; a - маса препарату, г;

2) вміст речовини в процентах (X) в розчині обчислюють за такою ж формулою

3) якщо в процесі аналізу застосовують розведення частини препарату до точного обсягу і для визначення беруть аликвотную (точну) частина такого розведення, то вміст речовини в процентах обчислюють за формулою:

де V , K , T і a мають ті ж позначення; V_1 - об'єм розчину препарату першого розведення, мл; V_2 - об'єм аликвотної частини розведення, взятий для визначення, мл;

4) вміст речовини в грамах (X) в порошках, таблетках або мікстуру обчислюють за формулою:

де a - маса одного порошку або однієї таблетки, г; або загальний обсяг мікстури, мл;

5) якщо в процесі аналізу застосовують варіант зворотного титрування, то вміст речовини обчислюють за тими ж основним формулам, але замість позначення стандартного розчину через V в розрахункову формулу вводять різницю в вигляді ($V_0 - K_0 - VK$), де: V_0 - об'єм основного стандартного розчину, що реагує з обумовленою речовиною, мл; V - об'єм допоміжного стандартного розчину, за допомогою якого оттитровивають надлишок основного стандартного розчину, мл; D_0 - поправочний коефіцієнт основного стандартного розчину; D_0 - поправочний коефіцієнт допоміжного стандартного розчину.

Пристрій мікробюретки. Для титрування експрес-методом застосовують мікробюретки (рис. 1), запропоновану Всесоюзним науково-дослідним інститутом фармації (ВНІФ).

Порядок роботи. 1) Заповнення титрованим розчином мікробюретки і спускний зігнутої піпетки з гумовою насадкою. При закритому крані середнім і великим пальцем лівої руки стиснути гумовий балончик таким чином, щоб вказівним пальцем закрити отвір для повітря в ньому і, поступово відпускаючи балончик, набрати в бюретку (приблизно $2/3$ з частини її) титрує розчин. Закрити кран і повернути гумову насадку вгору (по типу сполучених посудин), натиснути на намистинку і домогтися заповнення піпетки титрованим розчином. Повітря в спускний піпетке бути не повинно.

При поганому надходження розчину в капіляр доцільно одночасно стиснути гумовий балончик і намистинку і під тиском заповнити вигнуту піпетку.

2. Заповнення титрованим розчином мікробюретки і встановлення на нульовій позначці. Привести піпетку в початкове положення, відкрити кран і за допомогою гумового балончика, як і в першому випадку, набрати в бюретку

титрує розчин. Закрити кран, спустити при його допомоги титрує розчин до нуля, і мікrobюретки готова до роботи.

Для зручності і швидкості заповнення бюретки необхідно дотримуватися наступні правила:

а) гумовий балончик повинен мати невеликий отвір для входу і виходу повітря;

б) НЕ рекомендується різко і з силою стискати і відпускати гумовий балончик, в іншому випадку рідина потрапить в балончик;

в) не допускати попадання титруватирозчину в гумовий балончик, інакше при титруванні розчин буде потрапляти в бюретку і точне титрування буде неможливо; при попаданні титруватирозчину в балончик необхідно вийняти бюретку з склянки і шляхом частих стиснень балончика звільнитися від рідини.

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. Органолептичний контроль.
2. Фізичний контроль.
3. Хімічний контроль.
4. Особливі, вимоги до контролю якості стерильних розчинів.

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. Георгіянец, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянец.–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 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 № 6

Тема: Принципи класифікації лікарських засобів, їх номенклатура. Взаємозв'язок структура-активність при створенні та аналізі лікарських засобів. Створення інноваційних лікарських засобів Основні шляхи метаболізму лікарських препаратів. Хімічні реакції, які лежать в основі метаболічних перетворень. Фази метаболізму. Фактори, що впливають на метаболічні процеси. Проліки.

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. Повинні знати основні шляхи метаболізму лікарських

препаратів. Хімічні реакції, які лежать в основі метаболічних перетворень. Фази метаболізму. Фактори, що впливають на метаболічні процеси. 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.
4. Метаболізм.

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;
 - сбору.

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 необов'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 стиrolу. Принцип хімічного модифікування структури відомих синтетичних і природних лікарських речовин. Цей прийом є інтуїтивним, умоглядним. 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, Сарколізин). Принцип молекулярного моделювання. Такий підхід в поєднанні з

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 81

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 сульфамонетоксину 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, атакож 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.

4. Метаболізм.

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.

Окиснення є одним із найпоширеніших шляхів інактивації препаратів. Окиснення препаратів відбувається у печінці з участю мікосомальних 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.

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.

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.

Кон'югація - це реакція приєднання до молекули лікарського засобу певного гідрофільного ендogenous 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.

Під час застосування деяких лікарських засобів може спостерігатися зміна активності ферментативних систем печінки. Частина лікарських

препаратів викликають індукцію мікросомальних ферментів. Унаслідок цього при застосуванні з індукторами мікросомальних 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 мікросомальних ферментів спостерігається при застосуванні барбітуратів (найчастіше фенобарбіталу), нестероїдних протизапальних препаратів рифампіцину, гризеофульвіну, кордіаміну, антигістамінних препаратів

При застосуванні деяких лікарських засобів спостерігається зниження активності мікросомальних ферментів, що призводить до підвищення концентрації в плазмі крові та тканинах організму інших лікарських засобів, які застосовуються одночасно із інгібіторами мікросомальних 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 мікросомальних ферментів. Інгібування мікросомальних ферментів спостерігається при застосуванні циметидину, хлорамфеніколу, кетоконазолу, іміпраміну, морфіну, кодеїну, антибіотиків тетрациклінового ряду та макролідів (еритроміцину, олеандоміцину), метронідазолу, аллопуринолу. Інгібування мікросомальних 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

*Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс,
фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 87*

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.

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. 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. 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 № 7

Тема: Нестероїдні протизапальні засоби, наркотичні анальгетики та їх аналоги
Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

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 НПЗЗ.

Мета: ознайомити з групою лікарських засобів, що виявляють протизапальну і знеболювальну активність та відносяться до НПЗЗ та наркотичних анальгетиків. Повинні знати характеристику, класифікацію, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

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

План і організаційна структура лекції:

1. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).
2. Класифікації НПЗЗ.
3. Класифікація за механізмом пригнічення активності циклооксигенази.
4. Фармацевтичний аналіз основних представників НПЗЗ.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

1. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – група лікарських засобів, які мають знеболюючий, жарознижуючий і протизапальний ефекти, зменшують біль, лихоманку та запалення. Вперше термін запропонував Дж. Фловер, чим підкреслив їх принципові відмінності від глюкокортикоїдів, які мають не тільки протизапальні, але й інші, часом небажані, властивості. Перший природний аналог НПЗЗ, саліцилат натрію, що міститься в екстракті кори верби, ввійшов до клінічної практики більше 200 років тому (Е. Стоун, 1829 р.) і протягом тривалого часу залишався майже єдиним проти болю та лихоманки. Перший синтетичний НПЗЗ ацетилсаліцилова кислота з'явився на межі ХІХ-ХХ століть і протягом 50 років, до відкриття глюкокортикоїдів, також був єдиним засобом, що пригнічує запалення. Не стільки недостатня

ефективність, скільки токсичність високих (протизапальних) доз ацетилсаліцилової кислоти стала стимулом для розробки нових, не саліцилатних, НПЗЗ. Перші з них фенілбутазон, а потім індометацин стали широко застосовуватися в клінічній практиці в 50-60-х роках минулого століття. Незабаром з'явилися похідні пропіонової (ібупрофен, кетопрофен), фенілоцтової (диклофенак) та енолікової (піроксикам) кислот. З того часу НПЗЗ стійко зайняли своє місце в терапії захворювань, що проявляються болем або запаленням.

2. Класифікації НПЗЗ.

АТС класифікація:

M: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОПОРНО-РУХОВИЙ АПАРАТ

M01 Протизапальні та протиревматичні засоби

M01A Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби

M01AA Бутілпіразолідини

M01AB Похідні оцтової кислоти та споріднені з'єднання

M01AB01 Індометацин

M01AB05 Диклофенак

M01AB08 Етодолак

M01AB15 Кеторолак

M01AB55 Диклофенак, комбінації 364

M01AC Оксиками

M01AC01 Піроксикам

M01AC02 Теноксикам

M01AC06 Мелоксикам

M01AE Похідні кислоти пропіона

M01AE01 Ібупрофен

M01AE02 Напроксен

M01AE03 Кетопрофен

M01AE11 Кислота тіапрофенова

M01AE51 Ібупрофен, комбінації

M01AG Фенамати

M01AG01 Кислота мефенамова

M01AH Коксиби

M01AH01 Целекоксиб

M01AX Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби

M01AX01 Набуметон

M01AX02 Кислота ніфлумова

M01AX04 Азапропазон

M01AX17 Німесулід

M01AX22 Морніфлумат

НПЗЗ класифікують на групи залежно від хімічної структури, вираженості активності та механізму пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ).

Класифікація за хімічною структурою

Класифікація НПЗЗ за хімічною структурою представлена в табл..

Хімічна природа НПЗЗ

I. Похідні кислот

1. Арілкарбонові кислоти

Саліцилова кислота	Антрапілова кислота (фенамати)
Ацетилсаліцилова кислота	Флуфенамова кислота
Дифлунісал	Мефенамова кислота
Трисаліцилат	Меклофенамова кислота
Бенорилат	Ніфлумікова кислота
Саліцилат натрію	

2. Арілалканові кислоти

Арил оцтова кислота	Арилпропіонова кислота	Гетероарил оцтова кислота	Індол/інден оцтові кислоти
Диклофенак	Ібупрофен	Толметін	Індометацин
Фенклофенак	Флюорбіпрофен	Зомепірак	Суліндак
Алклофенак	Кетопрофен	Клолерак	Етодолак
Фентіазак	Напроксен	Кеторолак триметамін	Ацететацин
	Оксапрозин		
	Фенопрофен		
	Фенбуфен		
	Супрофен		
	Індопрофен		
	Тіапрофенова кислота		
	Беноксапрофен		
	Пірпрофен		

3. Енолікова кислота

Піразолідиніони	Оксиками
Фенілбутазон	Піроксикам
Оксифенілбутазон	Ізоксикам
Азапропазон	Судоксикам
Фепразон	Мелоксикам

II. Некислотні похідні

Проквазон	Флюорпроквазон
Тіарамід	Флуфізон
Буфексамак	Тінорідин
Епіразол	Колхіцин
Набуметон	

III. Комбіновані препарати: артротек (диклофенак + мізопростол).

Класифікація за протизапальною активністю НПЗЗ класифікуються також залежно від ступеня протизапальної активності (табл.)

Протизапальна активність НПЗЗ

<i>НПЗЗ з вираженою протизапальною активністю</i>	
<i>Кислоти</i>	
Саліцилати	Ацетилсаліцилова кислота Дифлунізал Лізинмоноацетилсаліцилат
Піразолідини	Фенілбутазон
Похідні індолоцтової кислоти	Індометацин Суліндак Етодолак
Похідні фенілоцтової кислоти	Диклофенак
Оксиками	Піроксикам Теноксикам Лорноксикам Мелоксикам
Похідні пропіонової кислоти	Ібупруфен Напроксен Флурбіпрофен Кетопрофен Тіапрофенова кислота
<i>Некислотні похідні</i>	
Алканони	Набуметон
Похідні сульфонаміда	Німесулід Целекоксиб Рофекоксиб
<i>НПЗЗ зі слабкою протизапальною активністю</i>	
Похідні антранілової кислоти	Мефенамова кислота Етофенамат
Піразолони	Метамізол Амінофеназон Пропіфеназон
Похідні параамінофенола	Фенацетин Парацетамол
Похідні гетероарілоцетової кислоти	Кеторолак

До першої групи включені препарати з високою протизапальною дією. НПЗЗ другої групи надають слабого протизапального ефекту і часто позначаються як «ненаркотичні анальгетики» або «анальгетики-антипіретики». З практичної точки зору важливо, що препарати навіть однієї групи й близькі за хімічною структурою дещо розрізняються як за силою ефекту, так і за частотою розвитку і характеру небажаних реакцій. Клінічна ефективність препарату може залежати від вигляду й особливостей перебігу захворювання, а також індивідуальної реакції пацієнта на нього).

3. Класифікація за механізмом пригнічення активності циклооксигенази.

Класифікація НПЗЗ за механізмом пригнічення активності циклооксигенази представлена в табл.

Класифікація за механізмом пригнічення активності циклооксигенази

Виражена селективність відносно ЦОГ-1	Ацетилсаліцилова кислота Індометацин Кетопрофен Піроксикам Суліндак
Помірна селективність відносно ЦОГ-1	Диклофенак Ібупрофен Напроксен та ін.
Приблизно рівноцінне інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2	Лорноксикам
Помірна селективність відносно ЦОГ-2	Етодолак Мелоксикам Німесулід Набуметон
Виражена селективність відносно ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб Парекоксиб Вальдекоксиб Еторикоксиб

Найбільш важливий механізм, що визначає ефективність і токсичність НПЗЗ, пов'язаний з пригніченням активності ЦОГ – ферменту, регулюючого біотрансформацію арахідонової кислоти в простагландині (ПГ), простациклін і тромбоксан, який у свою чергу виходить з фосфоліпідів клітинної стінки за рахунок ферменту фосфоліпази А2. Простагландини є посередниками і регуляторами в розвитку запалення. Хоча за даними досліджень *in vitro* НПЗЗ пригнічують синтез ПГ у різному ступені (одні сильно, інші слабо), прямий зв'язок між ступенем пригнічення ПГ, з одного боку, і протизапальною та анальгетичною активністю НПЗЗ, з іншого, не доведений. Особливо велике значення має характер впливу НПЗЗ на нещодавно відкриті ізоформи ЦОГ – ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (табл. 2.82). За відкриття Джон Вейн згодом отримав Нобелівську премію. ЦОГ-1 постійно присутня в більшості тканин (хоч і в різній кількості), відноситься до категорії конститутивних (структурних) ферментів, регулюючих фізіологічні ефекти ПГ, ЦОГ-2 у здорових у більшості тканин не виявляється, але її рівень істотно збільшується на тлі розвитку запалення. Проте, в деяких тканинах (мозок, нирки, кістки й, імовірно, в репродуктивній системі в жінок) ЦОГ-2 грає роль структурного ферменту. До характерних особливостей ЦОГ-2 слід віднести те, що її експресія, на відміну

від ЦОГ-1, також пригнічується глюкокортикоїдами. Інгібіція ЦОГ-2 розглядається як один з важливих механізмів протизапальної активності НПЗЗ, а ЦОГ-1 розвитку побічних ефектів. Тому ефективність і токсичність стандартних НПЗЗ пов'язують з їх низькою селективністю, тобто здатністю однаковою мірою пригнічувати активність обох ізоформ ЦОГ. Усі ці дані послужили основою для створення нової групи НПЗЗ з позитивними властивостями стандартних НПЗЗ, але менш токсичних. Їх визначають як специфічні інгібітори ЦОГ-2 або препарати, що зберігають ЦОГ-1 (або коксиби).

Основні клінічні ефекти

1. Протизапальний ефект – НПЗЗ пригнічують переважно фазу ексудації. Найбільш ефективні індометацин, диклофенак, фенілбутазон, які діють також на фазу проліферації (зменшуючи синтез колагену і пов'язане з цим склерозування тканин), але слабкіше, ніж на ексудативну фазу. На фазу альтерації НПЗЗ практично не впливають. За протизапальною активністю всі НПЗЗ поступаються глюкокортикоїдам, що гальмують метаболізм фосфоліпідів і порушують утворення як простагландинів, так і лейкотрієнів одних з найважливіших медіаторів запалення.

2. Анальгезуючий ефект – більшою мірою виявляється при болях слабкої та середньої інтенсивності, які локалізуються в м'язах, суглобах, сухожиллях, нервових стовбурах, а також при головному або зубному болю. При сильних вісцеральних болях більшість НПЗЗ й поступаються препаратам групи морфіну (наркотичним анальгетикам). У той же час, у ряді клінічних досліджень показана достатньо висока анальгетична активність диклофенаку, кеторолаку, кетопрофену, метамізолу, перекоксибу при коліках і післяопераційних болях.

3. Жарознижуючий ефект – НПЗЗ діють лише при лихоманці і на нормальну температуру тіла не впливають, чим відрізняються від «гіпотермічних» засобів (хлорпромазин та інші).

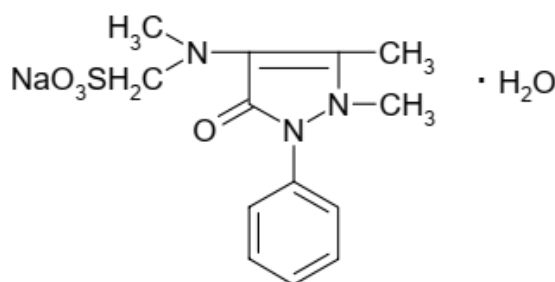
4. Антиагрегаційний ефект – в результаті інгібування ЦОГ-1 в тромбоцитах пригнічується синтез ендogenous проагреганта тромбоксана. Найбільш сильною і тривалою антиагрегаційною активністю володіє ацетилсаліцилова кислота, яка необоротно пригнічує здатність тромбоцита до агрегації на всю тривалість його життя (7 днів). Антиагрегаційний ефект інших НПЗЗ слабкіше і є оборотним. Селективні інгібітори ЦОГ-2 не впливають на агрегацію тромбоцитів.

5. Імуносупресивний ефект – виражений помірно, виявляється при тривалому застосуванні і має «вторинний» характер: знижуючи проникність капілярів, НПЗЗ ускладнюють контакт імунокомпетентних клітин з антигеном і контакт антитіл з субстратом

4. Фармацевтичний аналіз основних представників НПЗЗ.

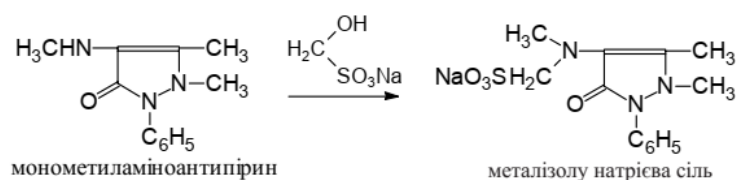
В повсякденній медичній практиці широке застосування знаходять НПЗЗ, які відносяться до похідних піразолу і *пара*амінофенолу. Це препарати антипірин, амінопірин, анальгін. Зазвичай, ці препарати надають не тільки знеболюючий, але й жарознижуючий (антипіретичний ефект). Також встановлено, що при довготривалому вживанні препаратів цієї групи виникає цілий ряд небажаних побічних ефектів, що призвело до обмеження їх застосування. Дія анальгину розвивається дуже швидко, але на відміну від амідопірину, він не викликає судомних ефектів, може застосовуватись і перорально, і внутрішньом'язово, і внутрішньовенно. Проте встановлено, що анальгін пригнічує кровотворення. Тому, на теперішній час, в якості жарознижуючих препаратів частіше використовують парацетамол в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

**Метамізолу натрієва сіль (Metamizolum natrium) (ДФУ)
Анальгін (Analginum)
Metamizole Sodium ***



[(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-
N-метиламіно]метансульфонат

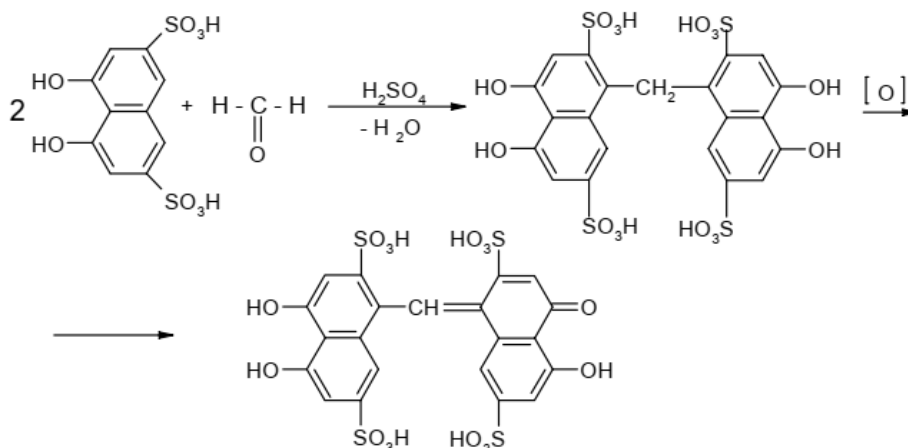
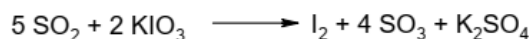
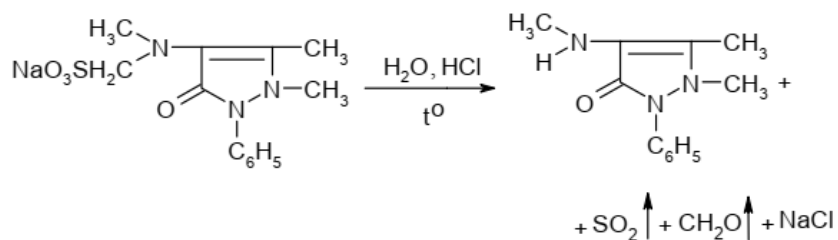
Добування. Здійснюють за такою схемою:



Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. У присутності вологи розкладається. Водні розчини при стоянні жовтіють. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті.

