

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Бурячківський

Факультет Фармацевтичний
(*назва факультету*)

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



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

Бурячківський
Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

«*31*» *09* 2023 р.

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

Факультет, курс Фармацевтичний, курс V


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.

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

Лекція № 1

Тема: Лікарські засоби гормонів щитовидної залози, антитиреоїдні засоби. Протидіабетичні препарати. Лікарські засоби гормонів підшлункової залози.

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

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

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

План і організаційна структура лекції:

1. Підготовчий етап

1.1. Визначення навчальних цілей.

1.2. Забезпечення позитивної мотивації.

2. Основний етап

Викладення лекційного матеріалу

План:

- гормони щитовидної залози
- антитиреоїдні засоби
- протидіабетичні препарати
- лікарські засоби гормонів підшлункової залози

3. Заключний етап

3.1. Резюме лекції, загальні висновки.

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

3.2. Відповіді лектора на можливі питання

3.3. Завдання для саопідготовки студента.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

Гормони – біологічно активні речовини, які продукуються залозами внутрішньої секреції в малих кількостях і регулюють усі життєво важливі процеси, що протікають в організмі.

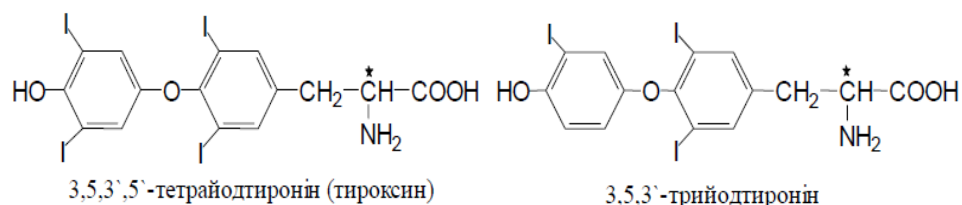
Зараз в ендокринології відомо близько 50 гормонів. Для потреб медицини гормони виділяють з ендокринних залоз (це можуть бути як індивідуальні речовини, так і сумарні біопрепарати). Застосовуються також синтетичні та напівсинтетичні аналоги гормонів.

Класифікація. У фармацевтичній хімії прийнято хімічну класифікацію гормонів, відповідно до якої їх можна поділити на дві групи, що їх, у свою чергу, поділяють на підгрупи за залозою-продуцентом:

- гормони – аміноспирти, амінокислоти, поліпептиди, білки і близькі до них за хімічною структурою сполуки (гормони мозкового шару надниркових залоз, гіпофізу, щитовидної і паращитовидних залоз, підшлункової залози);
- гормони стероїдної структури (гормони кори надниркових залоз, жіночі і чоловічі статеві гормони).

Гормони щитовидної залози

Щитовидна залоза – одна з найважливіших залоз внутрішньої секреції. Порушення її функцій викликає важкі розлади організму: уповільнення обміну речовин, затримку росту, розумового розвитку (кретинізм). Щитовидна залоза продукує біологічно активні йодовані похідні тироніну:



У медичній практиці використовують синтетичний *L*-тироксин, а також тиреоїдин, який добувають подрібненням знежирених і висушених щитовидних залоз забійної худоби.

Тиреоїдин (Thyreoidinum)

Механізм дії. Має широкий спектр дії, в якому виділяють 2 головні напрямки: регулювання енергетичного обміну та вплив на ріст і розвиток організму, диференціювання тканин.

Властивості. Жовтувато-сірий порошок зі слабким запахом, характерним для висушених тваринних тканин. Нерозчинний у воді та інших розчинниках. Містить гормони *L*-тироксин і *L*-3, 5, 3'-трийодтиронін.

Ідентифікація:

- білок виявляють за утворенням жовтого забарвлення після кип'ятіння тиреоїдину в розчині натрію гідроксиду. При подальшому додаванні кислоти сульфатної розведеної розчин знебарвлюється і випадає колоїдний осад;
- для виявлення органічно зв'язаного йоду речовину мінералізують, прожарюючи з сумішшю KNO_3 і Na_2CO_3 . Йодиди, що утворилися, екстрагують водою й ідентифікують за реакцією окиснення хлораміном у середовищі кислоти HCl . Йод, що виділився, забарвлює хлороформний шар у червоно-фіолетовий колір;
- більш сучасним є метод спалювання тиреоїдину в колбі з киснем. Як поглинальну суміш використовують розчин крохмалю, що містить 0,2 % кислоти сульфамінової. Йод, що утворився при спалюванні, забарвлює поглинальний шар у синій колір.

Кількісне визначення. У тиреоїдині встановлюють вміст органічно зв'язаного йоду. Мінералізацію проводять H_2O_2 у присутності H_2SO_4 концентрованої. Відбувається утворення йодидів і часткове окиснення їх до йодатів. Після охолодження йодиди окиснюють до йодатів розчином KMnO_4 :



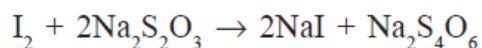
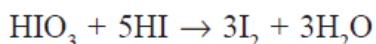
Надлишок калію перманганату і марганцю (IV) оксид видаляють за допомогою натрію нітриту:



Можливий надлишок нітритів руйнують за допомогою сечовини:



У розчині залишається кислота йодатна (йоднувата) в кількості, еквівалентній вмісту йоду в наважці тиреоїдину. Додають розчин калію йодиду, і йод, що виділився, відтитровують натрію тіосульфатом:



Тиреоїдин має містити 0,17–0,23 % йоду.

Вміст органічно зв'язаного йоду в тиреоїдині можна визначити також, використовуючи метод спалювання в колбі з киснем.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Застосування. При гіпофункції щитовидної залози, що призводить до гіпотиреозу, мікседеми, кретинізму, ожиріння або ендемічного зобу.

Антитиреоїдні засоби

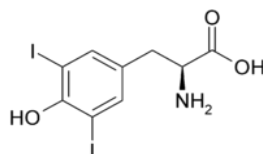
Антитиреоїдні засоби – сполуки різної хімічної природи, що пригнічують функцію щитовидної залози.

Механізм дії і класифікація.

За спрямованістю дії можна виділити такі Антитиреоїдні засоби:

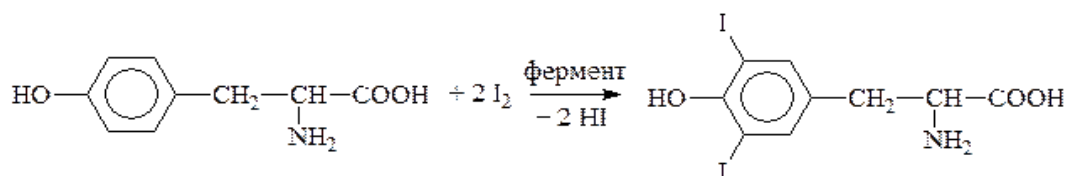
1. Препарати, що пригнічують продукцію тиреотропного гормону передньої частини гіпофіза (йод, дийодтирозин).
2. ЛЗ, що пригнічують синтез тиреоїдних гормонів у щитовидній залозі (мерказоліл, карбамізол, пропілтіоурацил).
3. Препарати, що порушують поглинання йоду щитовидною залозою (калію перхлорат).
4. ЛЗ, що руйнують клітини фолікулів щитовидної залози (радіоактивний йод).

Дийодтирозин



Механізм дії. Пригнічує синтез тиреотропного гормону передньої частини гіпофіза.

Синтез.



Властивості. Білий або білий з сіруватим відтінком кристалічний порошок, без запаху, злегка гіркого смаку; важко розчинний у воді і спирті, легко розчинний в розчинах лугів. Містить близько 55 % органічно зв'язаного йоду.

Ідентифікація:

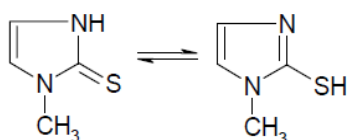
- наявність органічно зв'язаного йоду підтверджують шляхом нагрівання кристалів препарату – виділяються фіолетові пари вільного йоду;
- реакція з розчином нінгідрину – з'являється фіолетове забарвлення.

Кількісне визначення. Засноване на дегалоїдуванні препарату при нагріванні з цинковим пилом у лужному середовищі. Еквівалентну кількість йодидів, що утворилося, визначають прямим аргентометричним методом.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Застосування. Застосовують при гіпертиреозі як засіб, що пригнічує синтез тиреотропного гормону гіпофізу.

Мерказоліл



1-Метил-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-тіон

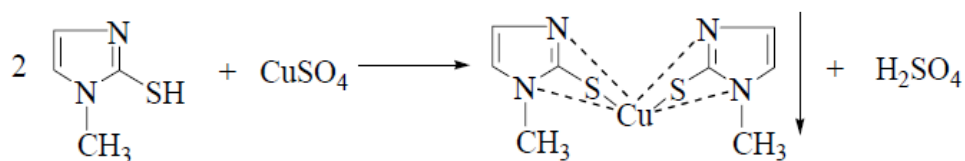
Механізм дії. Механізм тиреостатичної дії зумовлений інгібуванням активності ферменту пероксидази, яка бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитовидної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну.

Властивості. Білий або жовтуватий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, етанолі, хлороформі, мало розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

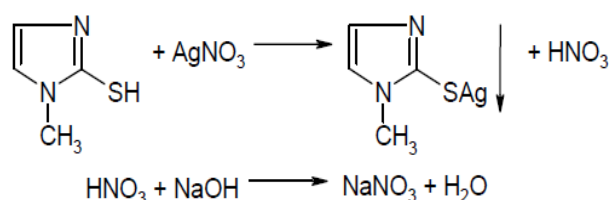
- визначення Т. пл., ІЧ- та УФ-спектроскопія, ТШХ;

- утворення меркаптидів із солями важких металів: з AgNO_3 – білий осад, з CuSO_4 – сіро-синій, з $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ – жовтий:



- при взаємодії лужного розчину мерказолілу з натрію нітропрусидом з'являється жовте забарвлення, яке переходить у зелене, а після додавання оцтової кислоти – у блакитне;
- з амонію ванадатом – синьо-зелене забарвлення.

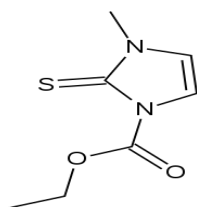
Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій, $s = 1$:



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

Застосування. Антитиреоїдний засіб.

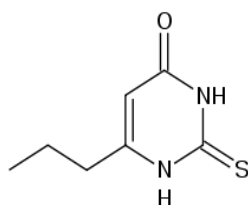
Карбамізол



Механізм дії. Залежно від його дозування гальмує вбудовування йоду в тирозин, а отже, додатковий синтез гормонів щитовидної залози.

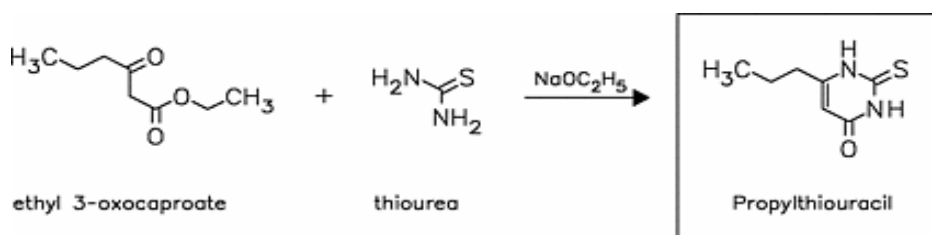
Карбімазол є проліком: після абсорбції він перетворюється на активну форму – мерказоліл (тіамазол).

Пропілтіоурацил



Механізм дії. Пропілтіоурацил має тиреостатичний ефект, завдяки якому відбувається блокування тиреопероксидази, що призводить до порушення йодизації тиреоглобуліну та неможливості синтезу тироксину та трийодтироніну.

Синтез.



Властивості. Білий кристалічний або аморфний порошок, малорозчинний у воді, спирті, нерозчинний в ефірі, добре розчинний у розчинах лугів.

Ідентифікація:

- ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають Т. пл.; методом ТШХ на пластинах силікагелю в системі льодяна оцтова кислота – 2-пропанол – хлороформ (0,1 : 96 : 50), хроматограму обробляють парами йоду і переглядають в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм;
- субстанція окиснюється бромною водою з утворенням сульфат-іона, який визначають за допомогою барію хлориду.

Кількісне визначення. Кількісно визначають потенціометричним титруванням. Розчин субстанції в слабколужному середовищі обробляють при нагріванні 0,1 М розчином AgNO_3 . Потім титрують 0,1 М розчином NaOH .

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

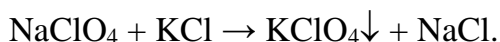
Застосування. Гіпертиреозидизм різної етіології: дифузний токсичний зоб, багатовузловий токсичний зоб, токсична аденома. Пропілтіоурацил застосовується у вагітних хворих на гіпертиреозидизм, оскільки прийом даного препарату має меншу тератогенну дію у порівнянні з метимазолом.

Калію перхлорат



Механізм дії. Гальмує накопичення йоду в щитовидній залозі, пригнічує утворення тироксину, надає тиреостатичний ефект.

Синтез



Властивості. Кристалічна речовина білого кольору, погано розчинний у воді – 2,03 г на 100 г води при 25 °С, не розчиняється в спирті. Негігроскопічний, на відміну від майже всіх перхлоратів.

Зберігання. В захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С.

Застосування. Токсичний зоб (легка і середня форма); профілактика променевого уражень щитовидної залози (в комплексній терапії з калію йодидом).

Радіоактивний йод – натрію йодид NaI-131

Механізм дії. ^{131}I емітує β - і γ - випромінювання. β -випромінювання незворотно пошкоджує клітини щитоподібної залози, має невеликий діапазон дії (≈ 2 мм) і його вплив обмежується щитоподібною залозою. Частина введеного ^{131}I , яку не поглинула щитоподібна залоза, швидко виводиться з сечею; експозиція органів, чутливих до випромінювання (кісткового мозку, статевих залоз) – невелика.

Добування. Радіоактивний ізотоп йоду [^{131}I] отримується з оксиду телуру при опроміненні нейтронами в ядерному реакторі або з продуктів розпаду урану. Період напіврозпаду йоду-131 становить 8,02 дня.

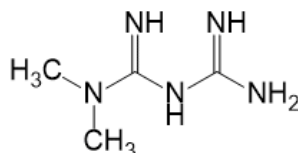
Застосування. Лікування доброякісних захворювань щитоподібної залози: вузловий зоб інертний, гіпертиреоз щитоподібної залози, хвороба Грейвса та Базедова, вузловий і багатовузловий зоб. Застосовується також для лікування диференційованого раку щитоподібної залози: після операції для абляції залишків тканини щитоподібної залози, щоб стерилізувати інші вогнища раку, та для лікування метастатичного раку щитоподібної залози.

Протидіабетичні препарати

Класифікація. Синтетичні протидіабетичні препарати приймають для лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 2. Патогенез ЦД типу 2 включає дві основних ланки: дефіцит секреції інсуліну й інсулінорезистентність. Виходячи з цього, пероральні цукрознижуючі препарати залежно від їх дії розділяють так:

1. Стимулятори чутливості до інсуліну (інсуліносенситаїзери).
 - 1.1. Бігуаніди.
 - 1.2. Тіазолідиндіони.
2. Стимулятори інсулінової секреції (секретагоги).
 - 2.1. Похідні сульфонілсечовини:
 - 2.1.1. Короткої тривалості дії;
 - 2.1.2. Тривалої дії.
 - 2.2. Похідні бензойної кислоти.
3. Стимулятори активності гормонів-інкретинів (інкретиноміметики).
 - 3.1. Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4).
 - 3.2. Агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1).
4. Засоби, що сповільнюють абсорбцію глюкози в кров:
 - 4.1. Інгібітори α -глюкозидази

Бігуаніди Метформін



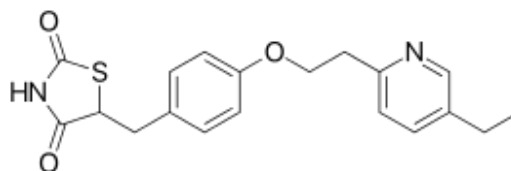
Механізм дії. Зменшує продукування глюкози у печінці шляхом гальмування глікоконезу і глікогенолізу; підвищує чутливість до інсуліну у м'язах, посилюючи захоплення та утилізацію глюкози в периферичних тканинах; знижує абсорбцію глюкози у кишечнику.

Зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Застосування. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла.

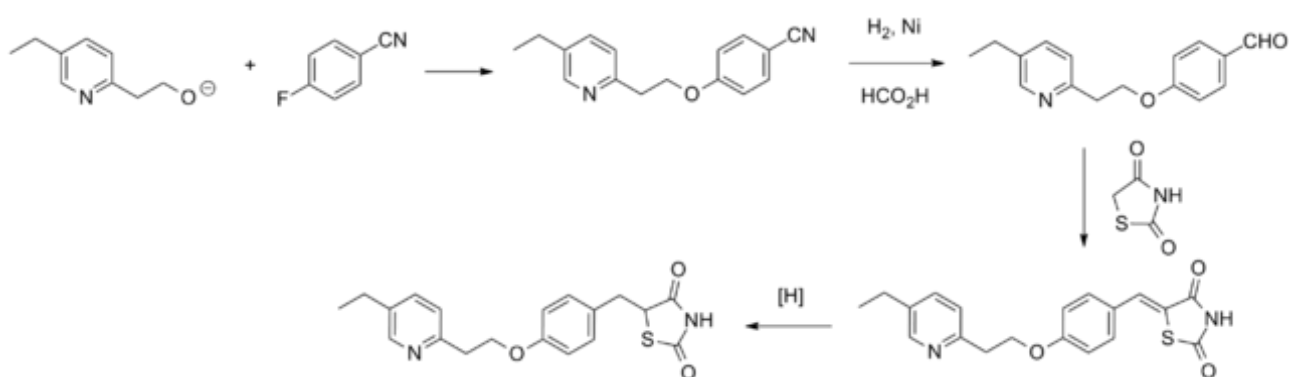
Похідні тіазалідиндіону

Піоглітазон (піоглар)



Механізм дії. Високоселективний агоніст γ -рецепторів, які активуються пероксисомним проліфератором (γ -PPAR). γ -PPAR-рецептори виявляються в жировій, м'язовій тканинах та в печінці. Активація ядерних рецепторів PPAR- γ модулює транскрипцію генів, чутливих до інсуліну, що беруть участь у контролі рівня глюкози та метаболізмі ліпідів. Піоглар знижує інсулінорезистентність у периферичних тканинах і в печінці, в результаті цього збільшується витрата інсулінозалежної глюкози та знижується викид глюкози з печінки. На відміну від похідних сульфонілсечовини, піоглітазон не стимулює секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози.

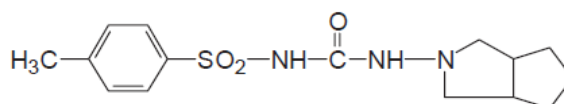
Синтез.



Застосування. Лікування цукрового діабету II типу.

Похідні сульфонілсечовини

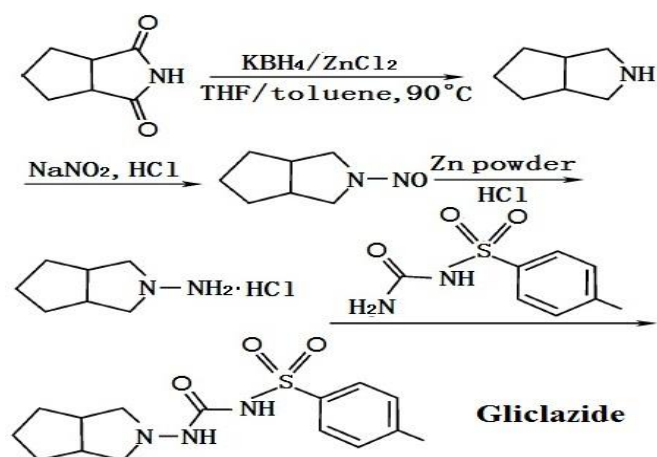
Гліклазид (діабетон, предіан)



1-(3-Азабіцикло[3,3,0]-окти-3-іл)-3-(*m*-толілсульфоніл)-сечовина

Механізм дії. Гліклазид знижує рівні глюкози в крові шляхом стимуляції секреції інсуліну бета-клітинами острівців Лангерганса. Збільшення постпрандіальної секреції інсуліну та С-пептиду утримується через 2 роки лікування.

Синтез.



Властивості. Білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, легкокорозивний у метиленхлориді, помірно розчинний в ацетоні, етанолі.

Ідентифікація: за ІЧ-спектром поглинання субстанції.

ІК-спектр, cm^{-1} : 1707, 1162, 920, 667, 1089, 997 (у KBr).

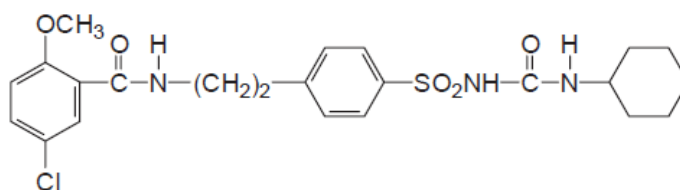
Кількісне визначення. Кількісно визначають неводним ацидиметричним титруванням з потенціометричним фіксуванням точки кінця титрування.

Зберігання. Зберігають у захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C .

Застосування. Антидіабетичний засіб, що відноситься до класу сульфонамідів II покоління; призначають хворим на діабет, які страждають ожирінням.

Запобігання атеросклерозу, профілактика порушень мікроциркуляції, діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія.

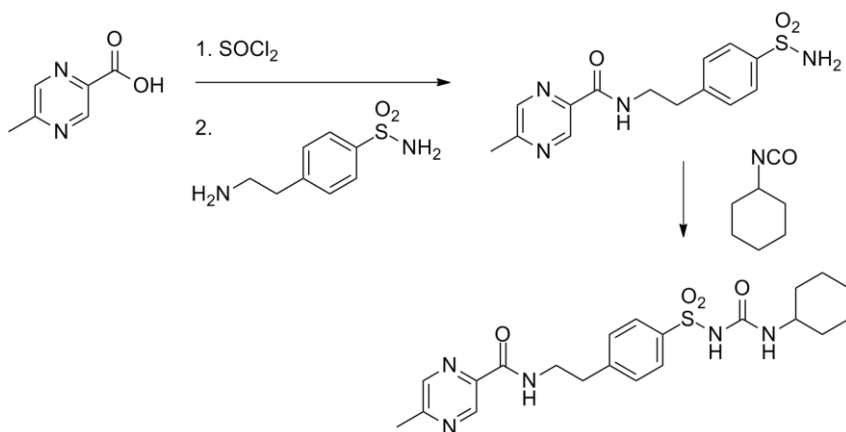
Глібенкламід (манініл)



1-[[4-[2-[(5-хлор-2-метоксибензоїл)аміно]етил]феніл]сульфоніл]-3-циклогексилсечовина

Механізм дії. Глібенкламід чинить гіпоглікемічну дію, обумовлену підвищенням секреції інсуліну β -клітинами острівців підшлункової залози як у осіб з нормальним обміном речовин, так і у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет (тип 2).

Синтез

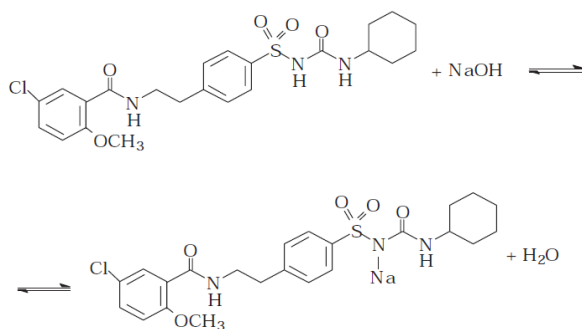


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, помірно розчинний у метиленхлориді, малорозчинний у 96 %-ному спирті і метанолі.

Ідентифікація:

- Т. пл., УФ- та ІЧ-спектроскопія, ТШХ;
- розчин субстанції у кислоті сульфатній має бути безбарвним і виявляти синю флуоресценцію в УФ-світлі. При подальшому додаванні хлоралгідрату забарвлення розчину має змінитися до темно-жовтого з коричнюватим відтінком.

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

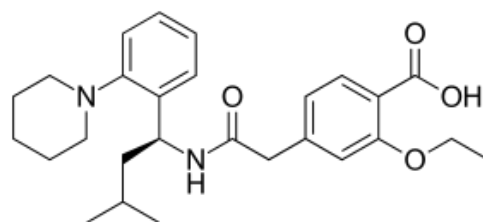


Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Відноситься до класу сульфонамідів II покоління. На відміну від попередніх засобів, має вищу гіпоглікемічну активність (ефект досягається значно менших дозах), швидко всмоктується та відносно добре переноситься.

Похідні бензойної кислоти

Репаглілід (новонорм)



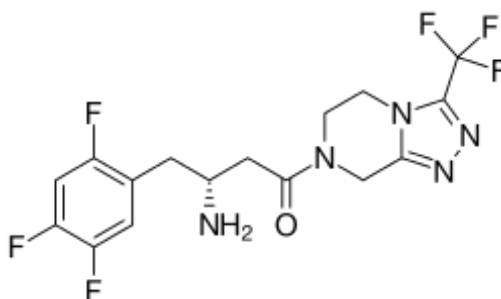
Механізм дії. Швидко знижує рівень глюкози в крові, стимулюючи секрецію інсуліну підшлунковою залозою, причому ефект препарату залежить від кількості функціонуючих β -клітин, що збереглися в острівцях залози; закриває АТФ-залежні калієві канали в мембрані β -клітин спеціальним білком, що спричинює деполяризацію β -клітин і приводить до відкриття кальцієвих каналів, що збільшує вхід у клітину іонів кальцію, які стимулюють секрецію інсуліну.

Зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Застосування. Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний цукровий діабет), коли за допомогою дієти, зниження маси тіла і фізичних навантажень не вдається досягти задовільного контролю рівня глюкози в крові.