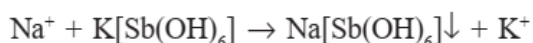
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Субстанція з розчином гідрогену пероксиду концентрованого дає синє забарвлення, яке швидко зникає і через декілька хвилин переходить в інтенсивно-червоне. З іншими окисниками (FeCl₃, хлорне вапно, HNO₃ конц.) анальгін також утворює забарвлені продукти окиснення.
3. Підкислений розчин субстанції обережно нагрівають. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим розчином калію йодату та розчином крохмалю. Пари сульфуру (IV) оксиду, що виділяються, забарвлюють фільтрувальний папір у синій колір. Формальдегід, що виділяється, з розчином натрієвої солі кислоти хромотропової у кислоті сульфатній дає синьо-фіолетове забарвлення:

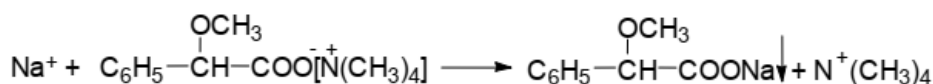


4. Субстанція дає реакції на іони натрію.

а) з розчином калію піроантимонату (калію гексагідроксистибіату (V)) – утворюється білий осад:



б) з розчином реактиву метоксифенілоцтової кислоти – утворюється об'ємний білий кристалічний осад:

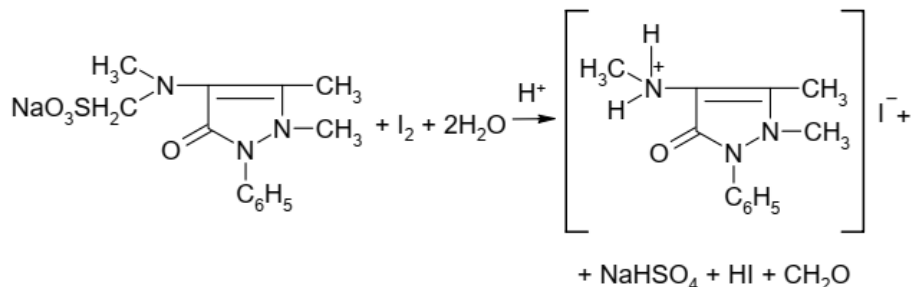


Осад розчиняється при додаванні розчину амоніаку розведеного і не випадає знову при наступному додаванні розчину амонію карбонату.

в) сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у жовтий колір.

5. Нефармакопейна реакція. Підкислений спиртовий розчин субстанції при додаванні розчину калію йодату забарвлюється в малиновий колір (проміжні продукти окиснення), а при подальшому додаванні реактиву забарвлення посилюється і виділяється бурий осад йоду.

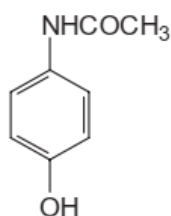
Кількісне визначення. Йодометрія (ДФУ), пряме титрування, індикатор – крохмаль, $s=1$. Підкислений розчин субстанції титрують розчином йоду до появи блакитного забарвлення, що не зникає протягом 2 хвилин. Температура розчину у процесі титрування не повинна перевищувати 10 °С:



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

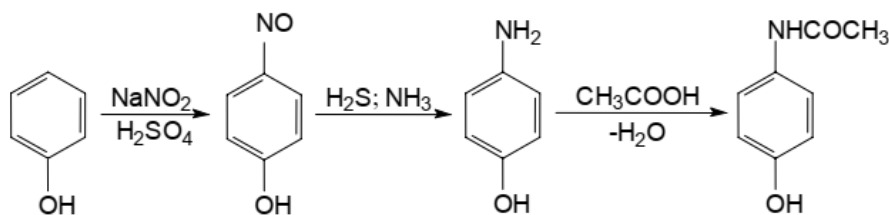
Застосування. За активністю та швидкістю дії анальгін перевершує антипірін. Його розчинність сприяє швидкому всмоктуванню, а також полегшує виведення з організму. Він особливо зручний у тих випадках, коли необхідно терміново створити в крові високу концентрацію лікарської речовини.

Парацетамол (Paracetamolum) (ДФУ)
Paracetamol*



N-(4-Гідроксифеніл)ацетамід

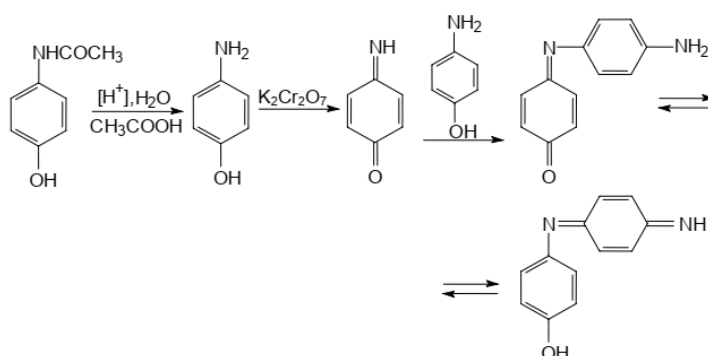
Добування. Фенол нітروزують натрію нітритом у кислому середовищі. Утворений *p*-нітрозифенол відновлюють гідрогенсульфідом в аміачному середовищі до *p*-амінофенолу, який ацетилюють:



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легкокорозинний у 96 % спирті, дуже мало розчинний у метиленхлориді. Завдяки фенольному гідроксилу розчиняється в лугах.

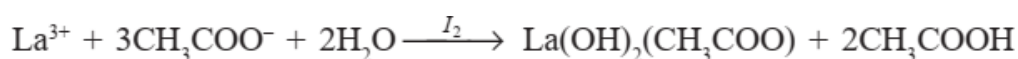
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічні методи: температура плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.
2. При кислотному гідролізі утворюється *n*-амінофенол, який окиснюється калію дихроматом до індофенолу фіолетового кольору, що не переходить у червоний:

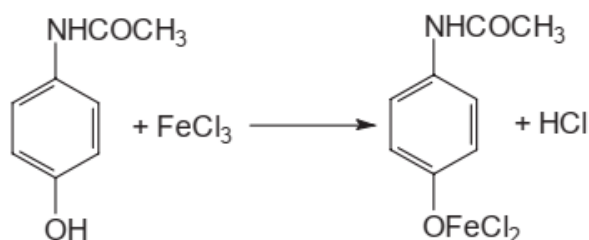


3. Субстанція дає реакцію на ацетил. Нагрівання проводять на відкритому полум'ї.

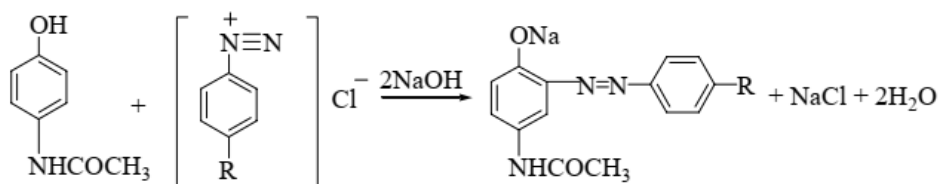
З розчином лантану (III) нітрату в присутності йоду і розчину амоніаку при нагріванні утворюється синє забарвлення або осад синього кольору:



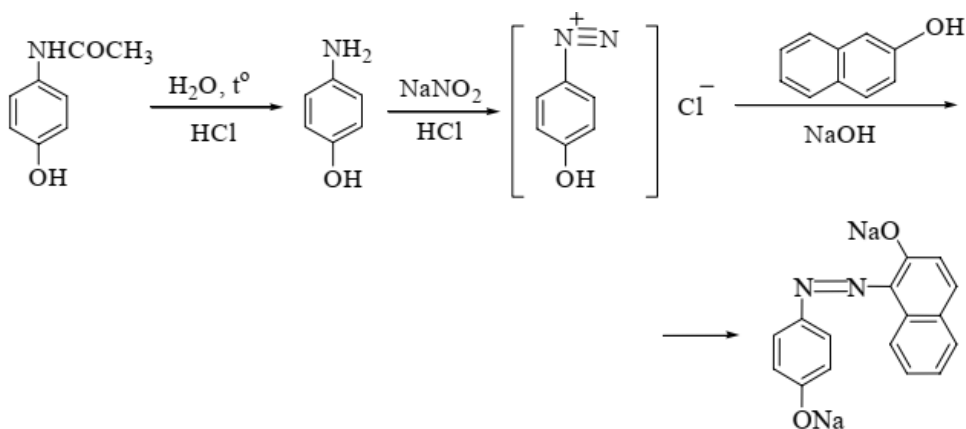
4. Нефармакопейні реакції: а) з розчином феруму (III) хлориду утворюється синьо-фіолетове забарвлення:



- б) наявність у молекулі фенольного гідроксилу зумовлює реакцію парацетамолу із солями діазонію – утворюється азобарвник червоного кольору:

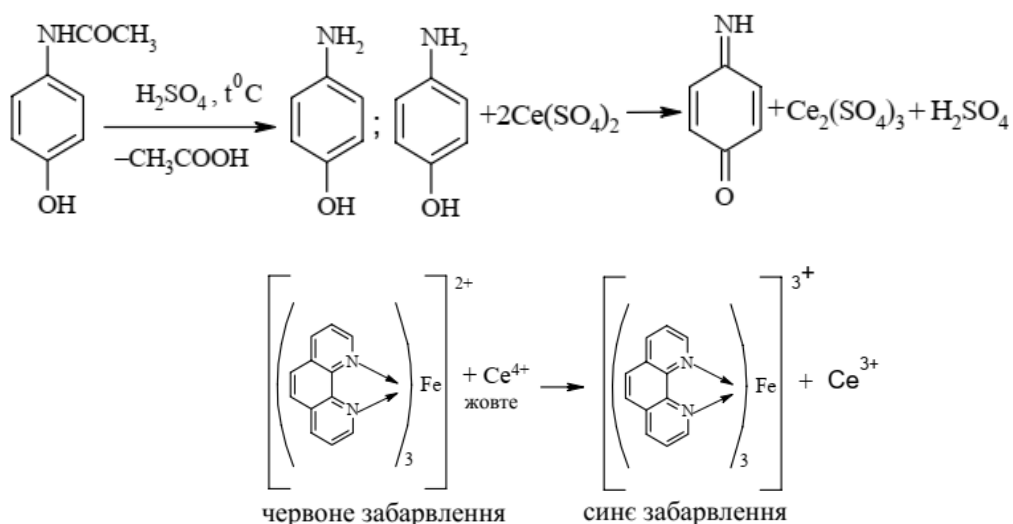


в) після кислотного гідролізу, під час якого утворюється первинна ароматична аміногрупа, лікарська речовина дає реакцію діазотування з наступним азосполученням:



Кількісне визначення:

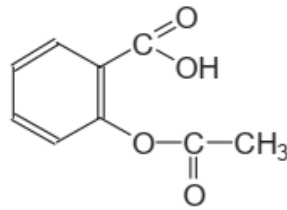
Цериметрія (ДФУ) після попереднього гідролізу субстанції кислотою сульфатною розведеною. Утворений *p*-амінофенол титрують розчином церію (IV) сульфату, індикатор – фероїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1/2$:



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

Застосування. Жарознижувальний і болезаспокійливий засіб.

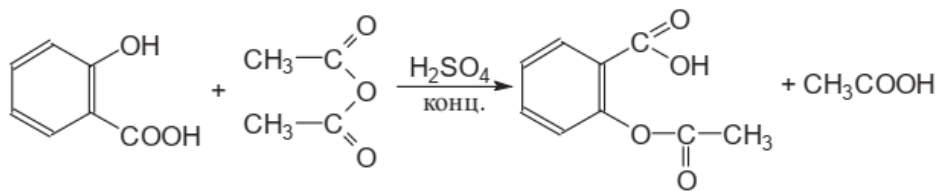
**Кислота ацетилсаліцилова
(Acidum acetylsalicylicum) (ДФУ)**



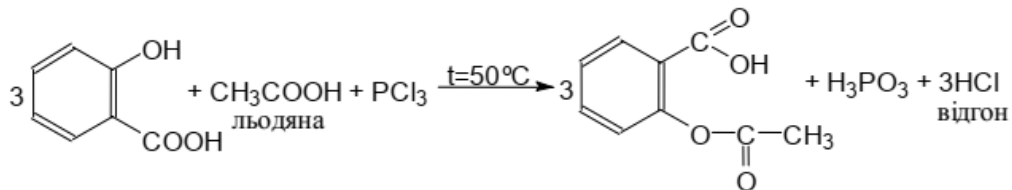
2-(Ацетокси)бензойна кислота

Добування.

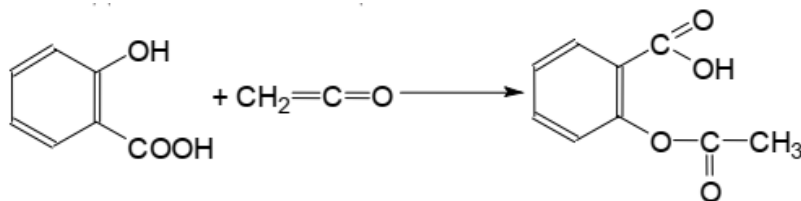
1. Ацетилюванням кислоти саліцилової оцтовим ангідридом:



2. Ацетилюванням кислоти саліцилової кислотою оцтовою в присутності фосфору трихлориду:



3. Взаємодією кислоти саліцилової з кетеном:

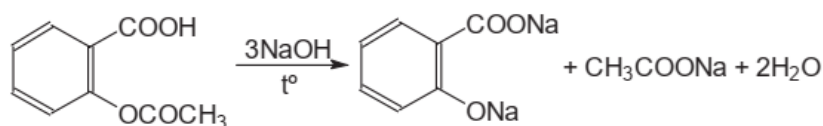


Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Лікарський засіб стійкий у сухому повітрі, у вологому поступово гідролізується з утворенням оцтової і саліцилової кислот. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-ному спирті, розчинний в ефірі, розчинах гідроксидів та карбонатів лужних металів.

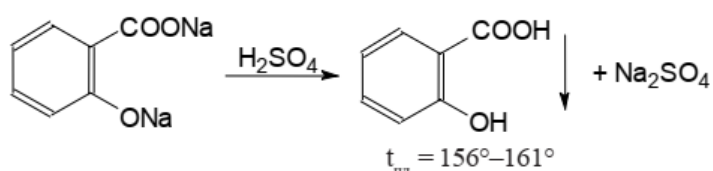
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.

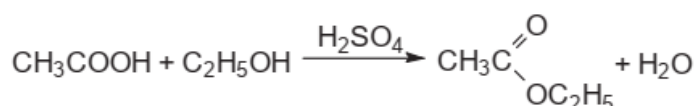
2. Лікарський засіб піддають лужному гідролізу:



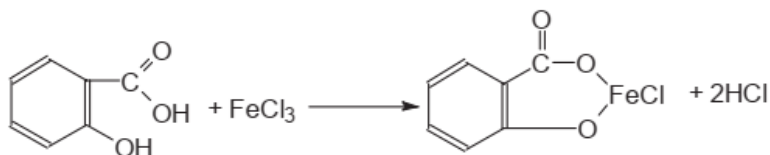
Потім підкислюють кислотою сульфатною розведеною – спостерігається утворення білого кристалічного осаду кислоти саліцилової, який ідентифікують за температурою плавлення (ДФУ):



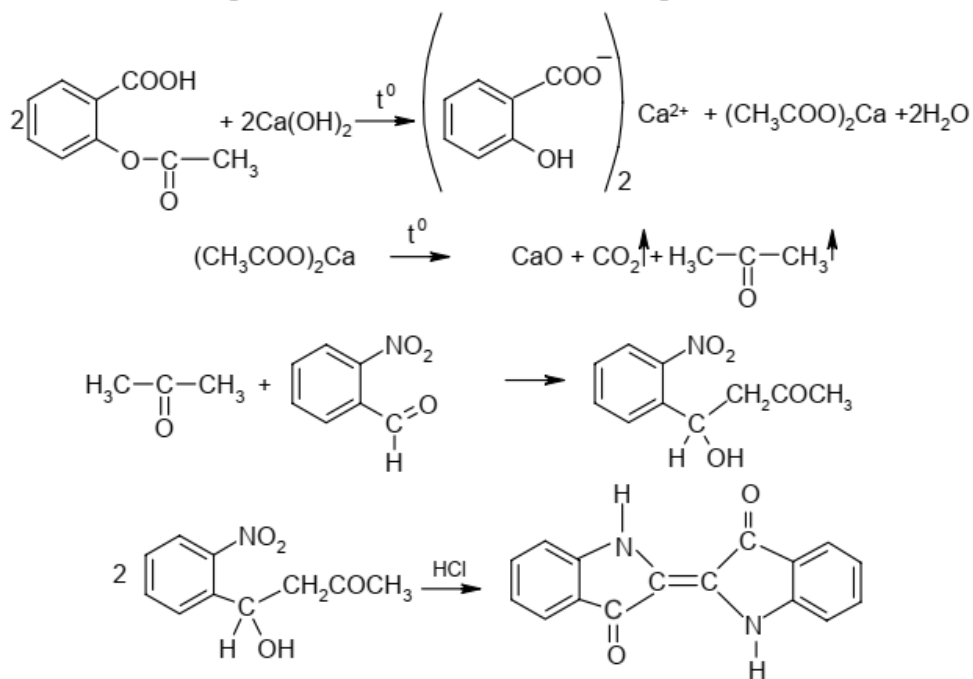
Реакційну суміш фільтрують, до фільтрату додають спирт і кислоту сульфатну концентровану: утворюється оцтовоетиловий естер, який має характерний запах (нефармакопейна реакція):



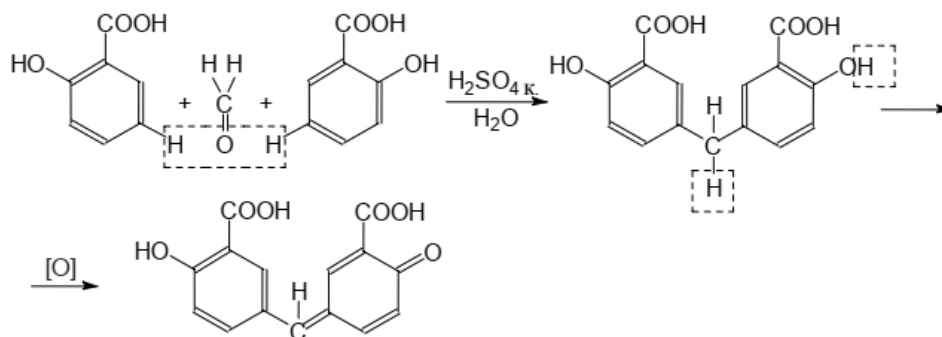
Кислоту саліцилову, що міститься в осаді, ідентифікують з розчином феруму (III) хлориду за появою фіолетового забарвлення (ДФУ).