Інгібітори дипептидилпептидази-4

Ситагліптин (янувія)



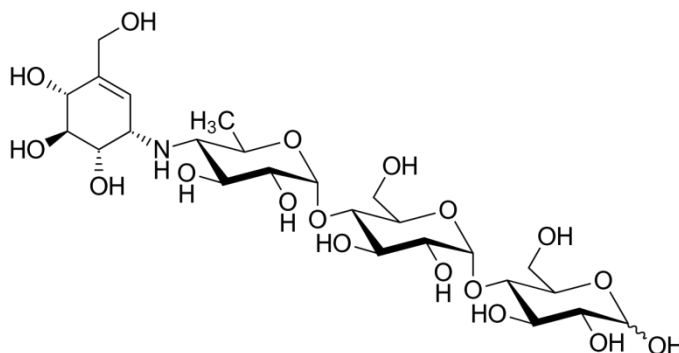
Механізм дії. Високоселективний інгібітор ферменту дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). Інгібуючи ДПП-4, ситагліптин підвищує концентрацію двох відомих гормонів сімейства інкретинів: ГПП-1 і глюкозозалежного інсулінотропного пептиду (ГІП). Гормони сімейства інкретинів секретуються в кишечнику протягом доби, їхній рівень підвищується у відповідь на прийом їжі. Інкретини є частиною внутрішньої фізіологічної системи регуляції гомеостазу глюкози. При нормальному або підвищеному рівні глюкози крові гормони сімейства інкретинів сприяють збільшенню синтезу інсуліну, а також його секретії β -клітинами підшлункової

залози за рахунок сигнальних внутрішньоклітинних механізмів, асоційованих із циклічним АМФ.

Застосування. Цукровий діабет II типу.

Інгібітори α -глюкозидази

Акарбоза (глюкобай)



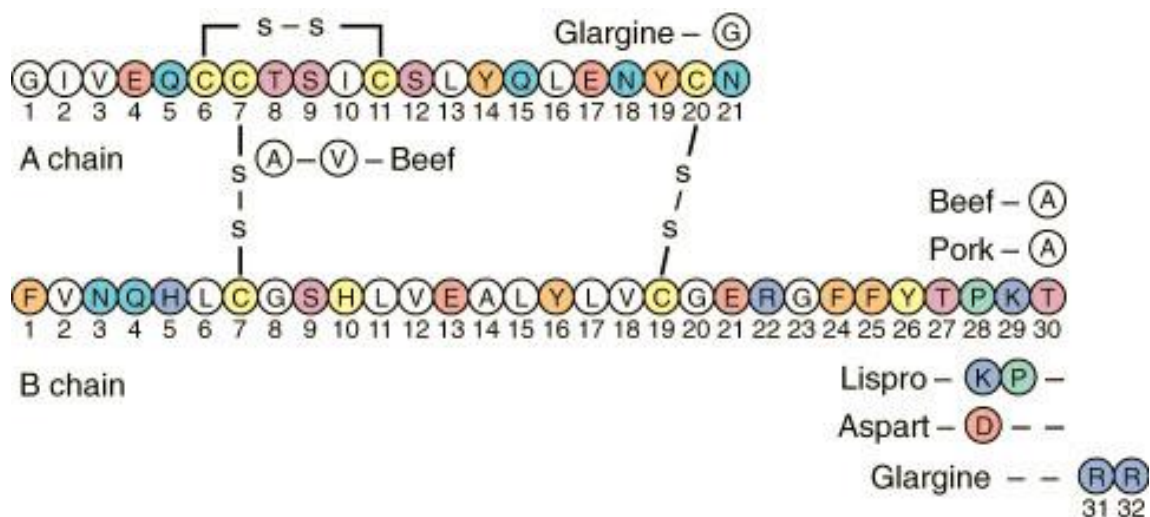
Механізм дії. Механізм дії препарату полягає в пригніченні інтестинальних альфа-глюкозидаз, які беруть участь у розщепленні ди-, оліго- і полісахаридів, що уповільнює засвоєння вуглеводів і спричиняє зменшення поглинання глюкози із сахаридів.

Зберігання. Зберігати при температурі не вище +30 °С, в захищеному від світла, сухому місці.

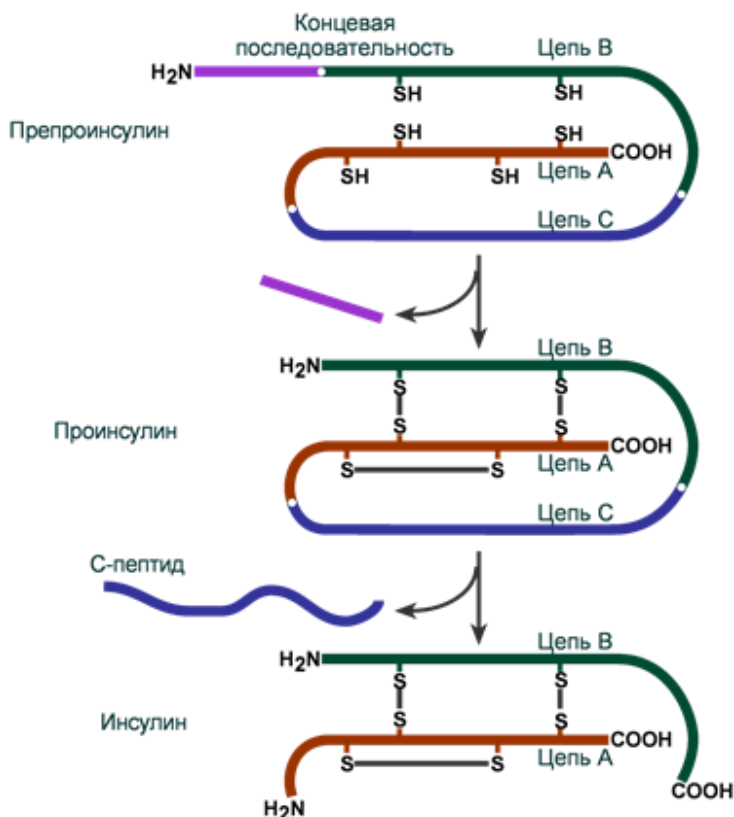
Застосування. Цукровий діабет типу 2 (при неефективності дієтотерапії, недостатня ефективність призначення похідних сульфонілсечовини на фоні низькокалорійної дієти); цукровий діабет типу 1 (у складі комбінованої терапії). Профілактика цукрового діабету типу 2 (у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози в комбінації з дієтою та фізичними вправами).

Лікарські засоби гормонів підшлункової залози

Інсулін – гормон, відкритий у 1902 р. Л.В. Соболевим і препаративно виділений Ф. Бантингом та І. Бестом (Університет Торонто, Канада) у 1921 р. Його амінокислотна послідовність була розшифрована Ф. Сенгером (1955). За хімічною природою Інсулін – білок, який складається з двох поліпептидних ланцюгів – А і В, з'єднаних двома дисульфідними зв'язками. А-ланцюг містить 21, В-ланцюг – 30 амінокислотних залишків:



Інсулін деяких тварин має значну схожість за первинною структурою з інсуліном людини. Бичачий Інсулін відрізняється від Інсуліну людини на три амінокислотні залишки, свинячий Інсулін – тільки на одну амінокислоту. Синтезується у β -клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози з білків-попередників шляхом обмеженого протеолізу: препроінсулін (107 амінокислотних залишків) \rightarrow проінсулін (84) \rightarrow I. (51) і С-пептид (33):



Основна біологічна функція інсуліну – регуляція рівня глюкози в крові. *Інсулін – єдиний гормон, що знижує рівень глюкози в крові.*

Механізм дії. Взаємодія Інсуліну з рецепторами збільшує проникність мембран м'язових і жирових тканин для глюкози, амінокислот, K^+ , Ca^{2+} , Na^+ . Гормон стимулює утилізацію глюкози в клітинах різними шляхами: близько 50 % глюкози розщеплюється шляхом гліколізу, 30–40 % перетворюється на ліпіди і близько 10 % накопичується у формі глікогену.

Виділяють *інсуліни тварини і людські*. Тваринні інсуліни добувають з підшлункової залози свиней і великої рогатої худоби. По своїй біологічній структурі найближче до людського свинячий інсулін, який відрізняється від нього тільки однією амінокислотою.

На сьогоднішній день кращими препаратами вважаються людські інсуліни. Їх отримують двома способами:

- перший спосіб полягає в «переробці» свинячого, в якому замінюють одну амінокислоту. Це напівсинтетичний людський інсулін;
- при другому способі за допомогою методів генної інженерії «змушують» кишкову паличку синтезувати інсулін, аналогічний людському. Отриманий препарат називається біосинтетичним людським інсуліном.

Класифікація і препарати інсулінів

Інсуліни людські			Інсуліни тваринного походження		
Короткої дії	Середньої тривалості дії	Тривалої дії	Короткої дії	Середньої тривалості дії	Тривалої дії
Лізпроінсулін Інсулін людській для ін'єкцій	Інсуліну ізофану людського суспензія Інсулін-цинк суспензія змішаний людській	Інсулін-цинк суспензія кристалічна	Інсулін для ін'єкцій нейтральний	Інсулін амінохінурид Інсулін-цинк суспензія аморфна	Інсулін-цинк суспензія кристалічна

Характеристика препаратів інсуліну

Препарати	Походження	Дія	
		Початок	Тривалість
Короткої дії			
Лізпроінсулін	Людській	15 хв.	3-4 год.
Інсулін людській	Людській	30 хв.	8 год.
Середньої тривалості дії			
Інсуліну ізофану людського суспензія	Людській	1,5 – 2 год.	20 – 22 год.
Інсулін-цинк суспензія аморфна	Тваринний	13 год.	12 – 16 год.
Інсулін амінохінурид	Тваринний	45 – 60 хв.	10 – 14 год.
Тривалої дії			
Інсулін-цинк суспензія кристалічна людська	Тваринний	2 – 4 хв.	28 – 36 год.

Аналоги інсуліну

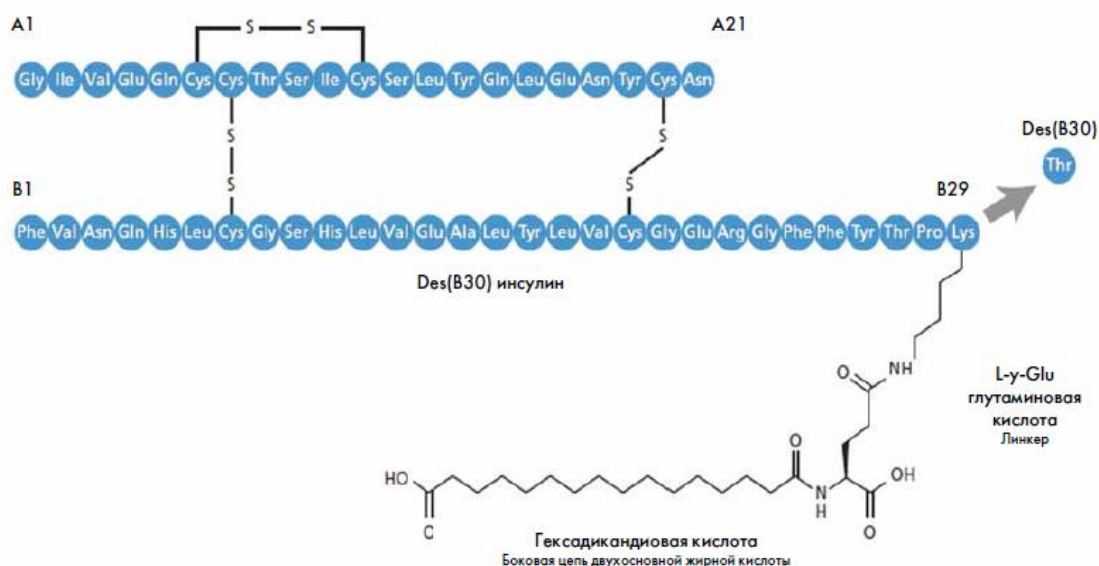
Аналоги інсуліну являють собою змінену хімічну структуру молекули інсуліну, взаємодіють з рецепторами інсуліну, але тривалість їх дії відмінна від природного гормону.

Препарати ультракороткої дії – *інсулін лизпро* («Хумалое»), *інсулін аспарт* («НовоРанід»), *інсулін глулізін* («Апідра»). По своїй дії вони мають таке перевагу: швидкий початок дії дозволяє вводити інсулін безпосередньо перед їжею. Час дії ультракоротких інсулінів приблизно відповідає часу підвищення в крові рівня цукру після їжі.

Препарати тривалої дії. *Інсулін детемір* («Левемір») – розчинний аналог інсуліну середньої тривалості дії, що має нейтральний показник рН. *Детемір* є ацетильованим похідним інсуліну людини й володіє продовженою ефектом біологічної дії. Механізм пролонгованої дії *інсуліну детемір* забезпечується утворенням комплексів гексамерів інсуліну з альбуміном.

Препарати свертривалої дії. До них відноситься *Інсулін деглудек* («Тресіба® Пенфілл®») – новий інсулін свертривалої дії. Після підшкірного введення *деглудек* утворює депо розчинних мультігексамерів, які поступово всмоктуються в кровотік, забезпечуючи рівний, стабільний цукрознижувальний ефект тривалістю більше 42ч. *Інсулін деглудек* являє собою рекомбінантний ацілюваний DesB30 людський інсулін, до якого в положенні LysB29 через γ -L-глутамінову кислоту (лінкер) приєднаний залишок гексадекандіової жирної кислоти.

Після підшкірної ін'єкції в результаті самоасоціації *інсулін деглудек* утворює депо розчинних мультігексамерів, які поступово, повільно, з постійною швидкістю розпадаються до мономерів, що всмоктуються в кров і надають метаболічні ефекти. В результаті чого період напіввиведення ($t_{1/2}$) *деглудеку* з підшкірно-жирового депо збільшений до 25 год, що в 2 рази більше, ніж у нині використовуваних аналогів базального інсуліну і не залежить від використовуваної дози інсуліну.



Застосування. Використовують інсулін для лікування інсулінозалежного цукрового діабету 1 типу (всі інсуліни), гіперглікемічної коми (інсулін людський для ін'єкцій, інсулін для ін'єкцій нейтральний, інсулін-цинк-суспензія кристалічна).

Крім того, його призначають:

- як засіб, що викликає гіпоглікемічні стани при деяких формах шизофренії;
- як анаболічний засіб при загальному виснаженні, зменшенні живлення, фурункульозі, тиреотоксикозі, захворюваннях шлунка, зниженні апетиту, хронічних гепатитах, початкових формах цирозу печінки.

Зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С (у холодильнику).

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. Фармацевтичний аналіз лікарських засобів з групи гормонів щитовидної залози
2. Фармацевтичний аналіз антитиреоїдних засобів
3. Фармацевтичний аналіз протидіабетичних препаратів
4. Фармацевтичний аналіз лікарських засобів гормонів підшлункової залози

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: Стероїдні гормони та їх аналоги. Кортикостероїди та їх синтетичні аналоги.

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

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

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

План і організаційна структура лекції:

1. Підготовчий етап

1.1. Визначення навчальних цілей.

1.2. Забезпечення позитивної мотивації.

2. Основний етап

Викладення лекційного матеріалу

План:

- Класифікація стероїдних гормонів та їх аналогів
- Загальні методи ідентифікації стероїдних гормонів та їх аналогів
- Загальні методи кількісного визначення стероїдних гормонів та їх аналогів
- Кортикостероїди та їх синтетичні аналоги

3. Заключний етап

Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» *стор. 23*

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

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

Стероїдні гормони – гормони кори надниркової залози (кортикостероїди) і статеві гормони. Кора надниркової залози секретує близько 50 різних гормонів, з них 8 виявляють виражену біологічну дію та називаються кортикостероїдами. За впливом на обмін речовин основні кортикоїди класифікують за двома групами:

- мінералокортикостероїди (мінералокортикоїди);
- глюкокортикостероїди (глюкокортикоїди).

Гормони кори надниркової залози та їх синтетичні аналоги широко використовують у клінічній практиці.

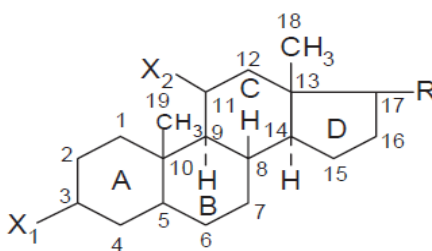
Мінералокортикостероїди беруть участь у регуляції *мінерального обміну*, підвищують АТ, тонус і поліпшують працездатність м'язів.

Глюкокортикоїди регулюють *вуглеводневий, білковий та жировий обмін*.

У свою чергу, статеві гормони, які утворюються у статевих залозах та забезпечують статеву функцію організму, поділяються на:

- чоловічі статеві гормони (*андрогени*);
- жіночі статеві гормони (*естрогени*);
- гормони жовтого тіла (*гестагени*, або лутоїдні гормони).

Загальна формула стероїдних гормонів:

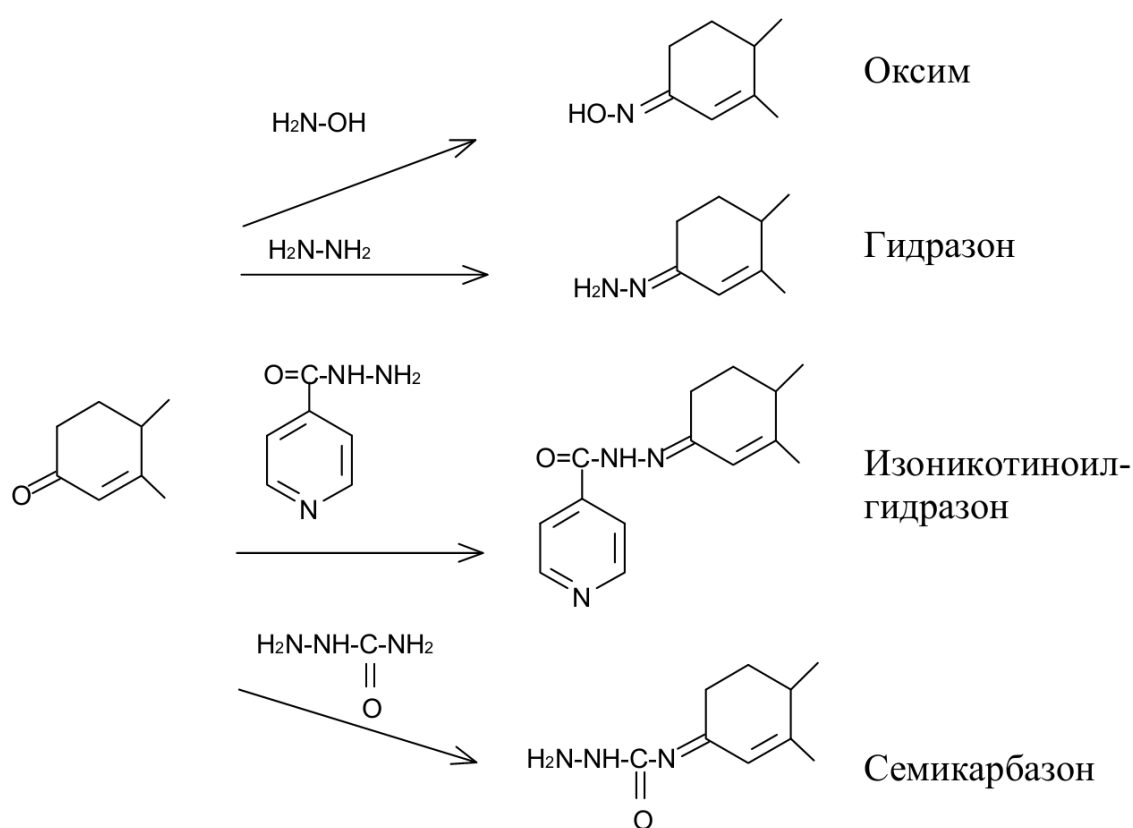


Оскільки в структурі стероїдних гормонів багато спільного, багато в чому спільними є й методи їх аналізу.

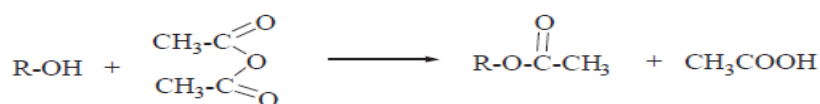
Ідентифікація.

- Ці сполуки – кристалічні речовини, тому для них визначають Т. пл. – один із показників чистоти й ідентичності.

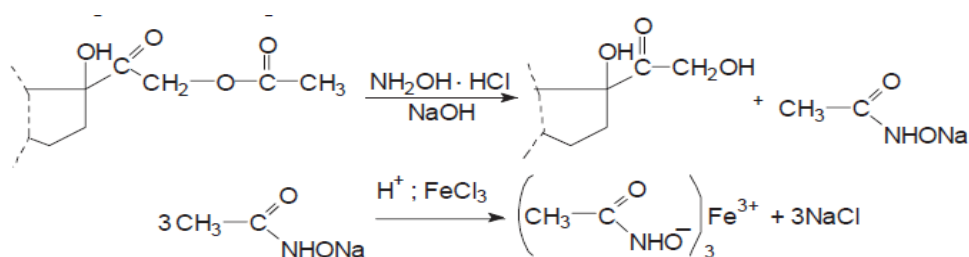
- Стероїдні гормони та їх аналоги – оптично активні речовини, більшість із них є *правообертальними ізомерами*. МКЯ для ідентифікації й підтвердження чистоти рекомендує визначати кут обертання розчинів аналізованих сполук в етанолі, хлороформі або діоксані і розраховувати питоме обертання.
- Спільною реакцією для всіх стероїдних гормонів та їх синтетичних аналогів є реакція з кислотою сульфатною концентрованою. При розчиненні в ній і нагріванні речовини дають специфічне забарвлення, іноді флуоресценцію.
- Стероїдні гормони, які мають кетогрупу в положенні 3, дають реакцію заміщення з гідроксиламіну гідрохлоридом, фенілгідазином, 2,4-динітрофенілгідазином, ізоніазидом – спостерігається випадання осадів з характерною Т. пл. або з'являється характерне забарвлення (жовте, оранжево-червоне):



- Для ідентифікації гормонів, які мають у положеннях 3 або 17 гідроксигрупу, часто використовують реакцію утворення естерів (ацетатів, бензоатів) з характерною температурою плавлення:



- Для ідентифікації гормонів і їх синтетичних аналогів, котрі використовуються у вигляді естерів (ацетатів, пропіонатів), застосовують реакцію гідроксамової проби:



- Ідентифікацію речовин проводять також за ІЧ-спектрами, які порівнюють зі спектрами, наведеними у фармакопеї, або зі спектрами стандартних зразків. Для ідентифікації і визначення наявності сторонніх домішок широко застосовують метод ТШХ

Кількісне визначення. Для кількісного аналізу стероїдних гормонів та їх аналогів широко використовують УФ-спектроскопію спиртових розчинів. Вміст діючої речовини визначають за питомим показником поглинання або стандартним розчином.

Кортикостероїди та їх синтетичні аналоги

Корковий шар надниркових залоз виробляє гормони, які називають кортикостероїдами. В усіх гормонах цього ряду в положенні 3 стероїдного циклу завжди знаходиться кетогрупа, подвійний зв'язок у положенні 4. У положенні 17 усі кортикостероїди мають лабільне α -кетольне угруповання і тому всі вони є відновниками.

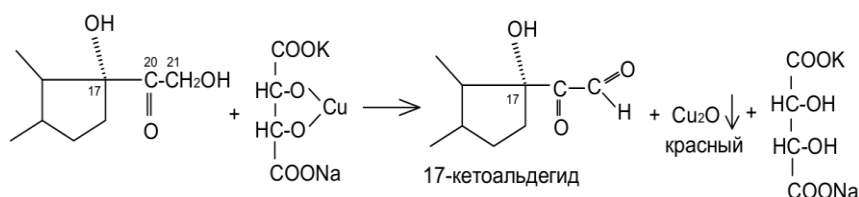
За дією на організм кортикостероїди умовно ділять на дві групи:

- мінералокортикоїди – дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА);
- глюкокортикоїди – кортизон і гідрокортизон.

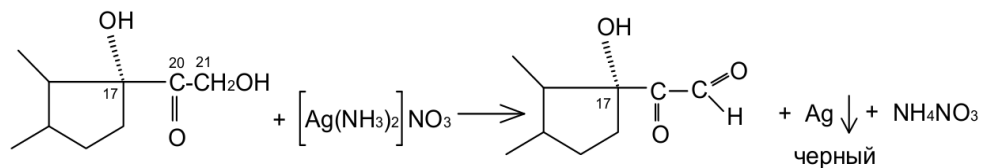
З метою зменшення побічних ефектів, підсилення протизапальної, десенсибілізуючої й антигістамінної дії отримано ряд синтетичних аналогів кортизону і гідрокортизону. Так, введенням подвійного зв'язку в положення 1 синтезовано преднізолон.

Властивості. Гормони кори надниркових залоз та їх синтетичні аналоги – це білі кристалічні речовини, які іноді мають жовтуватий або кремовий відтінок, без запаху. Вони практично нерозчинні у воді, важко або мало розчинні в більшості органічних розчинників. ДОКСА і кортизону ацетат легко розчиняються у хлороформі. Кортикостероїди та їх аналоги є *правообертальними оптичними ізомерами*.

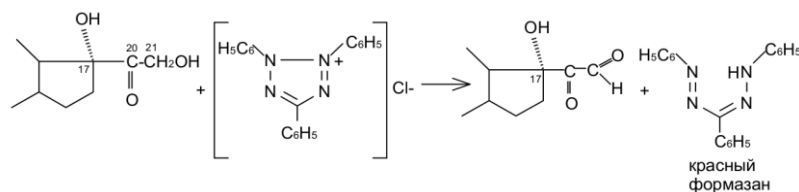
Ідентифікація. При нагріванні на водяному нагрівнику суміші спиртового розчину речовини і мідно-тартратного реактиву випадає червоно-оранжевий осад купруму (I) оксиду – відновні властивості α -кетольної групи:



Як окисники можуть бути використані амоніачний розчин аргентуму нітрату (реакція «срібного дзеркала»), фосфорномолібденова кислота, солі феруму (III):

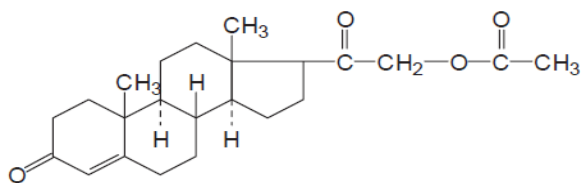


При окисненні кортикостероїдів етанольним розчином трифенілтеразолію хлориду в присутності розчину тетраметиламонію гідроксиду, як продукт відновлення утворюються забарвлені в червоний колір фармазони:



Реакцію використовують для ідентифікації та кількісного визначення методом спектрофотометрії.

Дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА)



Прегнен-4-ол-21-діону-3,20–21-ацетат

Механізм дії. Затримує в організмі іони натрію, підвищує виділення калію нирками, збільшує об'єм циркулюючої крові; підвищує тонус та поліпшує працездатність посмугованих м'язів.

Ідентифікація:

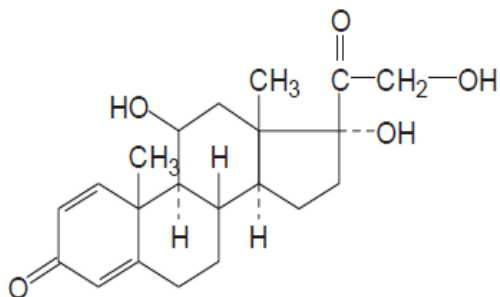
- відновлює мідно-тартратний реактив (α -кетольна група);
- дає червоно-коричнє забарвлення в реакції гідроксамової проби (21-ацетат);
- при розчиненні в кислоті сульфатній концентрованій і подальшому додаванні води з'являється вишневе забарвлення із зеленкувато-коричневою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і струшування нижній шар забарвлюється в жовтий колір, верхній – у зелений (стероїдний цикл).

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Для лікування хвороби Аддісона, міастенії, астенії, загальної слабкості м'язів та інших захворювань.

Преднізолон

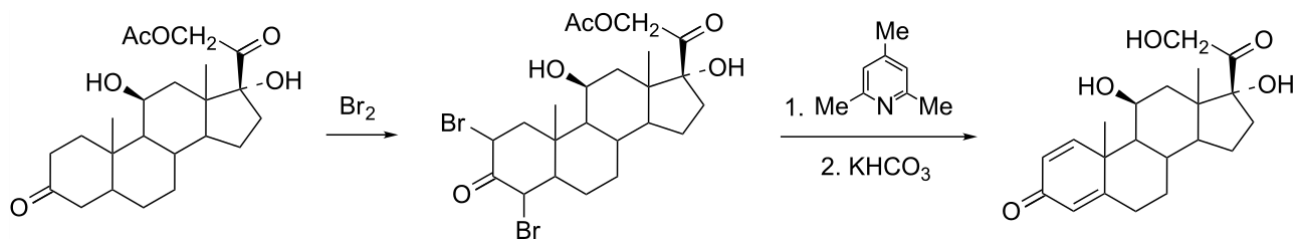


Прегнадієн-1,4-тріол-11 β ,17 α ,21-діон-3,20

За структурою він є модифікованим похідним гідрокортизону із утворенням подвійного зв'язку між 1 та 2 атомами стероїдного кільця, яке дозволило збільшити протизапальну активність та знизило мінералокортикоїдну активність препарату.

Механізм дії. Преднізолон, проникаючи крізь мембрану клітин, зв'язується зі специфічними цитоплазматичними рецепторами. Далі цей комплекс проникає в ядро клітини і впливає на синтез ряду білків, включаючи ферменти. Гальмує синтез та секрецію АКТГ та глюкокортикоїдів.

Синтез:



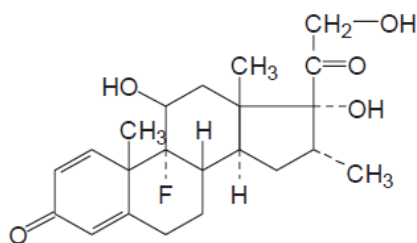
Ідентифікація:

- відновлює мідно-тартратний реактив (α -кетольна група);
- при нагріванні спиртового розчину з фенілгідразину сульфатом дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3);
- при розчиненні в кислоті сульфатній концентрованій – червоне забарвлення з червоно-коричневою флуоресценцією (при опроміненні УФ-світлом з довжиною хвилі 365 нм); після додавання води забарвлення блідне, в УФ-світлі видно жовту флуоресценцію (стероїдний цикл).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Застосування. Препарат має протизапальну, протишокову, протиалергічну, антитоксичну та імуносупресивну дію.

Дексаметазон

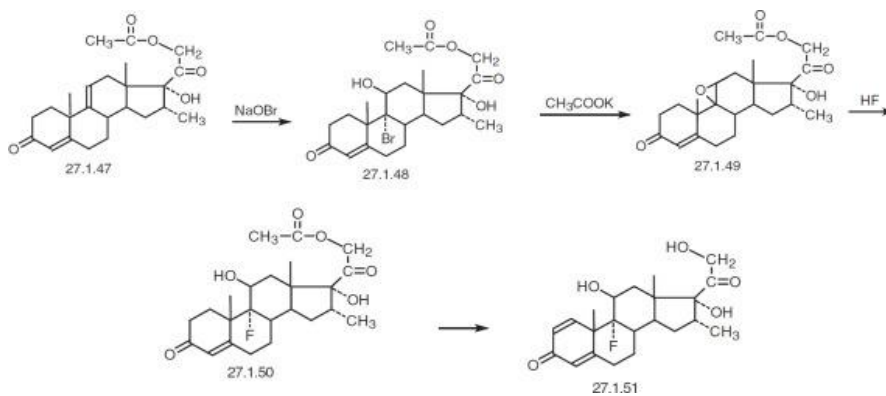


16 α -Метил-9 α -флюорпреднізолон

За структурою він є фторованим похідним гідрокортизону, та є активнішим за преднізолон або кортизон.

Механізм дії. Механізми дії пов'язані переважно з пригнічуванням фосфоліпази A_2 та каскаду арахідонової кислоти, гальмуванням синтезу імуноглобулінів, сприянням експресії та підвищенню чутливості адренорецепторів.

Синтез.



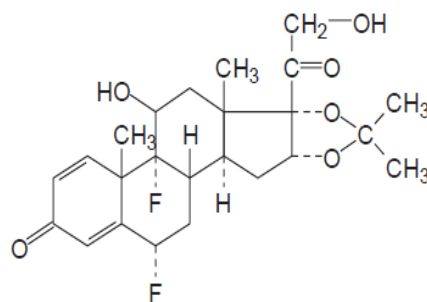
Ідентифікація:

- при нагріванні спиртового розчину дексаметазону з фенілгідрозину сульфатом з'являється жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3);
- при розчиненні в кислоті сульфатній концентрованій через 5 хв з'являється слабке червоно-коричневе забарвлення, яке зникає від додавання води (стероїдний цикл);
- визначають УФ- та ІЧ-спектральні характеристики, застосовують також метод ТШХ.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Застосування. Препарат має протизапальну, протиалергічну та імуносупресивну дію. Протизапальна активність у 20–40 разів перевищує активність гідрокортизону.

Флюоцинолону ацетонід (синафлан)



6 α , 9 α -Дифлюор-16 α -гідроксипреднізолон-16,17-ацетонід

Механізм дії. Вважається, що даний засіб впливає на процес запалення шляхом пригнічення продукування простагландинів та лейкотриєнів у результаті зниження активності фосфоліпази A₂ і зменшення вивільнення арахідонової кислоти із фосфоліпідів оболонки клітини.

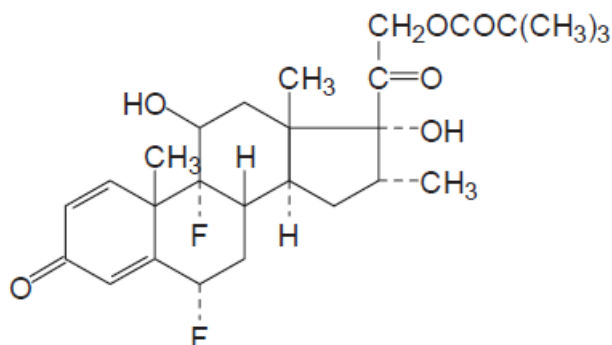
Ідентифікація: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

Кількісне визначення.

Спектрофотометрично за продуктами реакції з трифенілтетразолію хлоридом.

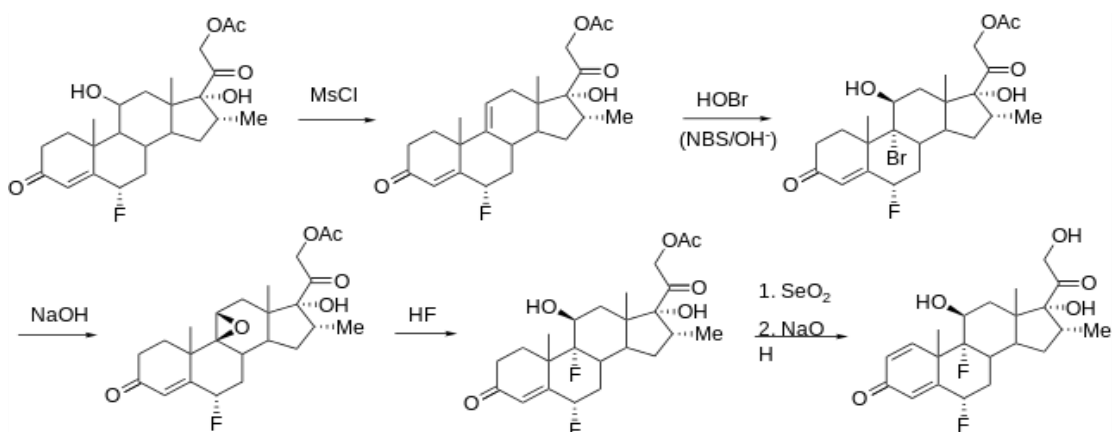
Застосування. Виражена місцева протизапальна, антиалергічна, протисвербіжна дія.

Флюметазону півалат



6 α , 9 α -Дифлюор-16 α -метилпреднізолон-21-триметилацетат

Синтез.



Ідентифікація:

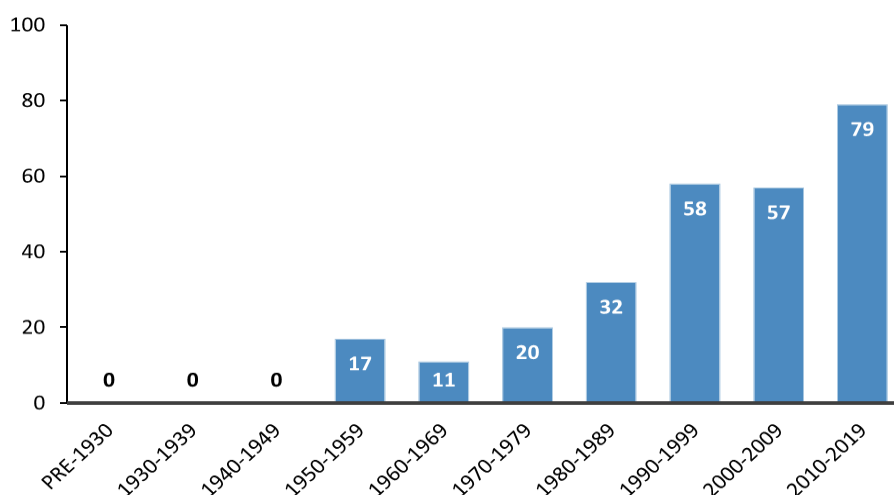
- ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції;
- за кольоровою реакцією з сірчаною кислотою (рожеве забарвлення зникає при додаванні води);
- методом ТШХ у системі вода – метанол (1,2 : 8), змішаній з системою етер – метилехлорид (15 : 77). Проявляють спиртовим розчином сірчаної кислоти ($\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ нм}$);
- за наявності флуорид-іонів (попередньо одержаних шляхом спалювання препарату з MgO та вилучення з сухого залишку за допомогою розведеного

розчину HCl) за допомогою розчину алізарину та цирконілітрату (червоне забарвлення переходить в жовте).

Кількісне визначення. Спектрофотометрично (для спиртових розчинів $\lambda_{\max} = 239$ нм).

Застосування. Виражена місцева протизапальна, антиалергічна, протисвербіжна дія.

Флюоцинолону ацетонід (синафлан) і флюометазону півалат, що містять атоми флюору в 9 α - і 6 α -положеннях, мають дуже високу протизапальну активність (у 150–300 раз перевищують активність гідрокортизону). Разом з тим вони практично не всмоктуються при місцевому застосуванні і тому, на відміну від інших кортикостероїдів, не дають побічних явищ.



Фторовмісні органічні лікарські препарати, схвалені Управлінням з контролю за продуктами і ліками США до кінця 2019 року

Перший фторований препарат був впроваджений у практику в 1955 р., і, за винятком 1960–1969 та 2000–2009 рр., кількість фторованих дозволених препаратів з тих пір з кожним десятиліттям збільшується, як підсумовано статистичними даними, представленими на рисунку.

Фторорганічні сполуки, внаслідок ефекту маскування помилково включені організмом в обмінні процеси, у багатьох випадках виявляють біологічну активність, яка полягає у гальмуванні різних стадій метаболізму. Тому, наприклад, фторовмісні стероїди виявляють помітно більш високу протизапальну активність порівняно з нефторованими аналогами.