3. При прожарюванні з кальцію гідроксидом утворюється ацетон, пари якого забарвлюють фільтрувальний папір, змочений *o*-нітробензальдегідом, у жовто-зелений, блакитно-зелений, а при змочуванні розчином кислоти хлористоводневої – блакитний колір (ДФУ):

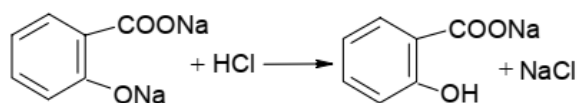
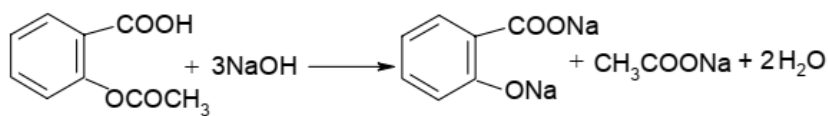


4. Нефармакопейна реакція: кислотний гідроліз. При додаванні кислоти сульфатної концентрованої з'являється запах кислоти оцтової. Якщо потім додати до суміші розчин формальдегіду, виникає рожеве забарвлення (кислота саліцилова).

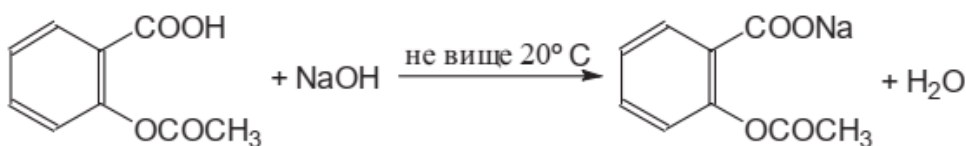


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія, зворотне титрування (ДФУ). Метод ґрунтується на омиленні субстанції розчином натрію гідроксиду, надлишок якого відтитрують кислотою хлористоводневою (індикатор – фенолфталеїн); $s = 1/2$. Паралельно проводять контрольний дослід:



2. Алкаліметрія, пряме титрування в нейтралізованому за фенолфталеїном спирті, $s = 1$:

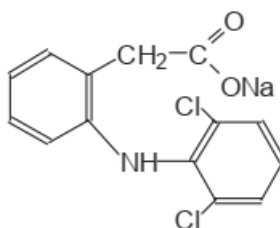


При температурі вище 20°C лікарська речовина може частково гідролізуватися.

Зберігання. У закупореній тарі.

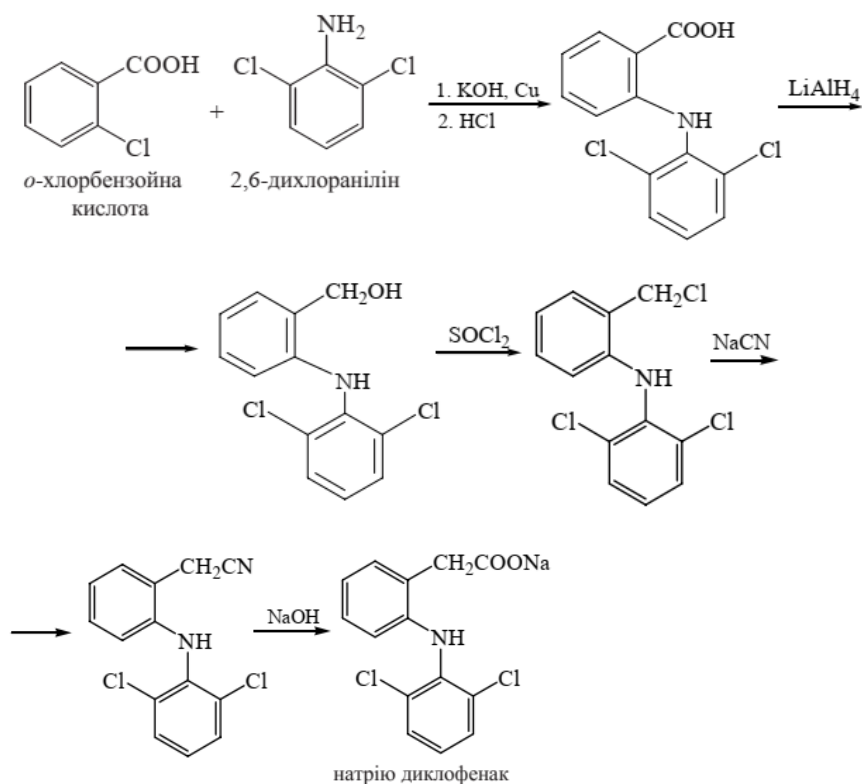
Застосування. Протиревматичний, протизапальний, жарознижувальний, болезаспокійливий засіб, а також для попередження утворення тромбів, при тромбозі судин сітківки, порушенні мозкового кровообігу, для попередження ускладнень і зменшення приступів стенокардії при ішемічній хворобі серця.

Натрію диклофенак (Diclofenacum Natriicum) (ДФУ) Вольтарен



Натрію 2-[[2,6-дихлорфеніл)аміно]-феніл]ацетат

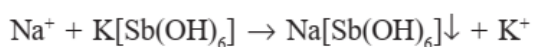
Добування. Здійснюють за такою схемою:



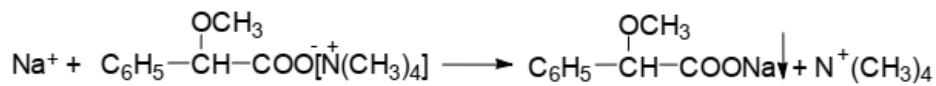
Властивості. Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольором, малогіроскопічний. Помірно розчинний у воді, легкорозчинний у метанолі, розчинний у 96 %-ному спирті, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 280 °С із розкладанням.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.
2. З розчином калію феріціаніду і розчином феруму (III) хлориду у присутності кислоти хлористоводневої поступово з'являється синє забарвлення і утворюється синій осад.
3. Субстанція дає реакції на натрій.
 - а) з розчином калію піроантимонату (калію гексагідроксистибіату (V)) – утворюється білий осад:



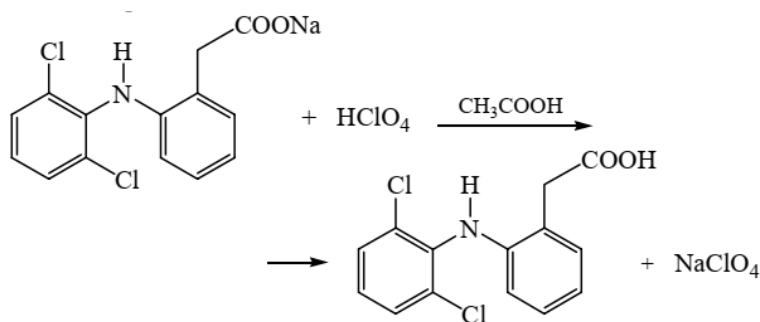
- б) з розчином реактиву метоксифенілоцтової кислоти – утворюється об'ємний білий кристалічний осад:



Осад розчиняється при додаванні розчину амоніаку розведеного і не випадає знову при наступному додаванні розчину амонію карбонату.

в) сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у жовтий колір.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі потенціометрично, $s = 1$:



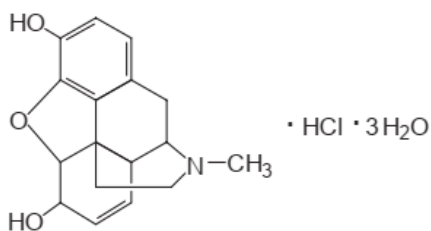
Зберігання. У сухому захищеному від світла місці.

Застосування. Анальгетик, має виражену антиревматичну, протизапальну та жарознижувальну дію.

Наркотичні анальгетики – морфін і близькі до нього алкалоїди (опіати) та синтетичні сполуки, які мають подібні властивості (опіоїди). Наркотичні анальгетики характеризуються сильною анальгетичною дією. Препарати даної групи використовують в екстраординарних випадках, коли є гостра необхідність в швидкому і ефективному знеболенні (хірургічне втручання, поранення, важкі травми, злоякісні новоутворення, які супроводжуються больовим синдромом). Іншою характеристикою сполук цього типу є вплив на ЦНС, який виражається в проявах ейфорії, а також в ефекті звикання, яке призводить до фізичної і психологічної залежності (наркоманії), що обмежує їх тривале застосування. Найбільш відомим представником анальгетиків є морфін. В недостатніх (для сну) дозуваннях морфін викликає почуття ейфорії, позбавлення від тривожного стану, визволення від больових відчуттів. Молекулу морфіну багато разів модифікували – при цьому вдавалось

отримати сполуки зі значно більшою анальгетичною активністю, але нажаль, і з більш високою токсичністю.

Морфіну гідрохлорид (Morphini hydrochloridum)



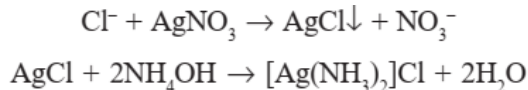
4,5 α -Епокси-3-гідрокси-17-метил-7,8-дидегідроморфінан-6 α -олу
гідрозлорид

Властивості. Білі голчаті кристали або білий кристалічний порошок, що трохи жовтіє при зберіганні. Повільно розчинний у воді, важко розчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі та ефірі.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакцію на хлориди.

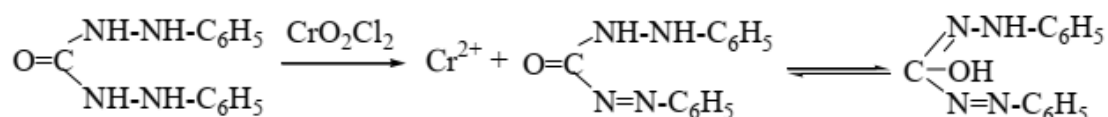
а) з розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку:



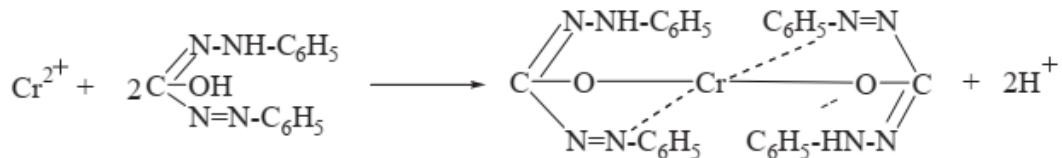
б) реакцією сухої речовини з калію дихроматом і кислотою сульфатною – папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір. Хлориди взаємодіють з калію дихроматом у присутності кислоти сульфатної з утворенням легкої сполуки – хлористого хромілу:



Хлористий хроміл окиснює дифенілкарбазид до безбарвного дифенілкарбазону:



Далі утворюється внутрішньокмплексна сполука фіолетово-червоного кольору:



2. З реактивом Фреде – фіолетове забарвлення, що переходить у синє, при стоянні – в зелене.

3. При додаванні до розчину субстанції амоніаку виділяється білий кристалічний осад, що розчиняється в розчині натрію гідроксиду (внаслідок утворення натрієвої солі по фенольному гідроксилу).

4. З реактивом Маркі – пурпурове забарвлення, що швидко переходить у синьо-фіолетове (відмінність від кодеїну).

5. Питоме обертання від -97° до -99° (2 % водний розчин).

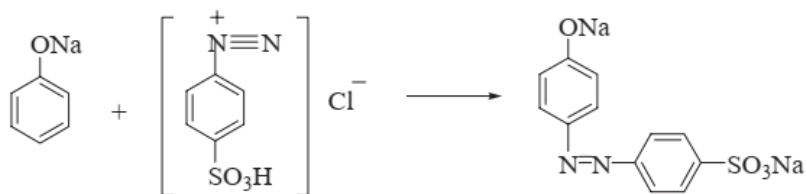
6. З розчином феруму (III) хлориду – синє забарвлення (реакція на фенольний гідроксил).

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

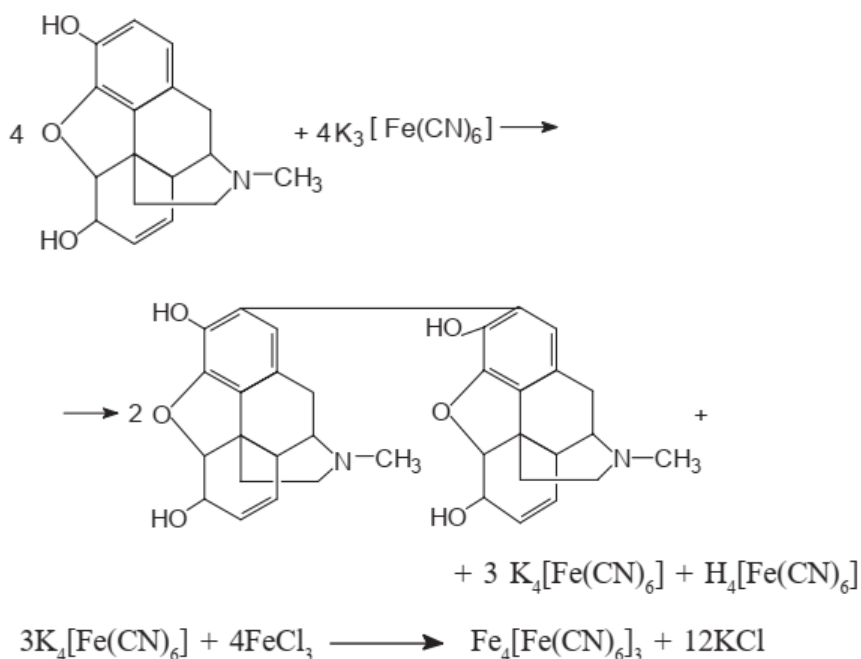


7. З солями діазонію утворює азобарвник.

Лужний розчин фенолу утворює із солями діазонію забарвлені у вишнево-червоний або оранжево-червоний колір азобарвники, наприклад:



8. Реакція окиснення калію гексаціанофератом (III) у кислому середовищі з утворенням оксидиморфіну. При подальшому додаванні до реакційної суміші розчину феруму (III) хлориду утворюється “берлінська блакить” (синє забарвлення):



9. При взаємодії з кислотами сульфатною або хлористоводневою концентрованими утворюється апоморфін, який від додавання кислоти нітратної концентрованої набуває інтенсивно-червоного забарвлення.

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. Аргентометрія за методом Фольгарда, $s = 1$.

Зберігання. У добре закритих банках із темного скла, у захищеному від світла місці.

Застосування. Анальгетичний (наркотичний) засіб. Пролонгованим препаратом морфіну є морфілонг – 0,5 %-ний розчин морфіну гідрохлориду в 30 %-ному водному розчині полівінілпіролідону.

Загальне матеріальне та навальньо-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 НПЗЗ, наркотичних анальгетиків та їх аналогів.

2. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією НПЗЗ, наркотичних анальгетиків та їх аналогів.
3. Способи одержання, методи аналізу НПЗЗ, наркотичних анальгетиків та їх аналогів.
4. Застосування в медицині НПЗЗ, наркотичних анальгетиків та їх аналогів.

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>

Лекція № 8

Тема: Засоби для наркозу. Психотропні та снодійні лікарські засоби. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

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 засобів для наркозу, психотропних ЛЗ та снодійних.

Мета: ознайомити з групою лікарських засобів, що використовують як засоби для наркозу та з групою лікарських засобів, що виявляють психотропну та снодійну дію. Повинні знати характеристику, класифікацію, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

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

План і організаційна структура лекції:

1. Центральна нервова система (ЦНС).
2. Фармацевтичний аналіз основних представників засобів для наркозу.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

1. Центральна нервова система (ЦНС).

Для функціонування складного багатоклітинного організму необхідна узгоджена діяльність його частин. В організмі функції, що контролюють активність окремих його частин (клітин, тканин чи органів), регулюють передачу інформації від одних частин до інших, виконують дві тісно пов'язаних між собою системи – ендокринна та нервова. Однак є принципова різниця між роботою цих систем. Ендокринна система контролює процеси, що відбуваються порівняно повільно, а нервова система керує швидкими реакціями, тривалість яких вимірюється долями секунди. Нервова система організму чутливо реагує на зміни, що відбуваються як у зовнішньому середовищі, так і в усіх органах. Тому вона безпосередньо приймає участь в усіх процесах, пов'язаних з виникненням та розвитком захворювань організму.

Центральна нервова система (ЦНС) – основна частина нервової системи тварин та людей. Вона складається з нейронів і їх відростків (аксонів). У безхребетних ЦНС представлена системою тісно зв'язаних між собою нервових вузлів (гангліїв), у хребетних – тварин (включаючи людей) – спинним і головним мозком.

Головна і специфічна функція ЦНС – здійснення простих і складних високодиференційованих відповідних реакцій, що отримали назву рефлексів. Центральну нервову систему з органами і кінцівками з'єднує периферична нервова система. До лікарських засобів, які діють переважно на ЦНС відносяться речовини, які змінюють її функції, безпосередньо впливаючи на різні відділи мозку. Передача нервових імпульсів в синапсах ЦНС, як і в синапсах периферичної нервової системи, здійснюється за допомогою медіаторів. Роль медіаторів в синапсах ЦНС виконують ацетилхолін, норадреналін, дофамін, серотонін, γ -аміномасляна кислота (ГАМК), деякі інші амінокислоти (глутамінова, аспарагінова кислота). Лікарські речовини, що впливають на ЦНС, стимулюють або пригнічують передачу нервових імпульсів в синапсах. Механізми дії речовин на синапси ЦНС різні. Речовини можуть впливати на синтез, виділення медіаторів або їх інактивацию, порушувати чи блокувати рецептори, на які діють медіатори. Лікарські речовини, що діють на ЦНС, представлені наступними групами: засоби для наркозу, снодійні, протиепілептичні, протипаркінсонічні засоби, анальгетики, аналептики, психотропні засоби.

Засоби для наркозу в терапевтичних дозах викликають зворотне пригнічення спинномозкових рефлексів, втрату свідомості, всіх відчутливості, зниження тону м'язової мускулатури із збереженням діяльності дихального та судинного центрів. Основа дії наркотичних засобів – процеси, що призводять до порушення міжнейронної синаптичної передачі. В залежності від глибини розрізняють чотири рівні хірургічного наркозу. В залежності від фізико-хімічних властивостей наркотичних засобів та методів їх застосування, засоби для наркозу ділять на інгаляційні та неінгаляційні.

Для загального знеболення (наркозу або загальної анестезії) анестезіологи використовують різні лікарські засоби. До засобів для інгаляційного наркозу відносять ряд рідин, які легко випаровуються: фторотан, метоксифлуран, діетиловий етер та деякі інші газоподібні речовини (наприклад, закис азоту). Препарати цієї групи вводять в організм шляхом інгаляції. Інгаляційні наркотичні засоби швидко всмоктуються і також швидко виводяться з організму через дихальні шляхи. Діетиловий етер, хлористий етил та хлороформ широко застосовувались для анестезії з перших років її виникнення. Довгий час ці сполуки були домінуючими інгаляційними анестетиками, проте, в наш час вони витіснені менш токсичними сполуками: фторотаном (галатаном), тефлураном та іншими галогенвмісними сполуками. Однією з важливих властивостей засобів для інгаляційного наркозу є їх ліпофільність. Ліпофільність речовини визначається як відношення концентрації цієї речовини в жировій тканині до концентрації її в водній фазі (при розподілі речовини між фазами). Механізм дії наркотичних речовин (загальних анестетиків) досі не з'ясований, але можна сказати, що існує залежність між мінімальною концентрацією, яка викликає анестезію та ліпофільністю загальних анестетиків.

2. Фармацевтичний аналіз основних представників засобів для наркозу.



Фторотан

Ця сполука має сильну наркотичну дію, швидко (через 1 – 2 хвилини) викликає наркоз, діє ще 3–5 хвилин після припинення введення.

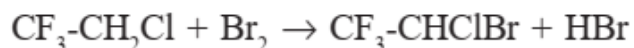
Фторотан (Phthorotanium)

Halothane*



1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-брометан

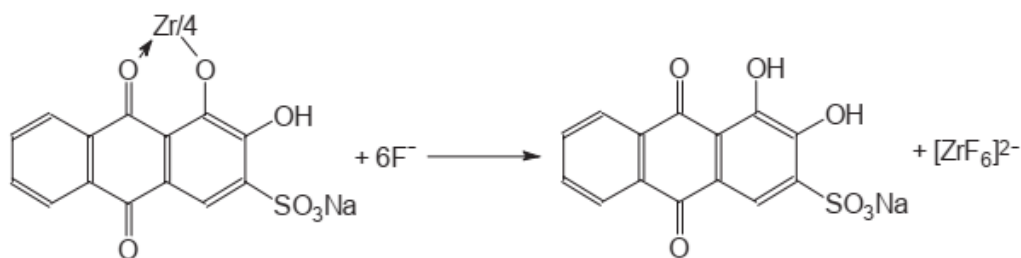
Добування. Бромованням 1,1,1-трифтор-2-хлоретану:



Властивості. Прозора, безбарвна, важка, легколетка рідина із запахом, що нагадує хлороформ, солодка і пекуча на смак, не займається. Містить 0,01 % тимолу, що додається як стабілізатор. Малорозчинний у воді, змішується з безводним спиртом, ефіром, хлороформом, трихлоретиленом, ефірними та жирними оліями.

Ідентифікація:

1. За фізичними константами (густиною, температурою кипіння, показником заломлення). Маючи велику густину (1,865–1,870), фторотан, на відміну від хлороформу і трихлоретилену, при додаванні кислоти сульфатної концентрованої знаходиться в нижньому шарі.
2. Для визначення флюору лікарський засіб сплавляють з металічним натрієм. Фторид-іони відкривають сумішшю цирконію нітрату та алізаринового червоного – червоний колір розчину переходить у ясно-жовтий:



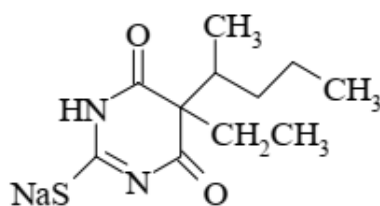
3. ІЧ-спектр порівнюють зі спектром стандартного зразка. Вміст тимолу визначають колориметрично за реакцією з титану (IV) оксидом, порівнюючи зі стандартним розчином.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці. Після закінчення кожних 6 місяців зберігання лікарський засіб піддають повторній перевірці.

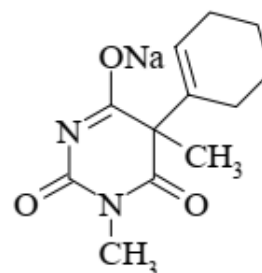
Застосування. Засіб для інгаляційного наркозу. Може використовуватися з киснем і ефіром. Не вибухонебезпечний.

Відповідно до сучасної класифікації, лікарські засоби для неінгаляційного (ін'єкційного) наркозу поділяються на барбітурати (гексенал і тіопентал натрію) і небарбітурові препарати (дроперидол, кетамін, натрію оксибутират, предіон, сомбревін). Тіопентал і гексенал пригнічують вищі

відділи головного мозку (при великих концентраціях можуть блокувати центри продовгуватого мозку і зупиняти дихання). Слід зазначити, що тіопентал використовують для індукції знеболюваної дії фторотану – після внутрішньовенної ін'єкції хворий засинає за 15 секунд. Треба зазначити, що засоби для ін'єкційного наркозу часто комбінують з інгаляційними, це зумовлено використанням більш низьких доз обох компонентів.

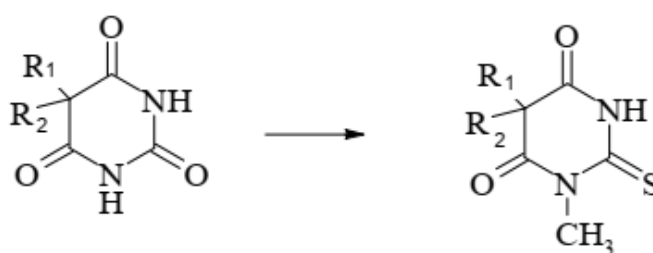


Тіопентал



Гексенал

Завдяки систематичному вивченню залежності між структурою та біологічною активністю, в ряду барбітуратів (похідних барбітурової кислоти) одержані препарати ультракороткотривалої дії, які швидко елімінують з організму. Такі засоби здатні викликати втрату свідомості. Посилення наркотичної активності барбітуратів спостерігається при заміні атома Оксигену в положенні 2 системи барбітурової кислоти на атом Сульфуру (такі сполуки називають тіобарбітуратами) та N-метилуванні барбітуратів:



Посилення наркотичної активності при таких модифікаціях барбітуратів пояснюється збільшенням ліпофільності їх молекул. Слід зазначити, що барбітурати є слабкими кислотами. Після введення вони розкладаються на велику кількість неіонізованих форм з високою ліпофільністю, і відповідно, з високою здатністю проникати через різні мембрани і гематоенцефалічний бар'єр.

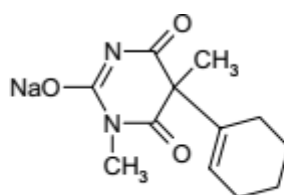
Як ін'єкційні анестетики барбітурати мають ряд переваг: на першому етапі розвитку наркозу вони діють заспокійливо, знімають у пацієнтів страх та знижують можливість наркозного шоку. Істотним недоліком ін'єкційних анестетиків є складність контролю за глибиною та тривалістю наркозу.

Гексенал

Hexenalum

Hexobarbital Sodium*

Hexobarbitalum Natricum*



1,5-диметил-5-(циклогексен-1'-іл)-барбітурат натрію

Тіопентал-натрій

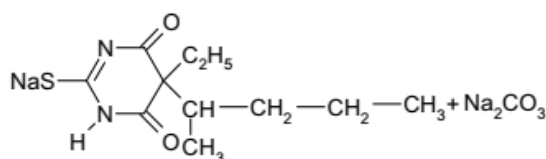
Thiopentalum-natrium

Thiopentalum Natricum cum

Natrii Carbonate*

Thiopental Sodium with

Sodium Carbonate*

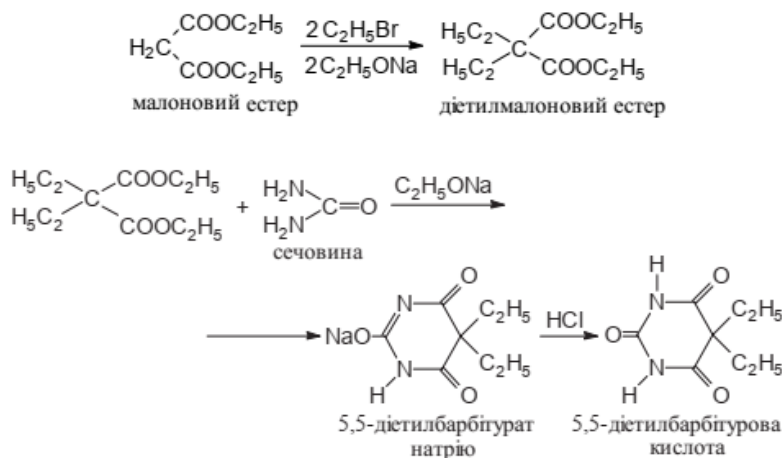


суміш 5-етил-5-(2'-аміл)-2-тіобарбітурату натрію з
безводним натрію карбонатом

Добування. Синтез похідних барбітурової кислоти складається з двох етапів:

- 1) отримання відповідного естеру малонової кислоти;
- 2) конденсація отриманого естеру з сечовиною в присутності натрію алкоголяту в розчині абсолютного спирту.

Як приклад можна навести схему синтезу барбіталу:

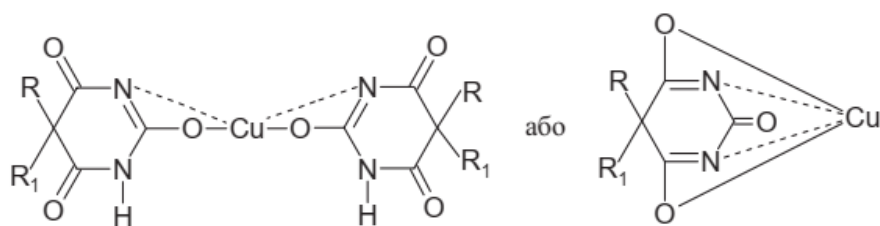


Ідентифікація:

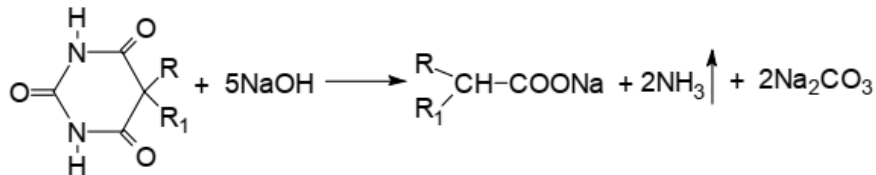
1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.
2. Утворення комплексних солей з катіонами важких металів:
 - з аргентуму нітратом – білий осад;
 - з кобальту (II) нітратом у присутності кальцію хлориду – синьо-фіолетове забарвлення та осад (групова реакція на барбітурати, за винятком N-заміщених) (ДФУ);
 - з купруму (II) сульфатом в присутності калію гідрокарбонату і калію карбонату (специфічна реакція):

гексенал – блакитне забарвлення, що переходить в яскраво-синє, після чого випадає білий осад;

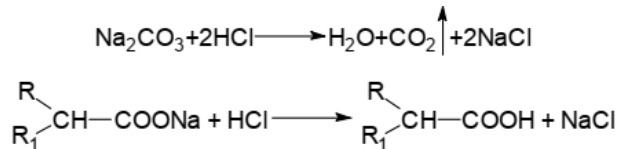
Реакції необхідно проводити в нейтральному середовищі (щоб запобігти утворенню осадів гідроксидів металів). Кислотні форми спочатку нейтралізують розчином натрію гідроксиду. Припускають, що склад комплексів може бути таким:



3. Реакція сплавлення з натрію гідроксидом з утворенням солей дизаміщених похідних оцтової кислоти, амоніаку і натрію карбонату:



При подальшому підкисленні виділяються бульбашки газу (CO₂) і відчувається характерний запах похідних оцтової кислоти:

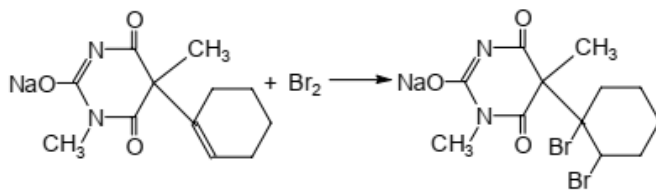


4. Реакції утворення забарвлених продуктів при конденсації:

з формальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою:

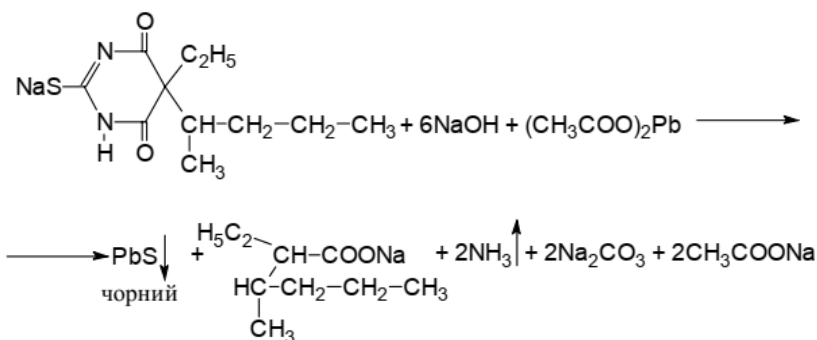
гексенал – темно-червоне з зеленою флуоресценцією;

5. Гексенал знебарвлює розчин калію перманганату і бромну воду (за рахунок наявності подвійного зв'язку):

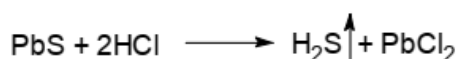


6. Сульфур в тіопентал-натрії виявляють:

а) при нагріванні з розчинами плюмбуму (II) ацетату і натрію гідроксиду:



Після підкислення виділяється гідрогенсульфід:

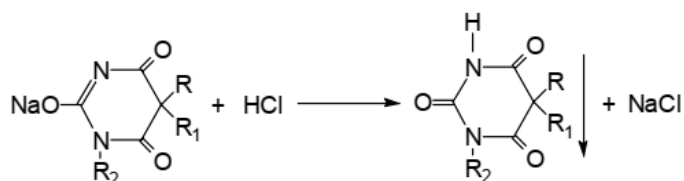


б) реакцією на сульфат-іони після сухої мінералізації з сумішшю натрію карбонату і калію нітрату.

7. Натрієві солі барбітуратів ідентифікують також:

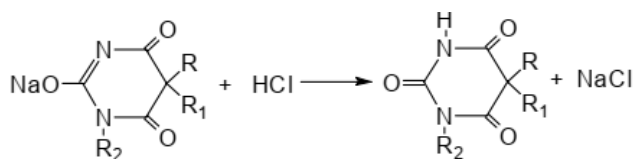
а) відповідними реакціями на натрій;

б) за температурою плавлення кислотної форми після додавання кислоти хлористоводневої:



Кількісне визначення:

1. ацидиметрія у водному середовищі для натрієвих солей барбітуратів, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1$:



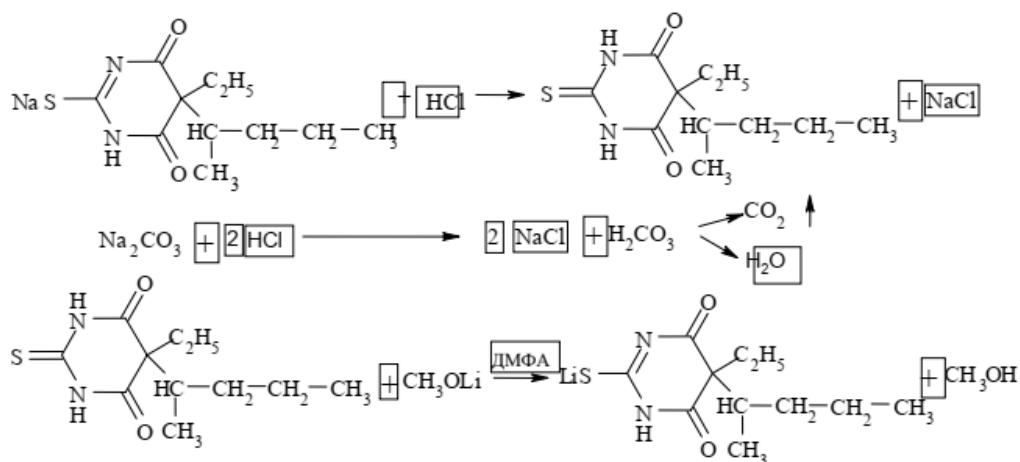
При цьому титрується і домішка вільного лугу. Вміст натрієвої солі барбітурату (%) у перерахунку на суху речовину розраховують за формулою:

$$\% = \frac{V_{HCl} \cdot КП \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_{нав.} \cdot (100 - \% \text{ вологу})} - \% \text{ лугу} \cdot K,$$

де: % лугу – відсотковий вміст вільного лугу в речовині;

K – коефіцієнт, який розраховують як співвідношення М.м. солі до М.м. натрію гідроксиду.

2. тіопентал-натрій переводять у кислотну форму і титрують розчином літію метилату, $s = 1$:



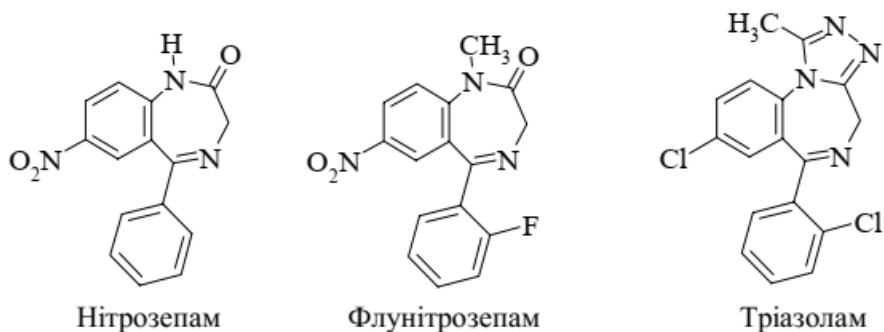
Зберігання. У добре закупорених склянках. Фенобарбітал і бензонал – у склянках із темного скла в захищеному від світла місці. Гексенал і тіопентал-натрій – у скляних флаконах по 0,5–1,0 г, герметично закритих гумовими пробками, обтиснутими алюмінієвими ковпачками, в сухому, прохолодному, захищеному від світла місці. Як стабілізатор до гексеналу додають 0,05–0,25 % натрію гідроксиду; тіопентал-натрію – 5–6 % натрію карбонату. Водні розчини натрієвих солей барбітуратів легко гідролізуються, тому їх розчини готують *ex tempore*.

Лікарські засоби, які дають можливість відрегулювати сон, називають гіпнотиками. Сприяють налагодженню нормального сну також і седативні засоби. Вони викликають заспокоєння за рахунок пригнічення підвищеної збудливості ЦНС. Спільною властивістю гіпнотиків та сполук седативної дії є здатність викликати пригнічення ЦНС, нормалізуючи в ній процеси аналізу та синтезу. У невеликих дозах гіпнотики можуть діяти седативно, навіювати сонливість, в свою чергу, седативні засоби можуть коригувати сон. За М.Д. Машковським снодійні засоби повинні мати наступні властивості:

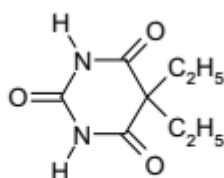
1. Відновлювати нормальний (фізіологічний) сон.
2. Бути ефективними і безпечними для різних груп хворих.
3. Давати швидкий ефект.
4. Забезпечувати оптимальну тривалість сну.
5. Не викликати пригнічення дихання, порушення пам'яті та інших побічних ефектів.
6. Не викликати звикання, фізичної і фізіологічної залежності.

На теперішній час такі «ідеальні» снодійні ще не знайдено. Першими препаратами, які мали снодійну дію, були похідні барбітурової кислоти – барбітурати. Першим з цієї групи препаратів, що показав високу гіпнотичну активність був веронал (барбітал), синтезований у 1903 р. в лабораторії Е. Фішера. З синтезованих до цього часу близько 2500 сполук цього класу більш ніж 50 застосовуються в клінічній практиці.