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 стероїдних гормонів та їх аналогів
2. Загальні методи ідентифікації стероїдних гормонів та їх аналогів
3. Загальні методи кількісного визначення стероїдних гормонів та їх аналогів
4. Фармацевтичний аналіз Кортикостероїдів та їх синтетичних аналогів

Список використаних джерел:

Основна:

1. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.5.
4. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П.О.Безуглого. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2017. - 456 с.
5. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
6. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.
7. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) Г.П. Ніжник. — 2-е вид., випр. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2015. – 352с.
8. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навчальний посібник / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. — 3-є видання – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2019. – 152 с.

9. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 194с.
10. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552с.
11. Фармацевтична хімія. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Лікарські засоби неорганічної природи: лабораторно-практичні заняття. Навчальний посібник / Л.Г. Мішина. – Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К»», 2010. – 384 с.
12. Аналітична хімія та інструментальні методи аналізу / А.І.Габ, Д.Б. Шахнін, В.В. Малишев -Університет "Україна", 2018- 396 с.

Електронні інформаційні ресурси:

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

Лекція № 3

Тема: Статеві гормони, анаболічні стероїди та їх аналоги. Протизаплідні засоби.

Естрогени нестероїдної структури.

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

допомогою фізичних, хімічних і фізико-хімічних методів, які використовуються як для синтезу, так і для аналізу лікарських засобів.

Мета: формування у студентів знань про особливості зберігання лікарських засобів, що впливають на аферентну нервову систему, а також характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, методи отримання, методи аналізу, застосування в медицині. В результаті лекції студенти повинні засвоїти властивості, методи аналізу статевих гормонів, анаболічних стероїдів та їх аналогів, протизаплідних засобів, естрогенів нестероїдної структури.

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

План і організаційна структура лекції:

1. Підготовчий етап

1.1. Визначення навчальних цілей.

1.2. Забезпечення позитивної мотивації.

2. Основний етап

Викладення лекційного матеріалу

План:

- Класифікація статевих гормонів
- Анаболічні стероїди та їх аналоги
- Протизаплідні засоби
- Естрогени нестероїдної структури

3. Заключний етап

3.1. Резюме лекції, загальні висновки.

3.2. Відповіді лектора на можливі питання

3.3. Завдання для саопідготовки студента.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

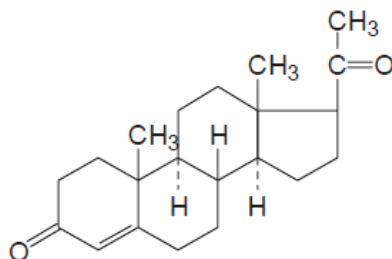
Гестагенні гормони та їх напівсинтетичні аналоги

Гестагенні гормони (гормони жовтого тіла) та їх напівсинтетичні аналоги, так само як і кортикостероїди, в більшості випадків:

- мають метильні групи в положеннях 10 і 13;
- мають кетогрупу в положенні 3;
- мають ненасичений зв'язок у положенні 4;

- не мають кисневої функції в положенні 11;
- на відміну від кортикостероїдів, у положенні 17 замість α -кетольної групи мають ацетильну або гідрокси- й етинільну групи.

Прогестерон



Прегнен-4-діон-3,20

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі та ефірі, дуже легко розчинний у хлороформі.

Ідентифікація:

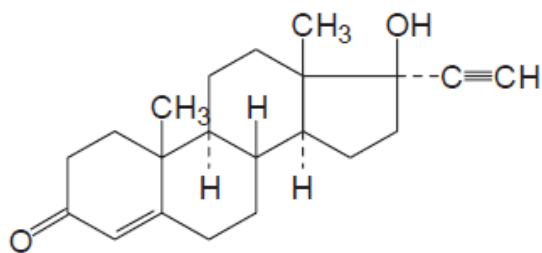
- ІЧ-спектрофотометрія, ТШХ;
- розчин ЛЗ в H_2SO_4 концентрованій після додавання води набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу забарвлення зникає (стероїдний цикл);
- при нагріванні спиртового розчину прогестерону з *m*-динітробензолом і натрію гідроксидом з'являється рожеве забарвлення, що переходить у червоно-коричнєве;
- для ідентифікації визначають температуру розкладання 2,4-динітрофенілгідразону, отриманого при кількісному визначенні (кетогрупа в положенні 3).

Кількісне визначення. Гравіметрія за продуктами взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином або спектрофотометрія в етанольному розчині при $\lambda = 241$ нм.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Гестагенний лікарський засіб.

Прегнін



Прегнен-4-ін-20-ол-17β-он-3; або 17α-етинілтестостерон

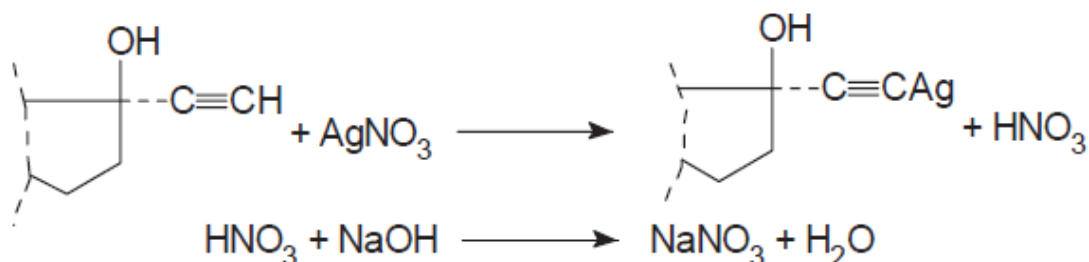
Властивості. Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі та ефірі, малорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація:

- ІЧ-спектрофотометрія, ТШХ;
- при розчиненні прегніну в H_2SO_4 концентрованої та додаванні води – малинове забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і перемішування нижній шар забарвлюється в оранжевий колір, верхній – майже безбарвний (стероїдний цикл);
- визначають температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3).

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія за замісником. До розчину речовини в ТГФ додають розчин $AgNO_3$ й HNO_3 , що виділилася, відтитрують розчином $NaOH$ за бромкрезоловим зеленим або потенціометрично, $s = 1$:



2. Спектрофотометрія у спиртовому розчині при $\lambda = 241$ нм порівняно зі стандартом.

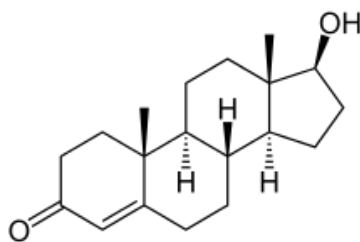
Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Гестагенний засіб. У 5–6 разів менш активний, ніж прогестерон, але зберігає активність при вживанні таблеток сублінгвально.

Андрогенні гормони і напівсинтетичні анаболічні речовини

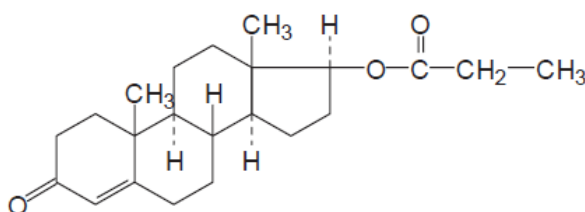
Андрогенні гормони продукуються чоловічими статевими залозами (тестикулами) в період статевої зрілості. Тестостерон, який є ендогенним чоловічим статевим

гормоном, окрім специфічної андрогенної дії, як і всі андрогени, впливає на нітрогенний обмін і може розглядатись як ендогенний анаболічний гормон:



Установлено, що дія тестостерону стає тривалішою після естерифікації аліфатичними кислотами. Естери створюють своєрідне депо в місці введення, з якого вони поступово всмоктуються, в той час як тестостерон досить швидко виводиться з організму нирками. Одним із найбільш активних і стійких при зберіганні естерів тестостерону є тестостерону пропіонат.

Тестостерону пропіонат

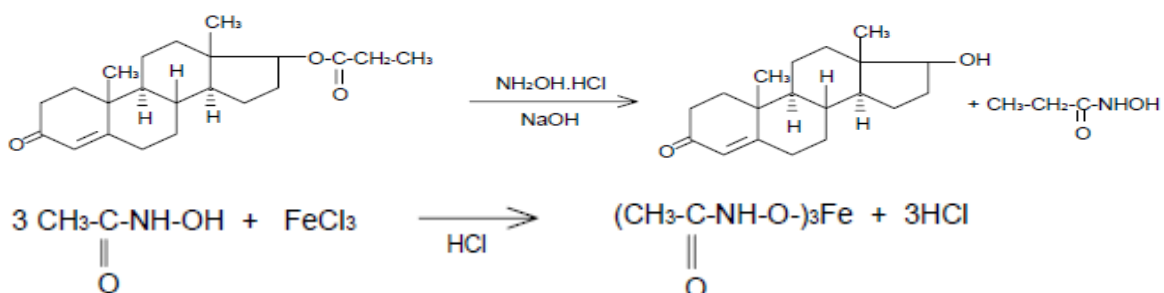


Андростен-4-он-3-олу-17β-пропіонат

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, дуже мало розчинний у хлороформі, легко розчинний в етанолі та ефірі.

Ідентифікація:

- ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання; визначають Т.пл.;
- встановлюють Т. пл. оксиму (166–171 °С; кетогрупа в положенні 3) і тестостерону – продукту лужного гідролізу (150–156 °С);
- як естер тестостерону пропіонат дає червоно-коричневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (17 β-пропіонат):

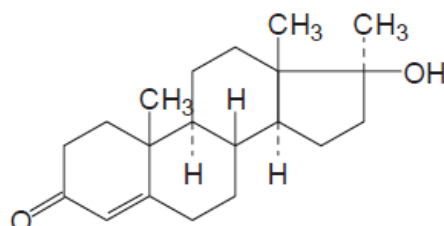


Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. Андроенний лікарський засіб для лікування клімактеричних, судинних і нервових розладів, а також онкологічних захворювань молочної залози і яєчників у жінок.

Метилтестостерон

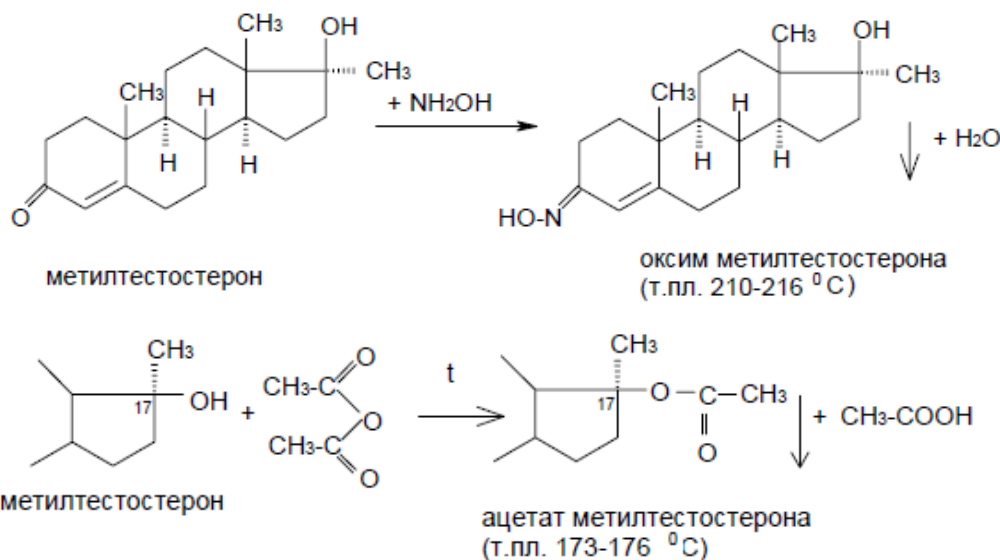


17 α -Метиландростен-4-ол-17 β -он-3

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в ефірі, малорозчинний в оліях, розчинний в ацетоні, легкорозчинний в етанолі.

Ідентифікація:

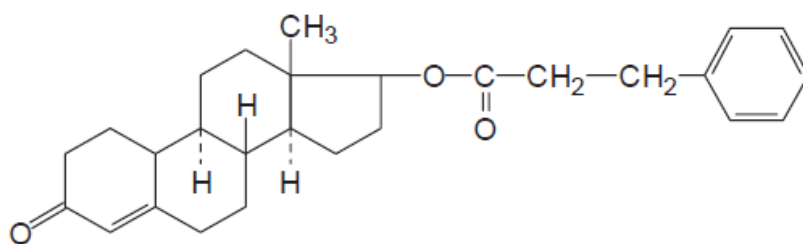
- при розчиненні ЛЗ в H₂SO₄ концентрованої з'являється оранжево-жовте забарвлення; після додавання води – оранжево-жовте забарвлення з зеленою флуоресценцією (стероїдний цикл);
- для ідентифікації визначають також температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) й ацетату (оксигрупа в положенні 17):



Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. Андроґенний лікарський засіб, синтетичний аналог тестостерону. У 2–3 рази менш активний, ніж тестостерону пропіонат, але зберігає активність при вживанні всередину і під язик. Статеве недорозвиток, функціональні порушення в статевій сфері, клімакс у чоловіків; дисфункціональні маточні кровотечі в преклімактеричному і клімактеричному періодах, рак молочної залози і яєчників.

Феноболін



17β-Гідрокси-19-нор-4-андростен-3-он-17β-фенілпропіонат,
або (19-нортестостерону фенілпропіонат)

Механізм дії. Стимулює синтез нуклеїнових кислот і білка в організмі (активізуючи репаративні процеси в кістковій та м'язовій тканинах), робить позитивний вплив на азотистий обмін (затримуючи азот в організмі, зменшуючи екскрецію сечовини нирками).

Властивості. Білий, інколи з кремовим відтінком кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі, легкокорозчинний у хлороформі та ацетоні.

Ідентифікація: Т. пл. (95–99 °С), ІЧ-спектр, ТШХ.

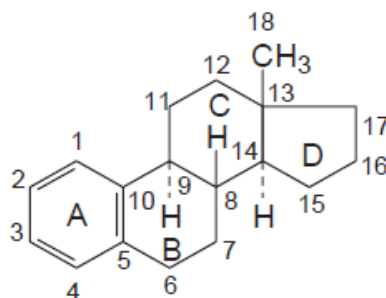
Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Анаболічний стероїд. Після однократної ін'єкції ефект зберігається 7–15 днів. За андроґенної дією феноболін в 2 рази слабкіше, а по анаболічному – в 2–5 разів активніше тестостерону.

Естрогенні гормони та їх аналоги

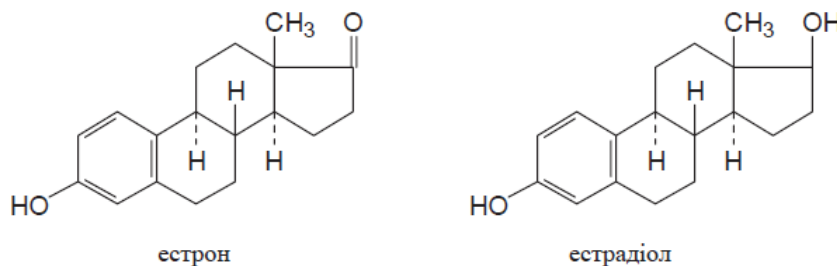
Естрогени (лат. *oestrogena*) – натуральні жіночі статеві гормони та ЛЗ з активністю жіночих статевих гормонів. В основі структури естрогенних гормонів лежить вуглеводень естран:



Характерною структурною особливістю естрогенів, яка відрізняє їх від решти стероїдних гормонів, є:

- ароматичне кільце А;
- в положенні 3 обов'язково присутній фенольний гідроксил;
- естрогени не мають метильної групи в положенні 10.
- у положенні 17 обов'язково має бути киснева функція – кетогрупа (естрон) або гідроксильна група (естрадіол, етинілестрадіол).

Природними гормонами цього ряду є:



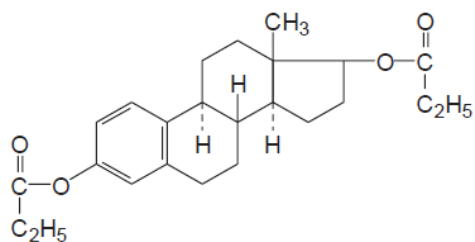
Естрадіол має приблизно вдвічі вищу активність, але швидко інактивується і виводиться з організму.

Естери естрадіолу (бензоат і дипропіонат) повільно всмоктуються, повільно виділяються і проявляють тривалий вплив на організм.

Етинілестрадіол, як і прегнін, має в положенні 17 етинільний радикал. Його введення приводить до значного посилення активності. Окрім того, етинілестрадіол не руйнується в шлунково-кишковому тракті і ефективний при пероральному прийомі.

Механізм дії. Е. вибірково накопичуються в органах-мішенях – матці, піхві, молочних залозах, передній частці гіпофіза, печінці, де зв'язуються зі специфічним позаядерним білком естрофіліном, рецепторами плазматичних мембран клітин-мішеней, утворюючи з ними гормон-рецепторні комплекси. Вони проникають у ядро, активують синтез ДНК і РНК, впливають на синтез білка.

Естрадіолу дипропіонат

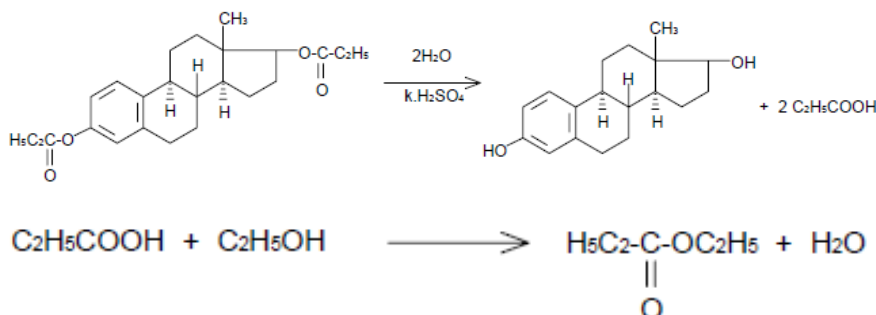


Естратрієн-1,3,5(10)-діолу-3,17β-дипропіонат

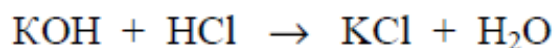
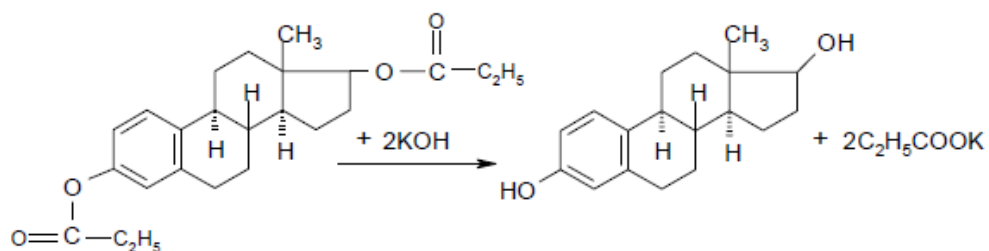
Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у спирті і оліях.

Ідентифікація:

- фізико-хімічними методами: ІЧ- і УФ-спектрофотометрія;
- після лужного гідролізу виділяють естрадіол, для якого визначають Т. пл.;
- естрадіолу дипропіонат під дією H_2SO_4 концентрованої гідролізується. Подальше нагрівання в присутності етанолу веде до утворення етилового естеру кислоти пропіонової, який має характерний запах:

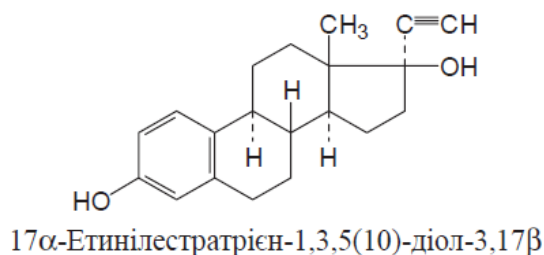


Кількісне визначення. Алкаліметрія, зворотне титрування. Субстанцію гідролізують спиртовим розчином калію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти хлористоводневої за фенолфталеїном, $s = 1/2$:

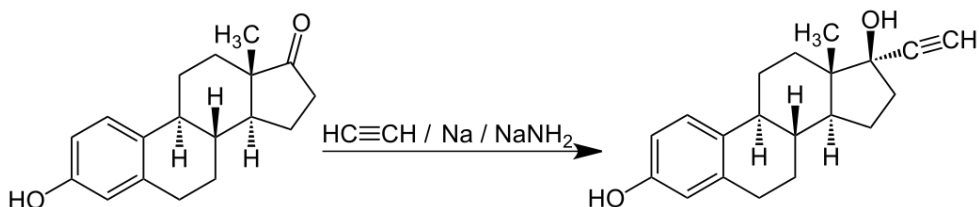


Застосування. Патологічні стани, обумовлені недостатністю функції яєчників; профілактика і лікування остеопорозу; карцинома передміхурової залози.

Етинілестрадіол



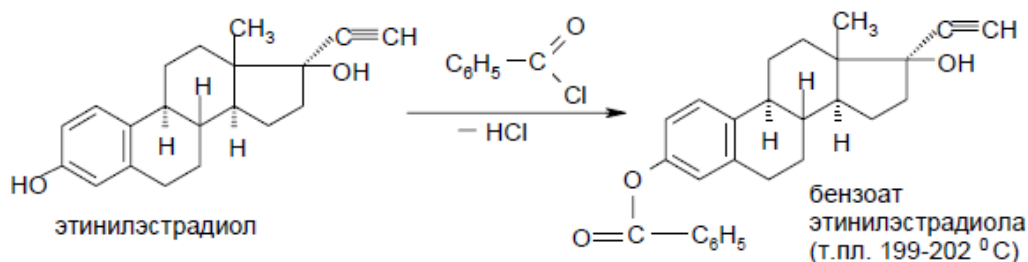
Синтез.



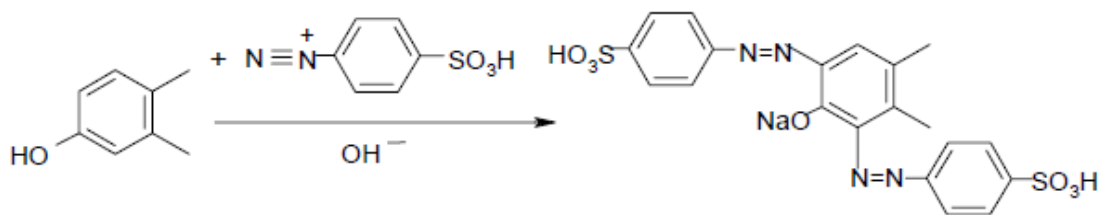
Властивості. Білий або кремувато-білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у розчинах гідроксидів лужних металів, розчинний у спирті, хлороформі, легко розчинний в ацетоні, діоксані та ефірі.

Ідентифікація:

- при розчиненні в H_2SO_4 концентрованій – з'являється оранжево-червоне забарвлення з жовто-зеленою флуоресценцією у відбитому світлі (стероїдний цикл). При додаванні розчину феруму (III) амонію сульфату і води розчин темніє і випадає червонувато-коричневий осад;
- використовують ІЧ- і УФ-спектрофотометрію, ТШХ;
- визначають температуру плавлення бензоату (фенольний гідроксил):



Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником (див. *прегнін*), або спектрофотометрія чи фотоколориметрія за утворенням у лужному середовищі біс-діазосполуки при взаємодії з діазореактивом:



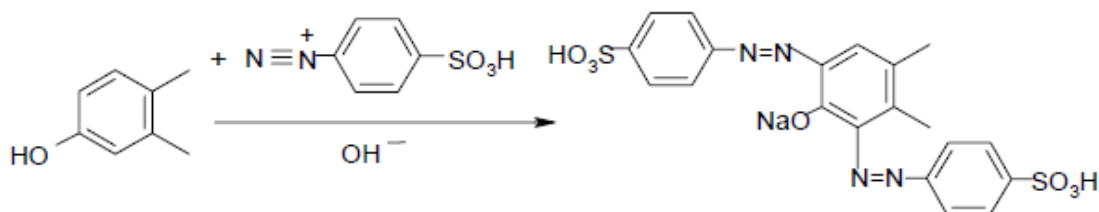
Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Естрогенний лікарський засіб. Уживають перорально. Входить до складу *протизаплідних таблеток*.

Синтетичні сполуки естрогенної дії

Речовини, які мають естрогенну активність, були виявлені не лише серед стероїдних, але і серед ароматичних сполук. Припускають, що естрогенна дія залежить від наявності ароматичних ядер у молекулі. Важлива роль належить гідроксильним і кетонним групам, здатним утворювати Н-зв'язки і взаємодіяти в організмі з білками.

Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником (див. *прегнін*), або спектрофотометрія чи фотоколориметрія за утворенням у лужному середовищі біс-діазосполуки при взаємодії з діазореактивом:



Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Естрогенний лікарський засіб. Уживають перорально. Входить до складу *протизаплідних таблеток*.

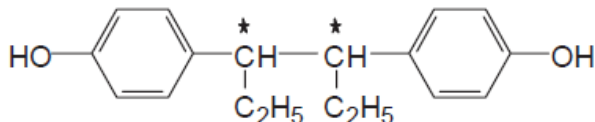
Синтетичні сполуки естрогенної дії

Речовини, які мають естрогенну активність, були виявлені не лише серед стероїдних, але і серед ароматичних сполук. Припускають, що естрогенна дія залежить від наявності ароматичних ядер у молекулі. Важлива роль належить гідроксильним і кетонним групам, здатним утворювати Н-зв'язки і взаємодіяти в організмі з білками.

Для проявлення естрогенної дії має значення відстань між функціональними групами. Встановлено, що відстань між ОН-групами (в положенні 3 і 17) у естрадіолу дорівнює 1,1 нм, у *мезо*-форми синестролу – 1,2 нм, у *транс*-ізомера

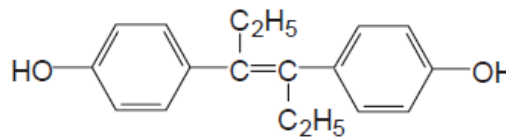
діетилстильбестролу – 1,22 нм. Разом із тим *цис*-ізомер діетилстильбестролу, відстань між гідроксилами в якого складає 0,75 нм, фізіологічно неактивний.