З відносно нових препаратів слід відмітити снодійні, які мають у своєму складі бензодіазепінове кільце, серед яких найбільш активні 7-нітропохідні бензодіазепінів: нітразепам, флунітразепам, тріазолам, клоназепам:



Барбітал
Barbitalum
Barbital*



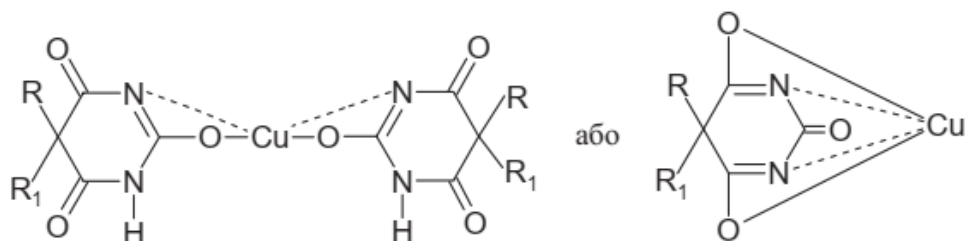
5,5- діетилбарбітурова кислота

Ідентифікація:

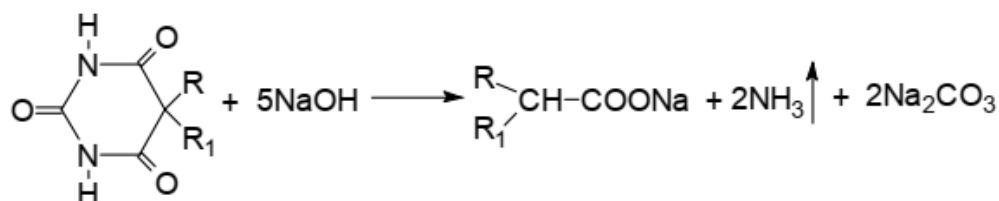
1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.
 2. Утворення комплексних солей з катіонами важких металів:
 - з аргентуму нітратом – білий осад;
 - з кобальту (II) нітратом у присутності кальцію хлориду – синьфіолетове забарвлення та осад (групова реакція на барбітурати, за винятком N-заміщених) (ДФУ);
 - з купруму (II) сульфатом в присутності калію гідрокарбонату і калію карбонату (специфічна реакція):
- барбітал** – синє забарвлення і осад червоно-бузкового кольору;

Реакції необхідно проводити в нейтральному середовищі (щоб запобігти утворенню осадів гідроксидів металів). Кислотні форми спочатку нейтралізують розчином натрію гідроксиду.

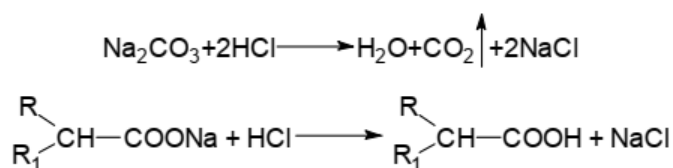
Припускають, що склад комплексів може бути таким:



3. Реакція сплавлення з натрію гідроксидом з утворенням солей дизаміщених похідних оцтової кислоти, амоніаку і натрію карбонату:



При подальшому підкисленні виділяються бульбашки газу (CO₂) і відчувається характерний запах похідних оцтової кислоти:



4. Реакції утворення забарвлених продуктів при конденсації:

- а) з формальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою: фенобарбітал, бензонал – рожеве забарвлення;
гексенал – темно-червоне з зеленою флуоресценцією;
- б) з *n*-диметиламінобезальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою:
етамінал-натрій – вишнево-червоне забарвлення;
барбітал – жовте.

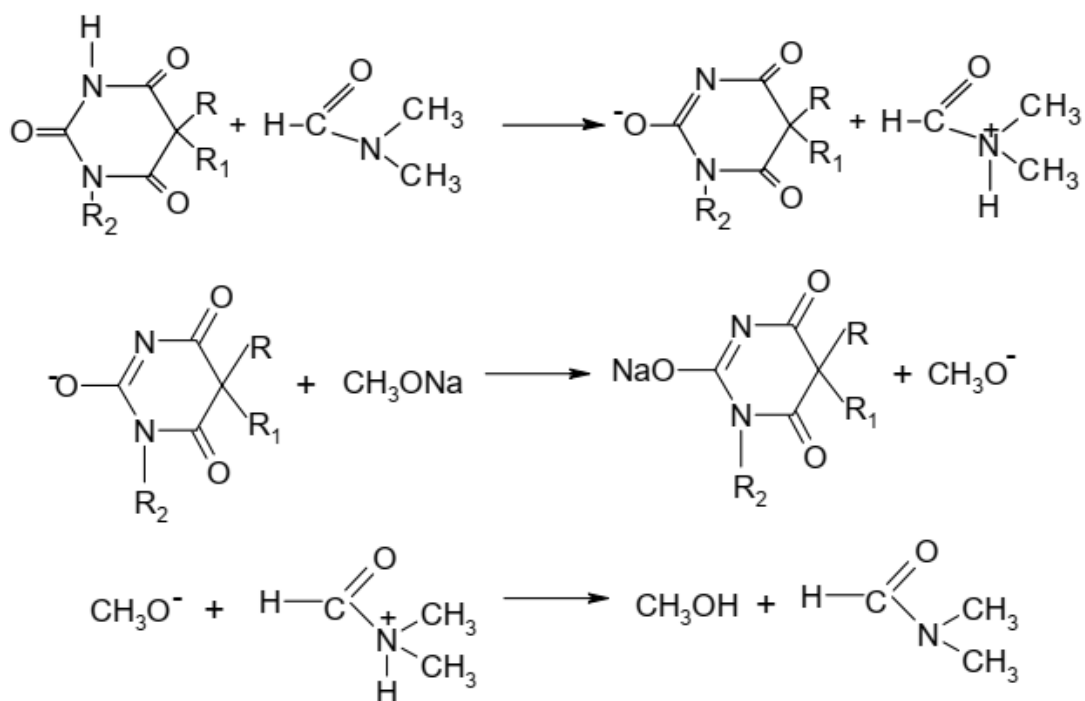
Випробування на чистоту. У барбіталі і фенобарбіталі, крім загальних домішок, визначають за кислотними властивостями домішку відповідно 5-етил- або 5-фенілбарбітурової кислоти. Оскільки ці кислоти сильніші, ніж відповідні барбітурати, при додаванні метилового червоного розчин повинен мати червоно-оранжевий (але не червоний) колір. У сольових формах барбітуратів визначають допустимі домішки:

а) вільного луку (титруванням кислотою хлористоводневою, індикатор – тимолфталейн);

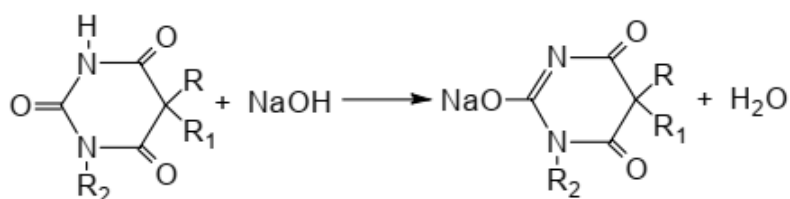
б) метилового спирту за реакцією з хромотроповою кислотою

Кількісне визначення: Кислотно-основне титрування:

а) алкаліметрія в неводному середовищі для кислотних форм барбітуратів. Наважку субстанції розчиняють у диметилформаміді (ДМФА) або суміші диметилформаміду і бензолу, нейтралізованому за тимоловим синім (підсилюють кислотні властивості барбітурату) і титрують розчином натрію метилату або розчином натрію гідроксиду у суміші метанолу і бензолу, індикатор – тимоловий синій, $s = 1$:



б) алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі для кислотних форм барбітуратів. Наважку розчиняють у нейтралізованому за тимолфталейном спирті для поліпшення розчинності барбітуратів і зменшення гідролізу їх солей, $s = 1$:



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 засобів для наркозу, психотропних ЛЗ та снодійних ЛЗ.
2. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією психотропних ЛЗ.
3. Способи одержання, методи аналізу снодійних ЛЗ, наркотичних анальгетиків та їх аналогів.
4. Застосування в медицині психотропних ЛЗ, наркотичних анальгетиків та їх аналогів.

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. 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 № 9

Тема: Протисудомні та протиепілептичні засоби. Засоби для лікування паркінсонізму. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, методи отримання, методи аналізу, застосування в медицині.

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 протисудомних та протиепілептичних засобів.

Мета: ознайомити з групою лікарських засобів, що виявляють протисудомну та протиепілептичну дію. Повинні знати характеристику, класифікацію, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

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

План і організаційна структура лекції:

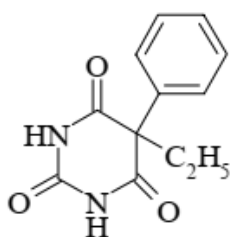
1. Фармацевтичний аналіз основних представників лікарських засобів, що проявляють протисудомну та протиепілептичну дію.
2. Фармацевтичний аналіз протипаркінсонічних лікарських препаратів.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

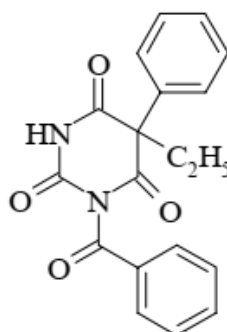
1. Фармацевтичний аналіз основних представників лікарських засобів, що проявляють протисудомну та протиепілептичну дію.

Серед відомих протисудомних (антиепілептичних) засобів застосовуються препарати, які мають структурну схожість. Перша група протиепілептичних препаратів – барбітурати і спорідненні до них сполуки (наприклад, гексамідин, який за хімічною будовою є дезоксибарбітуратом і

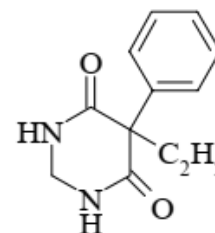
відрізняється від фенобарбіталу відсутністю карбонільної групи в положенні 2):



Фенобарбітал



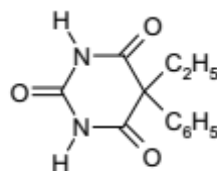
Бензонал



Гексамідин

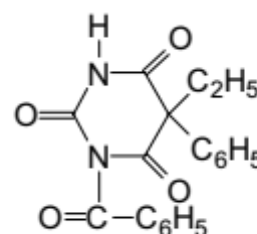
Фенобарбітал до теперішнього часу (хоча вперше був застосований на початку ХХ сторіччя) є одним з найбільш ефективних проти епілептичних засобів. Він специфічно пригнічує високовольтні, високочастотні розряди, які виникають у мозку під час сильного епілептичного нападу. Бензонал легко перетворюється на фенобарбітал шляхом 1-дебензоїлювання, яке проходить у водних середовищах. Цей процес легко проходить в організмі людини, таким чином, бензонал є проліками.

Фенобарбітал
Phenobarbitalum
Luminal*



5-етил-5-фенілбарбітурова кислота

Бензонал
Benzonalum
Benzobarbitalum*
Benzobarbital*



1-бензоїл-5-етил-5-фенілбарбітурова кислота

Властивості. Білі кристалічні речовини, біла піноподібна маса (гексенал) або суха пориста маса жовтуватого кольору зі своєрідним запахом (тіопентал-натрій), гіркі на смак. Барбітурати-кислоти практично не розчинні або дуже мало розчинні у воді, розчинні або важко розчинні в спирті й інших органічних розчинниках, легкорозчинні в розчинах лугів. Барбітурати-солі

гігроскопічні, розчинні або легкокорозивні у воді і спирті, практично нерозчинні в ефірі.

Ідентифікація:

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

2. Утворення комплексних солей з катіонами важких металів:

з аргентуму нітратом – білий осад;

з кобальту (II) нітратом у присутності кальцію хлориду – синьофіолетове забарвлення та осад (групова реакція на барбітурати, за винятком N-заміщених) (ДФУ);

з купруму (II) сульфатом в присутності калію гідрокарбонату і калію карбонату (специфічна реакція):

барбітал – синє забарвлення і осад червоно-бузкового кольору;

фенобарбітал – осад світло-бузкового кольору, що не змінюється при стоянні;

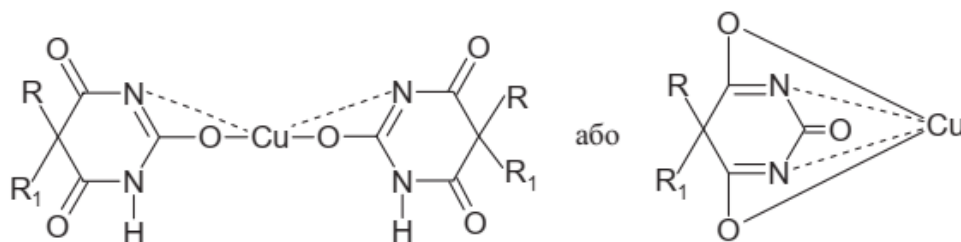
бензонал – сіро-блакитне забарвлення, що переходить в яскраво-синє, після чого випадає білий осад;

етамінал-натрій – осад блакитного кольору;

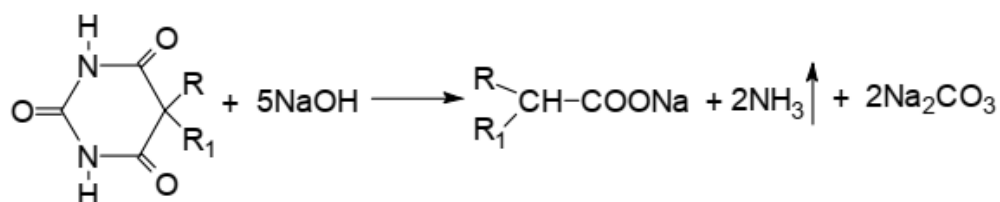
гексенал – блакитне забарвлення, що переходить в яскраво-синє, після чого випадає білий осад; **тіопентал-натрій** – жовто-зелене забарвлення із зависсю.

Реакції необхідно проводити в нейтральному середовищі (щоб запобігти утворенню осадів гідроксидів металів). Кислотні форми спочатку нейтралізують розчином натрію гідроксиду.

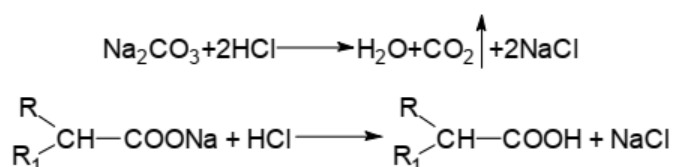
Припускають, що склад комплексів може бути таким:



3. Реакція сплавлення з натрію гідроксидом з утворенням солей дизаміщених похідних оцтової кислоти, амоніаку і натрію карбонату:



При подальшому підкисленні виділяються бульбашки газу (CO₂) і відчувається характерний запах похідних оцтової кислоти:



4. Реакції утворення забарвлених продуктів при конденсації:

а) з формальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою: фенобарбітал, бензонал – рожеве забарвлення;

гексенал – темно-червоне з зеленою флуоресценцією;

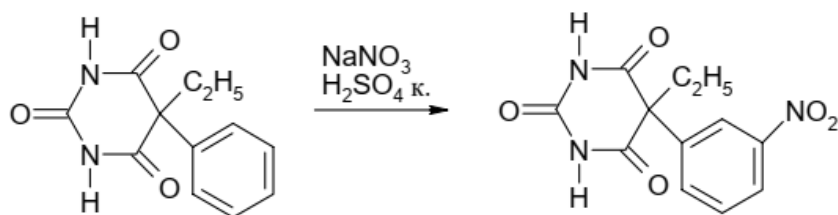
б) з *n*-диметиламінобезальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою:

етамінал-натрій – вишнево-червоне забарвлення;

барбітал – жовте.

Специфічні реакції зумовлені наявністю замісників у положеннях 1 і 5.

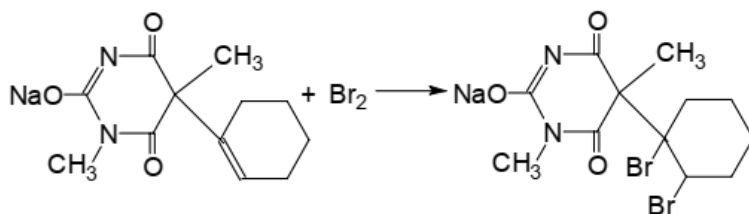
5. При взаємодії фенобарбіталу з натрію нітратом і кислотою сульфатною концентрованою з'являється жовте забарвлення (реакція на фенільний радикал):



6. Бензонал після лужного гідролізу дає реакцію на бензоат-іон (з феруму (III) хлоридом – осад рожево-жовтого кольору).

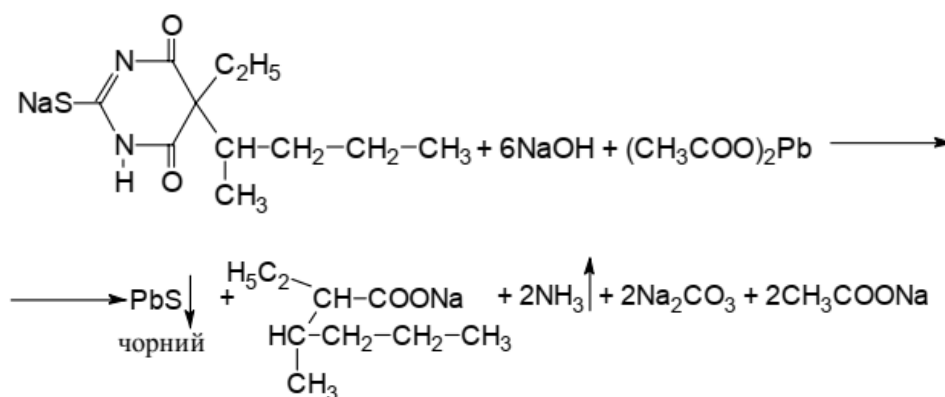


7. Гексенал знебарвлює розчин калію перманганату і бромну воду (за рахунок наявності подвійного зв'язку):

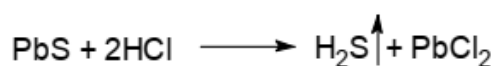


8. Сульфур в тіопентал-натрії виявляють:

а) при нагріванні з розчинами плюмбуму (II) ацетату і натрію гідроксиду:



Після підкислення виділяється гідрогенсульфід:



б) реакцією на сульфат-іони після сухої мінералізації з сумішшю натрію карбонату і калію нітрату.

Випробування на чистоту. У барбіталі і фенobarбіталі, крім загальних домішок, визначають за кислотними властивостями домішку відповідно 5-етил- або 5-фенілбарбітурової кислоти. Оскільки ці кислоти сильніші, ніж відповідні барбітурати, при додаванні метилового червоного розчин повинен мати червоно-оранжевий (але не червоний) колір. У сольових формах барбітуратів визначають допустимі домішки:

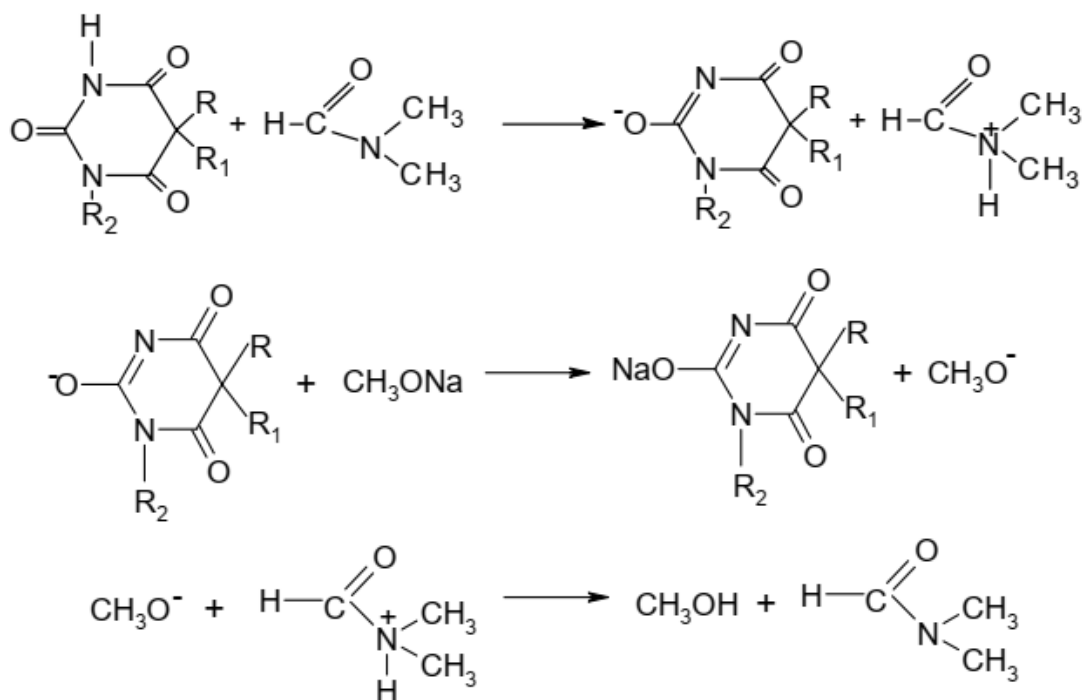
а) вільного лугу (титруванням кислотою хлористоводневою, індикатор – тимолфталейн);

б) метилового спирту за реакцією з хромотроповою кислотою

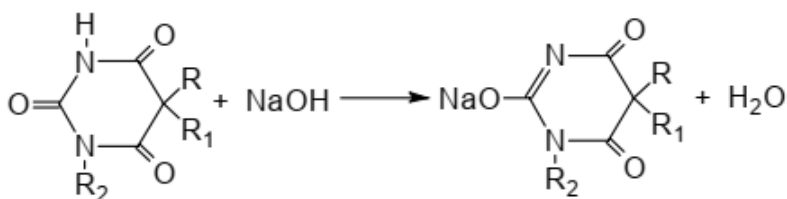
Кількісне визначення: Кислотно-основне титрування:

а) алкаліметрія в неводному середовищі для кислотних форм барбітуратів. Наважку субстанції розчиняють у диметилформаміді (ДМФА) або суміші диметилформаміду і бензолу, нейтралізованому за тимоловим синім

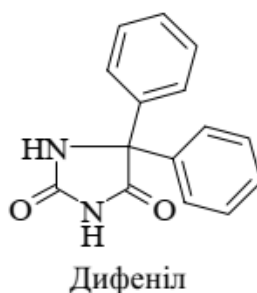
(підсилюють кислотні властивості барбітурату) і титрують розчином натрію метилату або розчином натрію гідроксиду у суміші метанолу і бензолу, індикатор – тимоловий синій, $s = 1$:



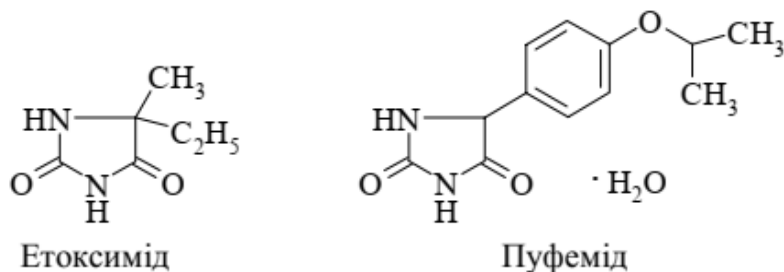
б) алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі для кислотних форм барбітуратів. Наважку розчиняють у нейтралізованому за тимолфталейном спирті для поліпшення розчинності барбітуратів і зменшення гідролізу їх солей, $s = 1$:



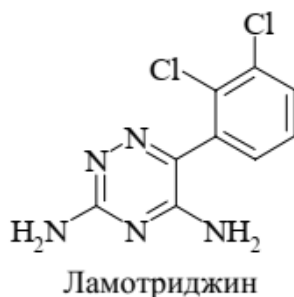
Високоактивною сполукою протисудомної дії є препарат дифеніл, який відноситься до похідних гідантоїну, Він має структурну схожість з барбітуратами:



Дифеніл специфічно інгібує змінення проникненості для іонів натрію в ЦНС, саме це призводить до зменшення розповсюдження судомної активності. Етоксимід і пуфемід пригнічують моторні центри кори головного мозку і підвищують судомний поріг:



Значна протисудомна дія характерна для карбамазепіну (фінлепсину), який має також і аналгетичну дію, використовується у якості психотропного препарату при деяких видах депресії, для лікування маніакально-депресивного синдрому. Слід зазначити, що існує два підходи до створення проти судомних засобів. З одного боку, це стимуляція гальмівних центральних ГАМК-синергічних процесів, яка повинна приводити до зниження збудження постсинаптичних мембран. Таким чином, потрібно проводити пошук агоністів ГАМК-рецепторів або блокаторів ГАМК-трансферази. З іншого боку, можливий і інший підхід, що ґрунтується на блокаді збуджуючих нейромедіаторів – аспарагінової і глютамінової кислот, які вивільняються. На теперішній час широке використання знаходить проти судомний препарат ламотриджин, який стабілізує пресинаптичні нейрональні мембрани, блокує Na^+ – канали, тим самим попереджаючи вивільнення збуджуючих нейромедіаторних амінокислот.



Слід зауважити, що жоден з антиконвульсантів не лікує, вони лише запобігають епілептичному нападу або зменшують ймовірність його

виникнення. Тому важливо, щоб протисудомні засоби не мали шкідливої побічної дії. На практиці цього частково досягають застосуванням комбінації двох препаратів, бо це дозволяє знизити терапевтичну дозу кожного з них.

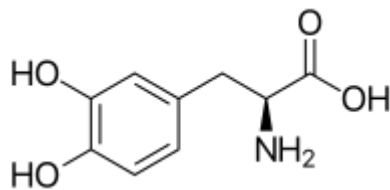
2. Фармацевтичний аналіз протипаркінсонічних лікарських препаратів.

Протипаркінсонічні препарати — група ЛП, які застосовують для лікування хвороби Паркінсона та паркінсонізму різного походження.

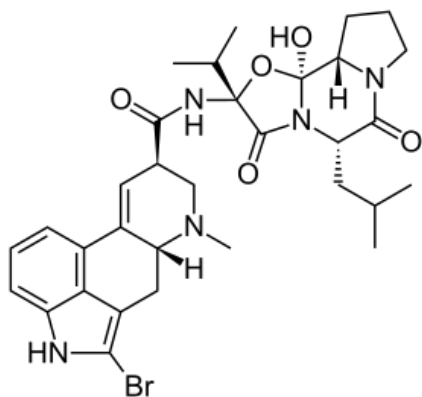
При цьому захворюванні в базальних ядрах головного мозку, а також у чорній субстанції знижується вміст дофаміну, який чинить переважно гальмуючий вплив на неостріатум. Останній бере участь у регуляції функцій спинного мозку. За сучасними уявленнями, зниження рівня дофаміну є найбільш вірогідною причиною рухових та психічних порушень, які характеризують синдром паркінсонізму. У розвитку паркінсонізму провідне місце посідає виникнення дисбалансу між дофамінергічною та глутаматергічною системами головного мозку. На цьому фоні превалює стимулювальний вплив глутаматергічних нейронів. Це призводить до порушень рухових та психічних функцій. Виникають акінезія, тремор, ригідність. Таким чином, терапія хвороби Паркінсона спрямована на відновлення динамічної рівноваги між різними медіаторними системами, які регулюють функції базальних ядер. Один з основних шляхів фармакотерапії паркінсонізму полягає в усуненні дефіциту дофаміну у відповідних ядрах.

Препарати для лікування паркінсонізму класифікують за механізмом дії на ЛЗ, які активують дофамінергічні впливи — попередник дофаміну леводопа, препарати, що стимулюють дофамінові рецептори — бромокриптин, селегілін; препарати, що пригнічують глутаматергічні впливи — амантадин, глудантан; препарати, що пригнічують холінергічні впливи — тригексифенідил, дифенілтропіну гідрохлорид, триперидин, дітазин. Основним фармакологічним ефектом протипаркінсонічних препаратів є усунення симптомів паркінсонізму: зниження ригідності та скруті скелетних м'язів (тригексифенідил, трипериден, леводопа, амантадин, глудантан, бромокриптин); усунення тремору (леводопа, глудантан); слинотечі

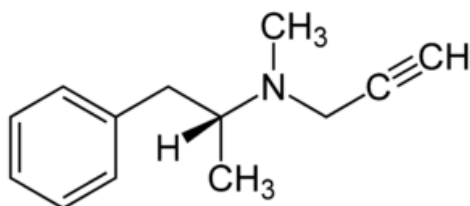
(леводопа, триперидин, тригексифенідил); пітливісті та сальності шкіри дифенілтропін, діетазин). Для амантадину і глудантану характерний протівірусний ефект.



Леводопа

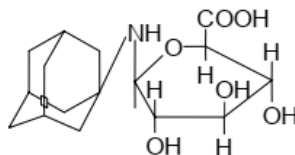


Бромокриптин



Селегілін

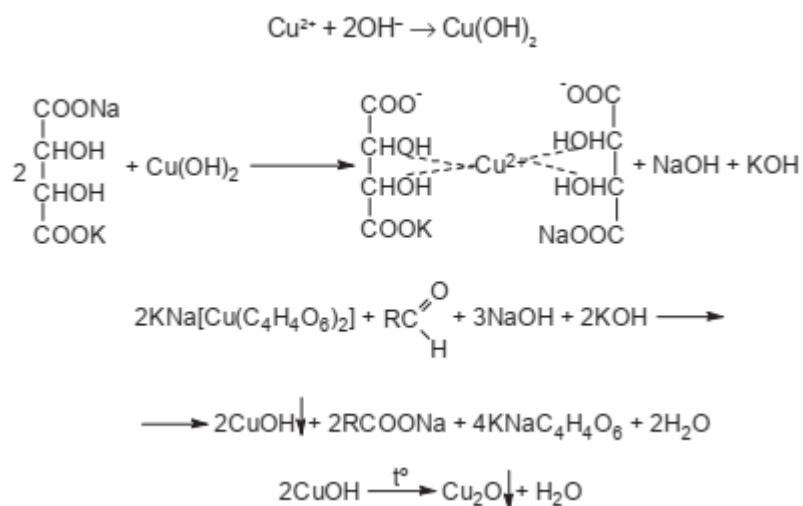
Глудантан (Gludantanum)



Глюкуронід 1-аміноадамтану

Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Важко розчинний у воді, мало розчинний у спирті.

Ідентифікація: 1. Взаємодія з мідно-тарtratним реактивом (реактивом Фелінга) (відновні властивості глюкуронової кислоти).



2. З натрію нітропрусидом у присутності ацетону і натрію карбонату утворюється зелене забарвлення.

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

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Антипаркінсонічний 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. Принципи класифікації протисудомних та протиепілептичних засобів, засоби для лікування паркінсонізму.
2. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією протисудомних та протиепілептичних засобів, засоби для лікування паркінсонізму.
3. Способи одержання, методи аналізу протисудомних та протиепілептичних засобів, засоби для лікування паркінсонізму.
4. Застосування в медицині протисудомних та протиепілептичних засобів, засоби для лікування паркінсонізму.

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>

Лекція № 10

Тема: Блювотні та протиблювотні засоби. Протикашлеві засоби. Ноотропні лікарські засоби. Антигістамінні засоби. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

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 протикашлевих, ноотропних, антигістамінних ЛЗ.

Мета: ознайомити з групою лікарських засобів, що виявляють протикашлеву дію, блювотну та проти блювотну дію, ноотропними, антигістамінними

лікарськими засобами. Повинні знати характеристику, класифікацію, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

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 прокашльових лікарських засобів.
2. Фармацевтичний аналіз ноотропних лікарських препаратів.
3. Фармацевтичний аналіз антигістамінних лікарських засобів.
4. Фармацевтичний аналіз блювотних та протиблювотних лікарських засобів.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

1. Фармацевтичний аналіз прокашльових лікарських засобів.

ПРОТИКАШЛЬОВІ ПРЕПАРАТИ (лат. *antitussiva*) — лікарські препарати, які виявляють протикашльову дію при захворюваннях легень та верхніх дихальних шляхів.

Протикашльові засоби знижують збудливість кашльового центру і пригнічують кашель. Процес очищення дихальних шляхів відбувається внаслідок рефлекторного підвищення секреції бронхіальних залоз, активності миготливого епітелію і перистальтичних рухів бронхіол. Подразнення кашльових рефлексогенних зон, особливо в ділянці біфуркації трахеї і нижче гортані, викликає кашель. Кашель — це рефлекторний акт, що координується кашльовим центром, який міститься у довгастому мозку поруч з дихальним. Кашель є захисною реакцією, що сприяє усуненню подразника з дихальних шляхів. У випадках їх заповнення секрет стає в'язким за рахунок збільшення концентрації білків, глікозаміногліканів, лейкоцитів і відділяється важко. Кашель набуває тривалого характеру і виснажує хворого. Напад кашлю викликає підвищення тонуусу бронхіальних м'язів, розтягнення легень, зниження легеневої вентиляції, порушення функції серця і кровообігу в

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 147

малому та великому колах. Застосовуючи протикашльові засоби, повністю пригнічувати кашель не слід, оскільки це погіршує самоочищення бронхів і затримує процес одужання.

Проти кашлю застосовують лікарські засоби, що пригнічують кашель (протикашльові), і засоби, які полегшують виділення харкотиння (відхаркувальні).

Класифікація. Протикашльові засоби поділяють на дві групи: 1. Засоби центральної дії, що пригнічують кашльовий центр: а) наркотичні анальгетики (кодеїну фосфат, морфіну гідрохлорид); б) ненаркотичні протикашльові засоби (глауцин, окселадин). 2. Засоби периферичної дії, які блокують чутливі нервові закінчення кашльових рефлексогенних зон (лібексин).

До препаратів центральної дії належать наркотичні анальгетики (кодеїну фосфат, морфіну гідрохлорид) та ненаркотичні протикашльові засоби (глауцину гідрохлорид, окселадин, бутамірату цитрат), які застосовують у тих випадках, коли кашель не має продуктивного характеру. Головним показанням для їх застосування є тривалий сухий кашель при хронічних запальних процесах дихальних шляхів.

У випадках тривалого застосування кодеїну фосфату разом з ослабленням кашлю зменшується легенева вентиляція внаслідок пригнічення дихального центру і виникає можливість пристрасті. Кодеїну фосфат протипоказаний дітям до 6 місяців. У зв'язку з можливістю розвитку пристрасті його призначають з обмеженнями, як і інші наркотичні анальгетики. Кодеїну фосфат входить до складу комбінованих таблеток, що застосовують проти кашлю «Кодтерпін», «Таблетки від кашлю» та ін.

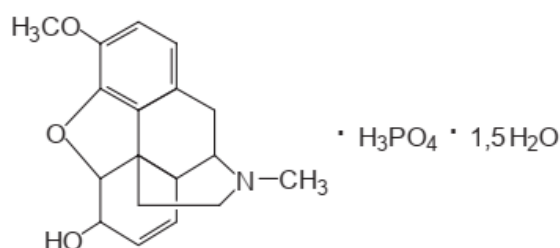
Глауцину гідрохлорид є алкалоїдом мачку жовтого родини макових. На відміну від опіатів, діє на кашльовий центр вибірково, не пригнічуючи дихання і не затримуючи виділення харкотиння. Не викликає обстипації і лікарської залежності, дітям не протипоказаний. Препарат має адреноблокуючі властивості, тому в разі зниженого артеріального тиску не рекомендується.

Окселадин (пакселадин, тусупрекс) вибірково пригнічує кашльовий центр. Не викликає сонливості, не пригнічує дихання, не впливає на моторику кишок. Побічна дія: нудота, блювання, біль у надчеревній ділянці.

Бутамірату цитрат (інтусин, стоптусин, синекод) крім протикашльової має бронхорозширювальну, відхаркувальну, протизапальну дію.

Лібексин — це синтетичний препарат переважно периферичної дії з місцевоанестезуючими і спазмолітичними властивостями. За протикашльовим ефектом не поступається кодеїну гідрохлориду, проте не пригнічує дихання і не викликає залежності. Показання: гостра респіраторна вірусна інфекція, бронхіт, бронхіальна астма та ін. Засоби, які пригнічують кашель, комбінують з відхаркувальними.

Кодеїну фосфат (Codeini phosphas)



Властивості. Білий кристалічний порошок, без запаху, гіркий на смак. На повітрі вивітрюється. Легкорозчинний у воді, мало розчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі та хлороформі.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає ті ж реакції, що і кодеїн:

а) Фізико-хімічними методами: температура плавлення, УФ- та ІЧспектроскопія.

б) При нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється синє забарвлення, яке переходить у червоне при додаванні однієї краплі кислоти нітратної розведеної.

в) Нефармакопейні реакції:

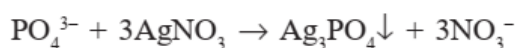
- з реактивом Маркі – синьо-фіолетове забарвлення, яке посилюється при стоянні;

- з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення.

2. Кодеїну фосфат ідентифікують також:

а) за реакцією на фосфати з розчином аргентуму нітрату по випадінню жовтого осаду.

З розчином аргентуму нітрату; утворюється жовтий осад, колір якого не змінюється при кип'ятінні і який розчиняється при додаванні розчину амоніаку:

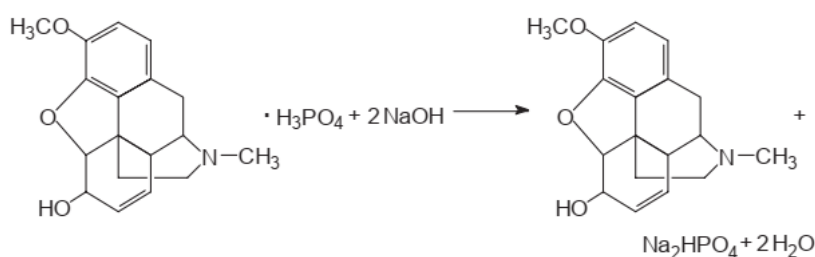


б) за температурою плавлення основи кодеїну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду (154–157 °C).

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, $s = 1$.

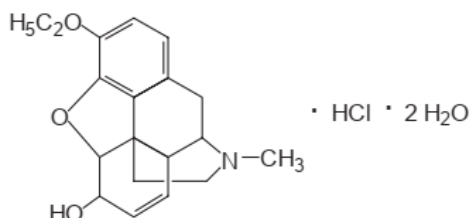
2. Алкаліметрія в присутності спирто-хлороформної суміші, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$:



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

Застосування. Анальгезуючі (наркотичні) і протикашльові засоби.

Етилморфіну гідрохлорид (Aethylmorphini hydrochloridum) (ДФУ) Діонін (Dioninum)



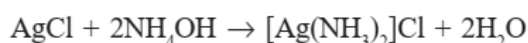
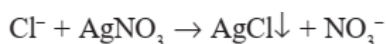
(5R,6S)-4,5-Епокси-3-етокси-N-метилморфін-7-ен-6-олу гідрохлорид

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

Розчинний у воді і 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

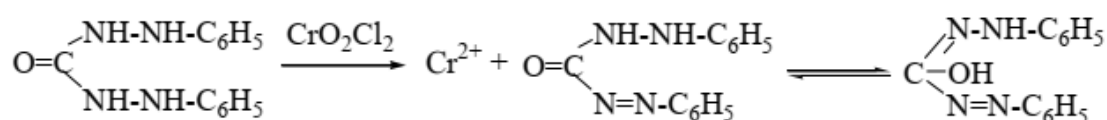
1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія.
2. За температурою плавлення основи етилморфіну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду.
3. При нагріванні субстанції з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється блакитне забарвлення, що переходить у червоне після від додавання кислоти нітратної концентрованої.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
 - а) з розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку:



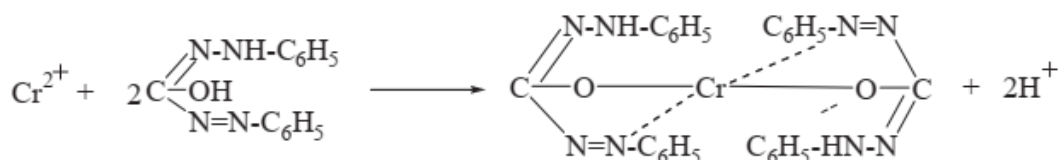
- б) реакцією сухої речовини з калію дихроматом і кислотою сульфатною – папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір. Хлориди взаємодіють з калію дихроматом у присутності кислоти сульфатної з утворенням легкої сполуки – хлористого хромілу:



Хлористий хроміл окиснює дифенілкарбазид до безбарвного дифенілкарбазону:

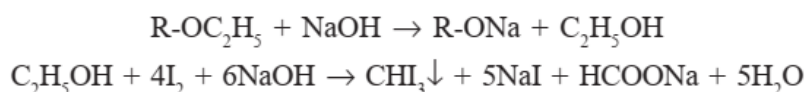


Далі утворюється внутрішньокмплесна сполука фіолетово-червоного кольору:



5. Нефармакопейні реакції.

а) йодоформна проба. При нагріванні до кипіння суміші субстанції, кристалічного йоду та розчину натрію гідроксиду з'являється характерний запах йодоформу:



б) з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення;

в) УФ-спектрофотометрія.

Кількісне визначення.

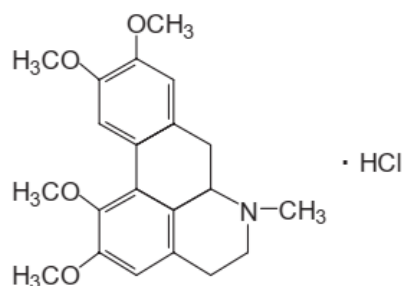
1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, кінець титрування визначають потенціометрично, $s = 1$.

2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі з додаванням хлороформу, $s = 1$

Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

Застосування. Анальгезуючий (наркотичний) і протикашльовий засіб. Для лікування очей як протизапальний засіб.

Глауцину гідрохлорид (Glaucini hydrochloridum)



4,5,7,8-Тетраметоксипоморфіну гідрохлорид

Алкалоїд із трави мачка жовтого.

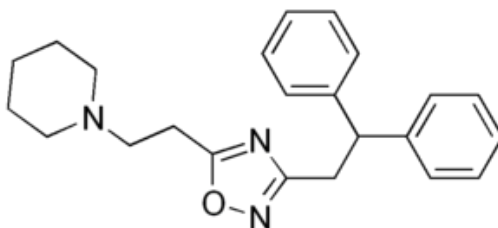
Властивості. Білий або світло-кремовий дрібнокристалічний порошок. Розчинний у воді, важко розчинний у спирті.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Протикашльовий засіб; на відміну від кодеїну не пригнічує дихання, не викликає звикання і пристрасті, проявляє помірну гіпотензивну дію.

Лібексін (Преноксдіазіна гідрохлорид)

Libexin (Prenoxdiazin hydrochloridum)



3-(β,β-Дифенілетил)-5-(β-1'-піперидилетил)-1,2,4-оксadiaзолу гідрохлорид

Білий кристалічний порошок, розчинний у воді. За протикашлевою активністю відповідає кодеїнові, але на відміну від нього, не пригнічує дихання і не викликає пристрасті. При хронічних бронхітах виявляє протизапальну дію.

Застосовують як протикашлевий засіб при катарах верхніх дихальних шляхів, гострих і хронічних бронхітах, бронхопневмонії, бронхіальній астмі та інших захворюваннях.

2. Фармацевтичний аналіз ноотропних лікарських препаратів.

Ноотропні препарати (лат. *nootropa* < грец. *noos* — розум, мислення + *tropos* — напрямок) — препарати, які чинять специфічний вплив на найвищі інтегративні функції мозку, стимулюють процес навчання, поліпшують пам'ять і розумову діяльність, підвищують стійкість мозку до агресивних впливів, підсилюють кортико-субкортикальний зв'язок. Група ноотропних препаратів відома з 1972 р. Препаратів, які цілком відповідають цим вимогам, сьогодні не існує, і навряд чи можна чекати створення препаратів із настільки багатограним, комплексним, позитивним впливом на найскладніші функції організму. Проте термін «ноотропи» увійшов у медичну практику, і препарати, які відповідають тією чи іншою мірою переліченими вище властивостям, стали приєднувати до групи ноотропних препаратів.

Загальноприйнятої класифікації загальноприйнятої класифікації ноотропних препаратів поки що не існує. За сучасними переконаннями, до ноотропних препаратів належать: похідні піролідону — пірацетам,

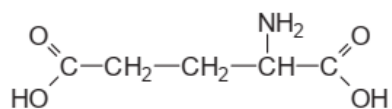
етирацетам, анірацетам, оксирацетам, прамірацетам, нефірацетам та ін.; похідні диметиламіноетанолу — деанолу ацеглюмат, меклофеноксат, центрофеноксин; похідні піридоксину — піритинол; препарати нейроамінокислот — ГАМК, похідні ГАМК — фенібут, нікотиноїл ГАМК, гопантенова кислота, гліцин, глутамінова кислота, натрію оксибутират; препарати, що посилюють мозковий кровообіг, мікроциркуляцію та метаболізм, — ніцерголін, вінпоцетин, вінкамін, цинаризин, флунаризин, німодипін; ксантинові похідні — пеноксифілін, карнітин, фосфатидилсерин; вітаміни та їх похідні — піридоксин, пантотенова кислота, фолієва кислота, вітамін Е; холіноміметики центральної дії — холіну альфосцерат; препарати Ginkgo biloba — Білобіл, Мемоплант, Ревайтл гінкго, Танакан та ін.; проміжні продукти метаболізму клітини — оротова та бурштинова кислоти; субстрати, що постачають енергію: інозин, АТФ, РНК, глюкозо-1- і глюкозо-6-фосфат; комбіновані препарати — Інстенон. Незважаючи на різницю в спектрах ефектів, усі перелічені препарати мають позитивний вплив на пам'ять (ноотропна дія). За основними фармакологічними властивостями Ноотропні препарати відрізняються від інших психотропних препаратів. Вони не чинять вираженої психостимулюючої або седативної дії, не викликають специфічних змін біоелектричної активності мозку, виснаження функціональних можливостей організму, звикання і залежності. Разом з тим вони тим чи іншим чином стимулюють передавання збудження в центральних нейронах, полегшують передавання інформації між півкулями головного мозку, поліпшують енергетичні процеси і кровопостачання мозку, підвищують його стійкість до гіпоксії. Найбільш важливим проявом їх дії є активація інтелектуальних і мнестичних функцій, антигіпоксична активність. Ноотропні препарати можуть підсилювати ефекти ГАМК, синтез дофаміну, підвищувати рівень норадреналіну в мозку. Під впливом пірацетаму і меклофеноксату збільшуються вміст ацетилхоліну на рівні синапсів і щільність холінергічних рецепторів. Деякі препарати здатні підвищувати вміст у мозку серотоніну.

Поряд з ноотропною активністю препарати цієї групи виявляють й інші фармакологічні властивості. Напр., пантотенова кислота і нікотиноіл ГАМК виявляють протисудомну активність, а фенібут чинить транквілізуючу дію, для нікотиноїлу ГАМК та фенібуту характерні антиоксидантні властивості, поки що не існує. За сучасними переконаннями, до ноотропних препаратів належать: похідні піролідону — пірацетам, етирацетам, анірацетам, оксирацетам, прамірацетам, нефірацетам та ін.; похідні диметиламіноетанолу — деанолу ацеглюмат, меклофеноксат, центрофеноксин; похідні піридоксину — піритинол; препарати нейроамінокислот — ГАМК, похідні ГАМК — фенібут, нікотиноіл ГАМК, гопантенова кислота, гліцин, глутамінова кислота, натрію оксибутират; препарати, що посилюють мозковий кровообіг, мікроциркуляцію та метаболізм, — ніцерголін, вінпоцетин, вінкамін, цинаризин, флунаризин, німодипін; ксантинові похідні — пеноксифілін, карнітин, фосфатидилсерин; вітаміни та їх похідні — піридоксин, пантотенова кислота, фолієва кислота, вітамін Е; холіноміметики центральної дії — холіну альфосцерат; препарати *Ginkgo biloba* — Білобіл, Мемоплант, Ревайтл гінкго, Танакан та ін.; проміжні продукти метаболізму клітини — оротова та бурштинова кислоти; субстрати, що постачають енергію: інозин, АТФ, РНК, глюкозо-1- і глюкозо-6-фосфат; комбіновані препарати — Інстенон. Незважаючи на різницю в спектрах ефектів, усі перелічені препарати мають позитивний вплив на пам'ять (ноотропна дія). За основними фармакологічними властивостями Ноотропні препарати відрізняються від інших психотропних препаратів. Вони не чинять вираженої психостимулюючої або седативної дії, не викликають специфічних змін біоелектричної активності мозку, виснаження функціональних можливостей організму, звикання і залежності. Разом з тим вони тим чи іншим чином стимулюють передавання збудження в центральних нейронах, полегшують передавання інформації між півкулями головного мозку, поліпшують енергетичні процеси і кровопостачання мозку, підвищують його стійкість до гіпоксії. Найбільш важливим проявом їх дії є активація

інтелектуальних і мнестичних функцій, антигіпоксична активність. Ноотропні препарати можуть підсилювати ефекти ГАМК, синтез дофаміну, підвищувати рівень норадреналіну в мозку. Під впливом пірацетаму і меклофеноксату збільшуються вміст ацетилхоліну на рівні синапсів і щільність холінергічних рецепторів. Деякі препарати здатні підвищувати вміст у мозку серотоніну. Поряд з ноотропною активністю препарати цієї групи виявляють й інші фармакологічні властивості. Наприклад, пантотенова кислота і нікотиноїл ГАМК виявляють протисудомну активність, а фенібут чинить транквілізуючу дію, для нікотиноїлу ГАМК та фенібуту характерні антиоксидантні властивості.

Механізми дії. Встановлено, що їх стимулювальний вплив на пам'ять, мислення й навчання зумовлений головним чином дією ноотропних препаратів на метаболічні процеси в нервовій тканині. Відомо, що в основі терапевтичної дії ноотропним препаратам належить кілька механізмів: поліпшення енергетичного стану нейронів (посилення синтезу АТФ, антигіпоксична й антиоксидантна дія); активація пластичних процесів у ЦНС за рахунок посилення синтезу РНК і білків; посилення процесів синаптичного передавання в ЦНС; поліпшення утилізації глюкози; мембраностабілізуюча дія.

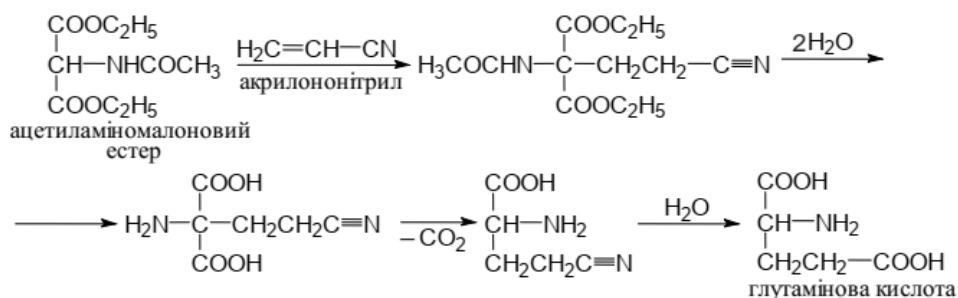
Кислота глутамінова (Acidum glutamicum) (ДФУ)



(S)-2-амінопентан-1,5-дикарбонова кислота

Глутамінова кислота входить до складу ряду білкових речовин: міозину, казеїну, α -лактоглобуліну та ін., у великій кількості міститься в білках мозку, злаках.

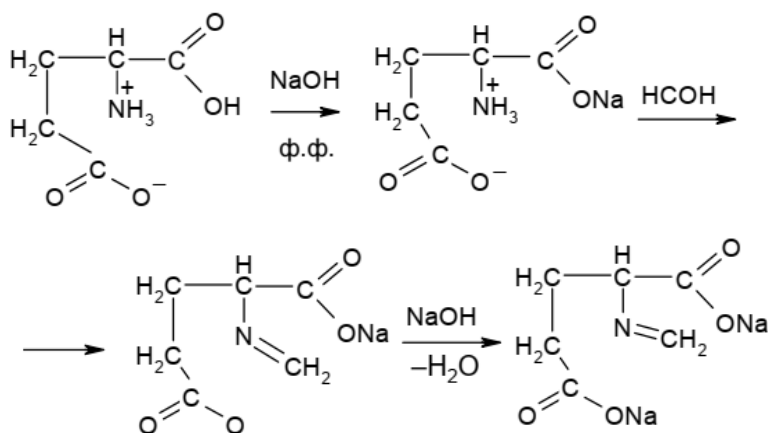
Добування. Кислоту глутамінову одержують гідролізом білкових речовин або синтетично. Вихідними речовинами для синтезу є акрилонітрил та ацетиламінмалоновий естер:



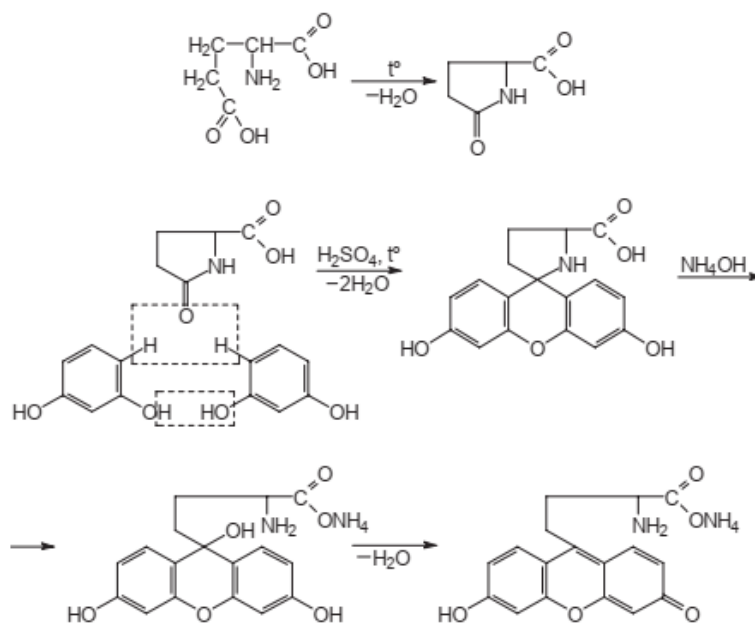
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легкорозчинний у киплячій воді, мало розчинний у холодній воді, практично нерозчинний в кислоті оцтовій, ацетоні, 96 % спирті і ефірі.

Ідентифікація:

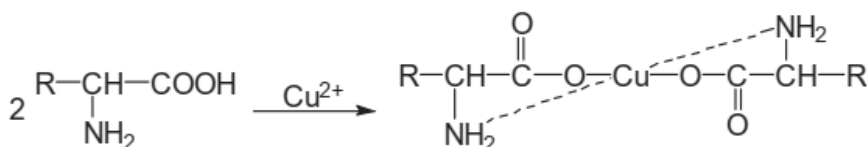
1. За фізичними константами: питоме обертання; фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія та тонкошарова хроматографія.
2. Реакція із натрію гідроксидом у присутності розчину формальдегіду і фенолфталеїну. До розчину кислоти глутамінової додають фенолфталеїн і нейтралізують 1 M розчином натрію гідроксиду до появи червоного забарвлення. Потім додають розчин формальдегіду; спостерігається знебарвлення. До реакційної суміші додають 1 M розчин натрію гідроксиду до появи червоного забарвлення. Загальний об'єм витраченого 1M розчину натрію гідроксиду має бути від 4,0 мл до 4,7 мл:



3. Нефармакопейна реакція: під час сплавлення з резорцином у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється плав червоного кольору; при додаванні води і розчину амоніаку з'являється червонофіолетове забарвлення з зеленою флуоресценцією:

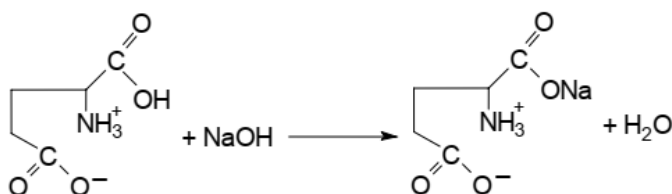


4. Нефармакопейна реакція: з CuSO_4 у лужному середовищі утворюється комплексна сіль, забарвлена у темно-синій колір.



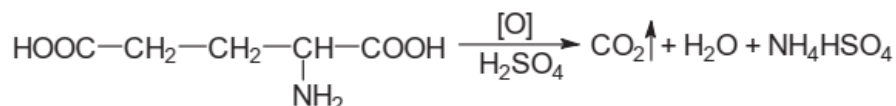
Кількісне визначення.

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

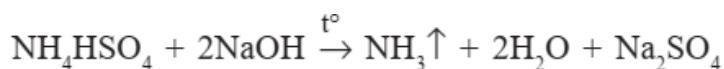


2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

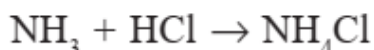
Метод включає дві стадії: мінералізацію органічної речовини (кип'ятіння в спеціальному приладі в присутності K_2SO_4 , CuSO_4 , конц. H_2SO_4 і селену) і кислотно-основне титрування:



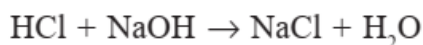
Потім додають концентрований розчин NaOH :



Амоніак, що виділяється, відганяють у колбу-приймач, що містить 0,01 М розчин кислоти хлористоводневої:



Надлишок кислоти хлористоводневої титрують 0,01 М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор змішаний розчин метилового червоного:



Вміст нітрогену розраховують за формулою:

$$\text{вміст нітрогену} = \frac{0,01401 \cdot (n_2 - n_1)}{m_n} \%$$

де: n_1 – об'єм 0,01 М NaOH в основному досліді, мл;

n_2 – об'єм 0,01 М NaOH у контрольному досліді, мл;

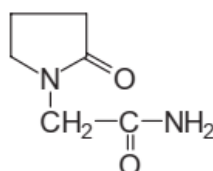
m_n – маса наважки випробовуваної речовини, г.

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

Застосування. У медичній практиці кислота глутамінова застосовується головним чином для лікування захворювань ЦНС, епілепсії, психозів, реактивних станів. У педіатрії лікарський засіб застосовують при затримці психічного розвитку різної етіології, церебральних паралічах, хворобі Дауна.

Пірацетам (Pyracetamum)

Ноотропіл

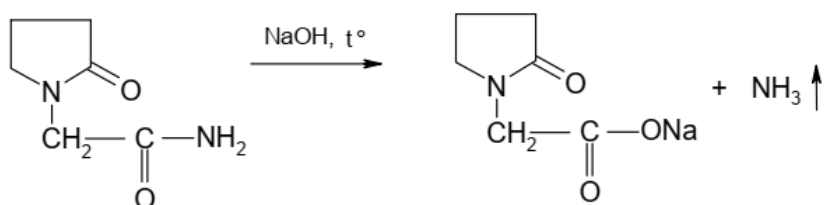


2-(2-Оксопіролідин-1-іл)ацетамід

Властивості. Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді й етанолі, мало розчинний у хлороформі.

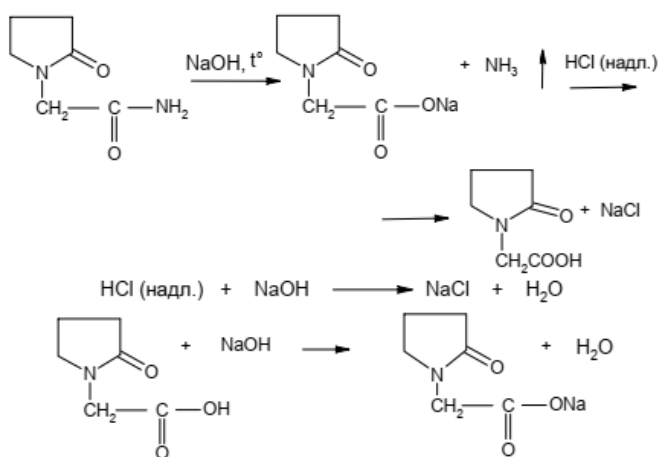
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Відсутність виражених максимумів поглинання в УФ-спектрі 1 %-ного водного розчину в інтервалі 230–350 нм.
3. Виділення амоніаку при нагріванні з розчином натрію гідроксиду:



Кількісне визначення:

1. Згідно з *Ph. Eur.* попередньо проводять лужний гідроліз субстанції, після чого додають надлишок титрованого розчину кислоти хлористоводневої з наступним титруванням реакційної суміші розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$:



2. Визначення нітрогену в органічних сполуках.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Психотропний (ноотропний) засіб.

3. Фармацевтичний аналіз антигістамінних лікарських засобів.

АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ (грец. anti- — проти + histos — тканина + лат. aminum — амін) — специфічна група протиалергічних ліків, фармакологічним ефектом яких є блокада H-рецепторів (H походить від Histamine). Існує декілька типів гістамінових рецепторів: H₁, H₂ та H₃.

H₁-рецептори розташовані в непосмугованих (гладких) м'язах бронхів, кишечника, артерій, вен, капілярів, серця в нейронах ЦНС. H₂-рецептори розташовані в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, непосмугованих м'язах артерій, у нейронах ЦНС, серці, міометрії, тучних клітинах, базофільних і нейтрофільних лейкоцитах, Т-лімфоцитах, у жировій

тканині. H₃-рецептори знаходяться в нейронах ЦНС, серцево-судинній системі, ШКТ, верхніх дихальних шляхах.

Антигістамінні препарати, які блокують H₁-рецептори (H₁-гістаміноблокатори), тим самим усувають або зменшують такі види дії гістаміну (див. *Гістамін*), як підвищення тонуусу непосмугованих м'язів бронхів, кишечнику, матки; зниження АТ (частково); підвищення проникності капілярів із розвитком набряку; гіперемію та свербіж при інтрадермальному введенні гістаміну або при вивільненні в шкірі ендogenousого гістаміну. Зазначені ефекти викликані в основному алергічними реакціями негайного типу, які супроводжуються явищами гострої ексудації: алергічний риніт, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, укуси комах, алергічні реакції на ЛП, алергія на продукти харчування, сироваткова хвороба, дерматози, пара(псевдо)алергічні реакції.

Сьогодні на ринку присутні три покоління ЛП цієї групи. і покоління Антигістамінних препаратів (40-ві роки ХХ ст.) — неселективні блокатори гістамінових рецепторів, дія триває протягом 4–8 год (дифенгідрамін (димедрол), прометазин (дипразин, піпольфен), хлоропірамін (супрастин), мебгідролін (діазолін), клемастин (тавегіл), секвіфенадин (фенкарол), ципрофентадин (перитол), кетотифен (задітен); диметинден і клемастин — до 12, мебгідролін — до 24 год). Вони блокують м-холінорецептори в периферичних тканинах, що призводить до зниження секреції екзокринних залоз, підвищення в'язкості секрету, у т.ч. бронхіального, сухості слизових оболонок ротової порожнини, зниження моторики ШКТ і тонуусу сечовивідних шляхів, порушення акомодатції, підвищення внутрішньоочного тиску та ЧСС. Можливий розвиток протиблювотної та протипаркінсонічної дії, а деякі Антигістамінні препарати виявляють антидофамінову, протикашльову та анксиолітичну дію. Небажані ефекти з боку ШКТ можуть проявлятися нудотою, блюванням, діареєю, зниженням або підвищенням апетиту. Частота побічних ре акцій знижується при вживанні Антигістамінних препаратів з їжею. Вони проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокують H₁-

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 161

рецептори ЦНС, що проявляється седативним ефектом, сонливістю, зниженням психомоторної активності, підвищенням апетиту, відчуттям млявості, порушенням координації рухів, зниженням здатності до навчання та концентрації уваги. Найбільш часто седацію викликають препарати групи дифенгідраміну (димедрол). Седативний ефект посилюється під впливом алкоголю та інших речовин, що пригнічують ЦНС: транквілізаторів, нейролептиків, седативних і деяких інших ЛП. Часто можливе запаморочення, дзвін у вухах, апатія, втома, зниження гостроти зору, диплопія, нервозність, безсоння, тремор. При тривалому застосуванні Антигістамінних препаратів знижується їх ефективність (звикання). А.п. I покоління *не рекомендується призначати* в перші 3 міс вагітності, хворим із глаукомою, доброякісною гіперплазією передміхурової залози, бронхіальною астмою, а також пацієнтам похилого віку. Суттєвим недоліком є призначення цих препаратів декілька разів на добу.

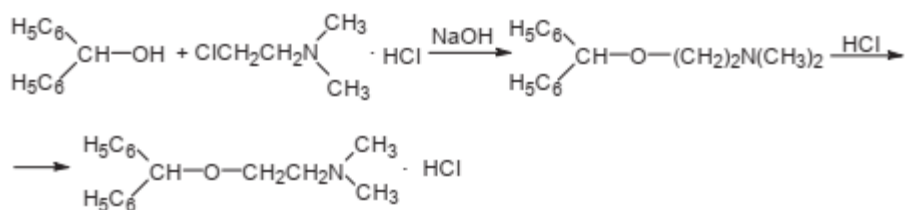
Антигістамінні препарати II покоління (80-ті рр. XX ст.) — терфенадин (трексил), астемізол (гісманол), лоратадин (клоритин), астемізол, акривастин, цетиризин, ебастин — відрізняються відсутністю седативного ефекту, впливу на холінові та серотонінові рецептори, взаємодії з алкоголем і психотропними ЛП, звикання при тривалому застосуванні, а також високою спорідненістю з H₁-рецепторами. Зв'язування з рецепторами — тривале та неконкурентне. Ці препарати призначаються 1–2 рази на добу. Однак терфенадин і астемізол мають суттєвий побічний ефект — вплив на серцево-судинну систему (шлуночкові аритмії з подовженням інтервалу Q–T на ЕКГ, тахікардія, що розвивається внаслідок блокування калієвих каналів, що контролюють реполяризацію мембран міокарда). Усі А.п. II покоління (за винятком цетиризину та акривастину) є проліками, дія яких зумовлена активними метаболітами, що утворюються в печінці за допомогою ізоферменту CYP 3A4 системи цитохрому P450. Їх *не слід вживати з ЛП*, які метаболізуються тими ж ферментними системами: антибіотиками групи макролідів (еритроміцин, кларитроміцин, олеандоміцин, азитроміцин),

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 162

протигрибковими препаратами (кетоназол, ітраконазол), блокатором H_2 -рецепторів циметидином, деякими антиаритмічними препаратами (хінідином, прокаїнамідом, дизопірамідом), антидепресантами (флуоксетином, сертраліном і параксетином), а також при порушенні функції печінки, що може призвести до появи кардіотоксичного ефекту (для терфенадину та астемізолу).

Антигістамінні препарати III покоління є активними метаболітами препаратів II покоління (фексофенадин — активний метаболіт терфенадину, норастемізол — астемізолу, дезлоратадин — лоратадину), забезпечують підвищений рівень профілю безпеки. Вони гальмують медіатори системного алергічного запалення, включаючи цитокіни та хемокіни, та зменшують експресію молекул адгезії, пригнічують хемотаксис, активацію еозинофільних гранулоцитів і утворення супероксидного радикала; знижують гіперреактивність бронхів. Застосування А.п. III покоління найбільш раціональне при проведенні тривалої терапії алергічних захворювань (цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт або ринокон'юнктивіт із тривалістю загострень більше 2 тиж, хронічна кропив'янка, атопічний та алергічний контактний дерматити). Блокатори H_2 -рецепторів (циметидин, ранітидин, фамотидин, нізатидин) є конкурентними антагоністами гістаміну. З хімічної точки зору їх можна розглядати як похідні гістаміну. H_2 -рецептори зв'язані з аденілатциклазою. Це проявляється в тому, що при збудженні гістаміном H_2 -рецепторів відбувається збільшення внутрішньоклітинної цАМФ, при цьому підвищується секреторна активність парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. Крім того, при стимуляції гістаміном H_2 -рецепторів підвищується ЧСС, у серці відзначають позитивний інотропний ефект; у непосмугованих м'язах артеріальних судин спостерігається зниження тону; в тучних клітинах та базофільних лейкоцитах — пригнічення дегрануляції; в нейтрофільних лейкоцитах — зниження хемотаксису, пригнічення вивільнення лізосомальних ферментів; у Т-лімфоцитах — зниження цитотоксичної активності, продукції фактора, який

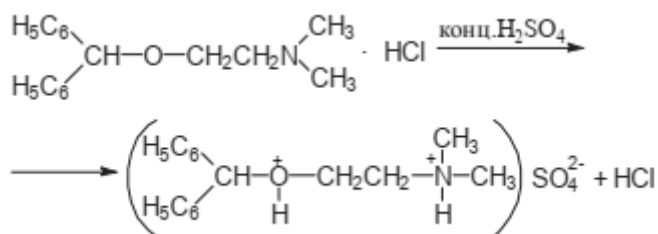
Добування. Взаємодією бензгідролу та гідрохлориду β-диметиламіноетилхлориду в присутності натрію гідроксиду:



Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 % спирті.

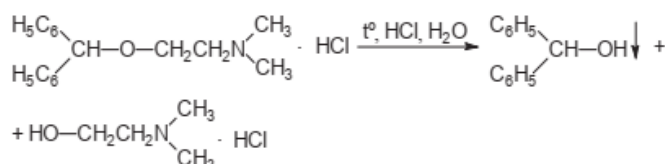
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.
2. Реакція утворення оксонієвої солі при взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою – з'являється інтенсивне жовте забарвлення, що переходить у червоне при додаванні кислоти нітратної концентрованої. Одержаний розчин розбавляють водою, охолоджують і додають хлороформ; хлороформний шар забарвлюється в інтенсивний фіолетовий колір:



3. Субстанція дає реакції на хлориди.

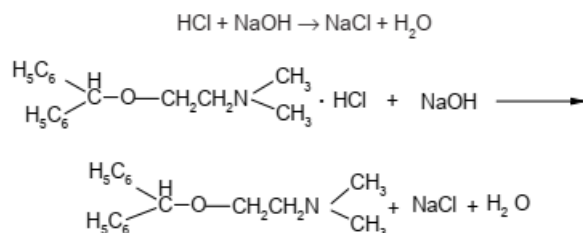
4. Реакція кислотного гідролізу:



Перевіряють температуру плавлення бензгідролу, який утворився (62–67 °С).

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія в суміші спирту і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, пряме титрування, потенціометричне, s = 1. У

розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (ДФУ):

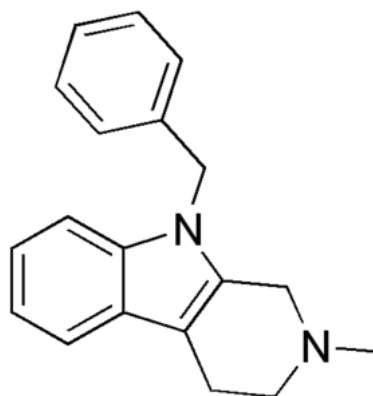


Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла і вологи, оскільки лікарський засіб гігроскопічний і може поступово гідролізуватися.

Застосування. Протигістамінний (протиалергічний) засіб.

Діазолін (Diazolinum)

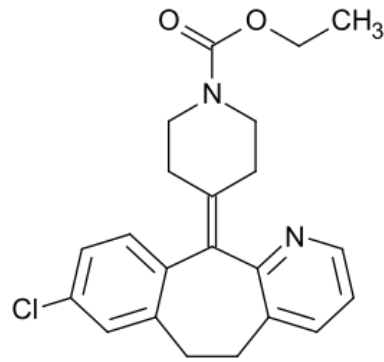
Mebhydrolin



9-бензил-2-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболін

Лоратадин (Loratadine)

Кларитин (Claritin)



11-(1'-Карбетокси-4'-піперидиніліден)-8-хлор-5,6-дигідробензоциклогептапіридин

4. Фармацевтичний аналіз блювотних та протиблювотних лікарських засобів.

БЛЮВОТНІ ПРЕПАРАТИ — ЛП, які мають властивість вибірково збуджувати центр блювання. У деяких випадках виникає гостра потреба в блюванні, що сприяє випорожненню шлунка і видаленню з нього речовин, які подразнюють і ушкоджують його слизову оболонку. Цей складний рефлекторний акт здійснюється за допомогою Б.п. Уведення Б.п. викликає антиперистальтику тонкої кишки, внаслідок чого її вміст може частково закидатися до шлунка, збільшуючи його об'єм. Потім виникає спазм пілоричної частини шлунка і розслаблення тіла шлунка та його кардіального отвору. Кардіальна частина шлунка підтягується догори, стравохід розширюється і стає коротшим. Створюються сприятливі умови для зворотного викидання шлункового вмісту. Цьому сприяють інтенсивні скорочення діафрагми і м'язів черевної стінки. Різке підвищення внутрішньочеревного і внутрішньошлункового тиску створює умови для випорожнення шлунка. Блюванню зазвичай передують період нудоти. З'являються блідість, холодний піт, посилюється секреція слинних, шлункових і бронхіальних залоз, слюзотеча, дихання стає аритмічним, знижується АТ, відмічається загальна слабкість, пригнічення довільних рухів, тяжкі суб'єктивні відчуття. Незабаром після блювання явища зникають.

Центральною ланкою блювального акту є блювотний центр, який координує цей складний рефлекторний процес. З центром зв'язана спеціальна хеморецепторна зона, яка отримала назву пускової (тригерної). Збудження блювотного центру хімічними речовинами може здійснюватися шляхом прямого впливу або рефлекторно. У зв'язку з цим розрізняють Б.п. центральної (прямої) та рефлекторної (периферичної) дії.

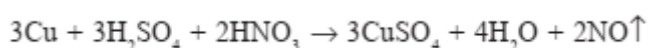
Механізм дії Б.п. центральної дії полягає в тому, що вони є агоністами дофамінових рецепторів і викликають збудження рецепторів хеморецепторної зони. До Б.п. центральної дії належить апоморфіну гідрохлорид, який отримують внаслідок дії кислоти хлороводневої на морфін. Про пряму дію апоморфіну свідчить поява блювання після нанесення його безпосередньо на пускову зону блювотного центру. До Б.п. рефлекторної дії належать препарати блювотного кореня, трави мишатника, міді сульфат, цинку сульфат, еметин та ін. Рефлекторний характер блювотної дії еметину вперше встановлено в лабораторії І.П. Павлова його учнем Н.Н. Токаревим. Він довів, що у собак цей алкалоїд викликає блювання лише в разі введення в шлунок. При перетинанні блукаючих нервів, змащуванні слизової оболонки шлунка місцевоанестезувальними ЛП, а також при введенні еметину парентерально або в пряму кишку блювотний ефект не настає. Препарати цієї групи, в т.ч. міді й цинку сульфат, застосовуються дуже рідко у зв'язку з їх подразливим впливом на слизову оболонку шлунка і загальною токсичною дією.

Міді сульфат пентагідрат (Купруму (II) сульфат пентагідрат)

(Cupri sulfas pentahydricus) (ДФУ)



Добування. Розчиненням чистої міді в кислоті сульфатній концентрованої в присутності кислоти нітратної концентрованої:



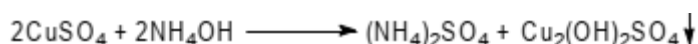
Розчин випарюють (видаляються H_2SO_4 , HNO_3 , NO), залишок розчиняють у воді – з нього викристалізовується $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Властивості. Кристалічний порошок синього кольору або прозорі сині кристали. Легкорозчинний у воді, розчинний у метанолі, практично не розчинний у 96 % спирті. Водні розчини мають кислу реакцію середовища внаслідок гідролізу:

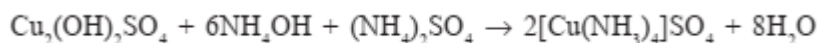


Ідентифікація:

1. З розчином амоніаку розведеного утворюється синій осад основної солі:



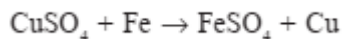
Осад розчиняється у надлишку реактиву з утворенням комплексної солі темно-синього кольору:



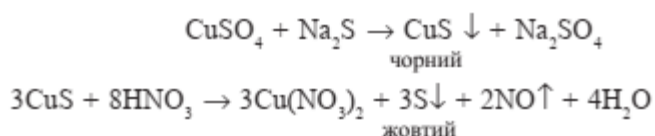
2. Субстанція дає реакцію на сульфати.

3. Нефармакопейні реакції:

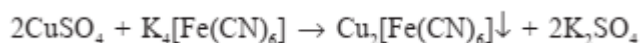
а) водний розчин (1:20) купруму (II) сульфату при зануренні заліза покриває його червоним нальотом металічної міді:



б) Із розчином натрію сульфід утворює чорний осад купруму (II) сульфід, розчинний у кислоті нітратній з виділенням жовтого осаду сірки:

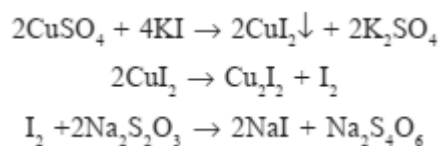


в) при дії на розчин купруму (II) сульфату калію фероціанідом утворюється червоно-коричневий осад, розчинний у розчині амоніаку:



г) характерною реакцією на іони купруму (II) є взаємодія з багатоатомними спиртами, аміно- та гідроксикислотами (гліцерин, кислота глюконова та ін.) з утворенням комплексних сполук інтенсивно-синього кольору.

Кількісне визначення. Йодометрія за замісником. До наважки субстанції додають калію йодид у присутності кислоти сульфатної і титрують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



Зберігання. У закупореній тарі.

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

ПРОТИБЛЮВОТНІ ПРЕПАРАТИ (лат. *antiemetica*) — ЛП, які купірують і запобігають блюванню. Протиблювотну дію можуть чинити речовини, які впливають на різноманітні ланки нервової регуляції. Так, напр., якщо блювання викликане місцевим подразненням шлунка, то зменшення збудження рецепторів шлунка і пригнічення нудоти та блювання може бути досягнуто прийомом місцевих анестетиків (бензокаїну, новокаїну), у разі необхідності можуть призначати в'яжучі та обволікаючі препарати. Для усунення збудження блювотного центру раніше в основному застосовували седативні та снодійні препарати. Важливі успіхи в отриманні більш специфічних, високоефективних протиблювотних препаратів центральної дії пов'язані з вивченням холінолітичних, протигістамінних, нейролептичних препаратів. Протиблювотна дія різноманітних нейротропних препаратів значною мірою пов'язана з їх впливом на нейромедіаторні системи блювотного центру і хеморецепторної пускової зони. Хеморецепторна зона містить дофамінові рецептори, в різних ядрах блювотного центру містяться холінергічні (мускаринові), гістамінові (H₁) і серотонінові (5-HT₃) рецептори. Холінолітичні препарати широко застосовують для профілактики та лікування морської та повітряної хвороб, хвороби Мен'єра. З цією метою широко використовують антигістамінні препарати. Прикладом перших може бути дименгідрилат, других — дифенгідрамін, прометазин. Ефективними протиблювотними препаратами є нейролептичні препарати групи фенотіазину (перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин) та бутирофенону (галоперидол). До похідних фенотіазину, які мають сильний протиблювотний ефект і діють більш вибірково, ніж інші нейролептики, не викликають

побічних ефектів, пов'язаних із загальною нейрореплетичною активністю, відносять препарат тіетилперазин. До препаратів, протиблювотна дія яких пов'язана переважно з блокадою центральних периферичних серотонінових (5-HT₃) рецепторів, відносять ондасетрон, тропісетрон, гранісетрон. Блокують серотонінові (5-HT₃) та дофамінові (D₂) рецептори метоклопрамід, бромоприл, домперидон. Усі протиблювотні препарати виявляють вибіркочу протиблювотну дію, протигікотний ефект чинять бромоприл та метоклопрамід. Підвищують тонус і рухову активність шлунка та кишечника метоклопрамід, бромоприл, домперидон.

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. Принципи класифікації протикашлевих засобів, ноотропних лікарських засобів, антигістамінних засобів, блювотних та протиблювотних засобів.
2. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією протикашлевих засобів, ноотропних лікарських засобів, антигістамінних засобів, блювотних та протиблювотних засобів.
3. Способи одержання, методи аналізу протикашлевих засобів, ноотропних лікарських засобів, антигістамінних засобів, блювотних та протиблювотних засобів.
4. Застосування в медицині протикашлевих засобів, ноотропних лікарських засобів, антигістамінних засобів, блювотних та протиблювотних засобів.

Список використаних джерел:

Основна:

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 3 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 171

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>