Синестрол



Мезо-3,4-ди-(*n*-гідроксифеніл)-гексан

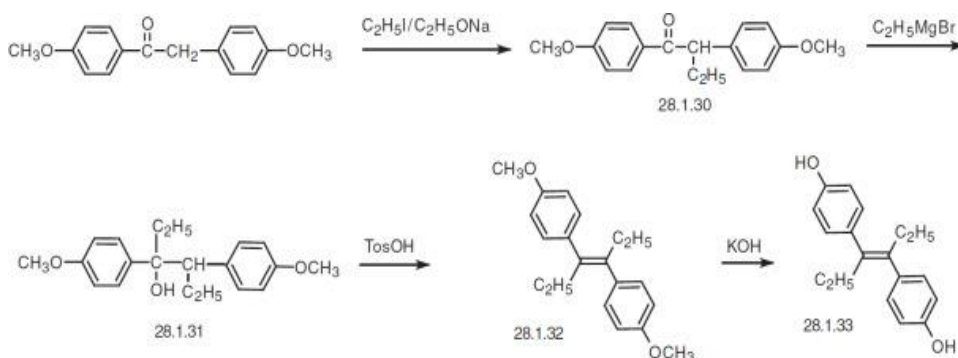
Діетилстильбестрол



транс-3,4-Ди-(*n*-гідроксифеніл)-гексен-3

Властивості. Синтетичні естрогени (синестрол і діетилстильбестрол) – це білі кристалічні порошки (синестрол може мати жовтуватий відтінок) без запаху. Практично нерозчинні або дуже мало розчинні у воді. Синестрол легко розчинний в етанолі, діетилстильбестрол малорозчинний у хлороформі.

Синтез діетилстильбестрола



Ідентифікація:

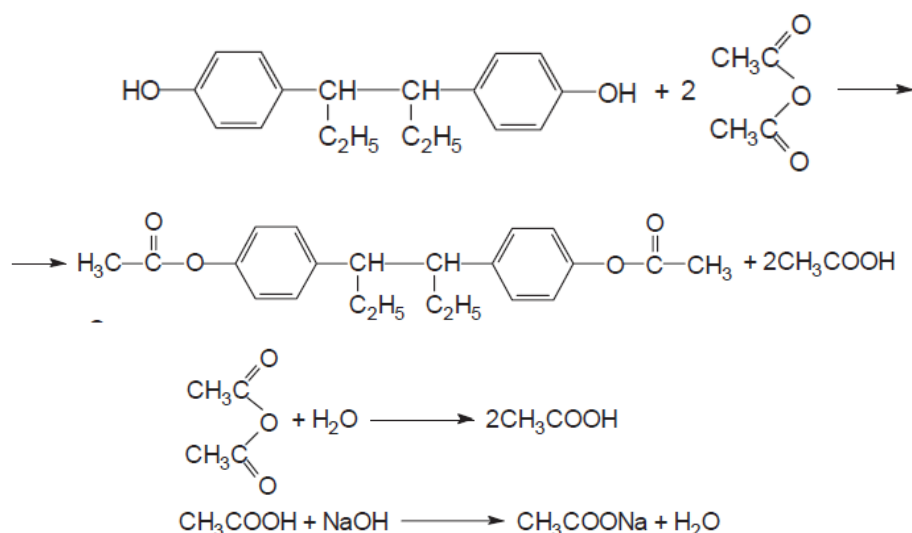
- при взаємодії хлороформного розчину синестролу з H_2SO_4 концентрованою в присутності формаліну шар хлороформу забарвлюється у вишнево-червоний колір (фенільні радикали). Розчин діетилстильбестролу в H_2SO_4 концентрованій має оранжеве забарвлення, яке поступово зникає після розбавлення водою;
- при додаванні бромної води до розчину синестролу в кислоті оцтовій льодяній виділяється осад жовтого кольору (див. кількісне визначення). Діетилстильбестрол з бромною водою в присутності рідкого фенолу при нагріванні утворює смарагдово-зелене забарвлення; після додавання декількох крупинок цукру і нагрівання забарвлення переходить у темно-блакитне, а потім – у коричнювато-вишневе;
- наявність фенольних гідроксилів у молекулах лікарських речовин можна виявити за допомогою феруму (III) хлориду. АНД рекомендує цю реакцію для

ідентифікації діетилстильбестролу, спиртові розчини якого забарвлюються в зелений колір, що поступово переходить у жовтий.

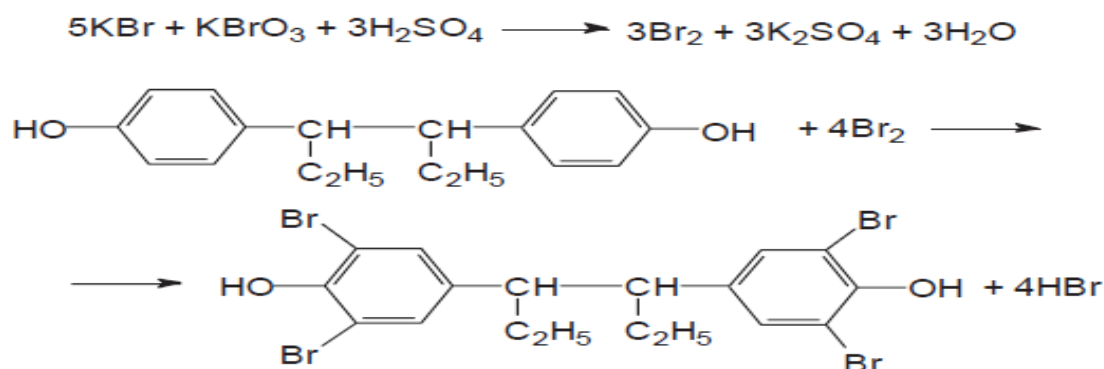
- для ідентифікації використовують УФ-спектрофотометрію;
- ідентифікувати і кількісно визначити синтетичні естрогени можна реакцією естерифікації. При взаємодії синестролу і діетилстильбестролу з оцтовим ангідридом чи бензоїлхлоридом утворюються діацетати (дибензоати), які мають характерну температуру плавлення.

Кількісне визначення.

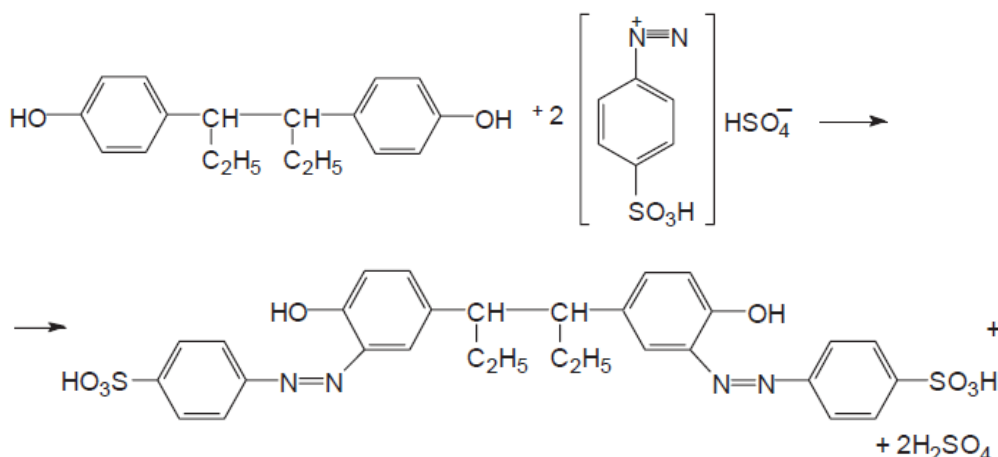
1. Метод ацетилювання. Ґрунтується на отриманні естерів при нагріванні з оцтовим ангідридом у присутності піридину. Надлишок оцтового ангідриду перетворюють в кислоту оцтову і відтитрують суму кислоти розчином NaOH, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$. Паралельно проводять контрольний дослід:



2. Кількісне визначення синестролу в олійному розчині проводять після екстракції водним розчином натрію гідроксиду методом зворотної броматометрії з контрольним дослідом, $s = 3/4$:



3. Синестрол і діетилстильбестрол можна визначити фотометрично за реакцією азосполучення з діазотованою сульфаніловою кислотою:



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

Застосування. За фармакологічною дією вони близькі до природних гормонів. При пероральному прийомі не руйнуються в шлунково-кишковому тракті, швидко всмоктуються. Призначають у вигляді таблеток по 2 мг і внутрішньом'язово у вигляді олійних розчинів (0,1 і 2–3 %-них) для лікування злоякісних новоутворень.

Протизаплідні засоби

Протизаплідні (контрацептивні) препарати (лат. *anticoncipientia*, s. *Contraceptiva* <contra – проти і conceptio – зачаття) – препарати для запобігання вагітності. Контрацепція являє собою метод контролю над народжуваністю, що забезпечує переривання природного ходу подій від зачаття до народження дитини.

Хімічні контрацептиви називаються *сперміцидами*. Сучасні сперміциди складаються з двох компонентів: хімічної речовини, яка руйнує зовнішню оболонку сперматозоїдів і пригнічує їх рухливість або здатність проникати через оболонку яйцеклітини при заплідненні, і основи. Для більшості сперміцидів активними інгредієнтами є ноноксилон-9, октоксилон, менфегол, бензалконію хлорид. Сперміцидні речовини випускаються в таких лікарських формах: креми, гелі, желе, піни, свічки, таблетки, розчинні плівки, тампони.

Внутрішньоматкові ЛП – внутрішньоматкові спіралі (ВМС) поділяють на дві групи – мідьмісні та гормонівивільнюючі ВМС. Мідьмісні ВМС виготовляються з поліетилену з додаванням срібної або золотої жилки, лавсанетиленової бактерицидної обмотки, мідьмісних ниток з антимікробною дією. Протизаплідний

ефект мідьвмісних ВМС базується на різкому прискоренні просування яйцеклітини по маткових трубах, унаслідок чого вона не встигає дозріти.

Механізм дії гормонзвільнюючих ВМС полягає в збільшенні в'язкості цервікального слизу, пригніченні проліферації ендометрію, зниженні активності сперматозоїдів. Система чинить тільки місцеву дію, гормон не всмоктується в системний кровотік, тому вона позбавлена побічних ефектів системних гормональних препаратів і забезпечує високу ефективність контрацепції.

Гормональна контрацепція (ГК) – це оральні контрацептиви (гормональні протизаплідні таблетки); ін'єкційні контрацептиви (протизаплідні уколи); підшкірні імпланти (капсули, що вводяться підшкірно). До складу ГК входять аналоги двох природних жіночих статевих гормонів, що виробляються яєчниками, естрогену і прогестерону.

Гормональні контрацептиви тривалої дії (ін'єкційні) створюють в організмі депо протизаплідного препарату на певний строк. Після цього відбувається поступове всмоктування препарату у кров, і виникає контрацептивний ефект. Після цього відбувається поступове всмоктування препарату у кров, і виникає контрацептивний ефект. Препарат вводиться 1 раз на 3 міс в/м, містить тільки один гормон прогестерон. Крім того, препарат згущує цервікальний слиз, унаслідок чого утруднюється проникнення сперматозоїдів у матку, та змінює слизову оболонку матки таким чином, що вагітність стає практично неможливою. Потрійний механізм дії ін'єкційних контрацептивів робить їх одними із самих надійних. Ефективність при дотриманні термінів ін'єкції становить 98 %.

Підшкірні імпланти являють собою силіконові капсули, що містять низькі дози прогестагену. Капсули вводяться підшкірно в ділянку плеча. Механізм дії подібний до механізму дії в ін'єкційних контрацептивів. Термін дії препарату – 5 років. Протягом цього часу гормон поступово всмоктується в кров, викликає надійний контрацептивний ефект (близько 99 %).

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 статевих гормонів
2. Фармацевтичний аналіз Анаболічних стероїдів та їх аналогів
3. Фармацевтичний аналіз Протизапідних засобів
4. Фармацевтичний аналіз Естрогенів нестероїдної структури

Список використаних джерел:

Основна:

1. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.5.
4. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П.О.Безуглого. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2017. - 456 с.
5. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
6. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.
7. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) Г.П. Ніжник. — 2-е вид., випр. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2015. – 352с.
8. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навчальний посібник / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. — 3-є видання – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2019. – 152 с.
9. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 194с.

10. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552с.

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

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

Електронні інформаційні ресурси:

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

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

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

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

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

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

Лекція № 4

Тема: Вітаміни.

Актуальність теми: Фармацевтична хімія - наука, що вивчає способи одержання, структуру, фізичні і хімічні властивості лікарських засобів; взаємозв'язок між їхньою хімічною структурою і дією на організм; методи контролю якості ліків і *Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 50*

зміни, що відбуваються при їх збереженні, а також застосування їх у медицині. Тому є актуальним вирішення задач, що стоять перед фармацевтичною хімією за допомогою фізичних, хімічних і фізико-хімічних методів, які використовуються як для синтезу, так і для аналізу лікарських засобів.

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

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

План і організаційна структура лекції:

1. Підготовчий етап

1.1. Визначення навчальних цілей.

1.2. Забезпечення позитивної мотивації.

2. Основний етап

Викладення лекційного матеріалу

План:

- Класифікація вітамінів
- Вітаміни аліфатичного ряду
- Вітаміни аліциклічного ряду
- Вітаміни ароматичного ряду
- Вітаміни гетероциклічного ряду

3. Заключний етап

3.1. Резюме лекції, загальні висновки.

3.2. Відповіді лектора на можливі питання

3.3. Завдання для саопідготовки студента.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

Вітаміни (лат. *vita* життя + *aminus* – тобто азотвмісні речовини, необхідні для життя) – низькомолекулярні органічні речовини різноманітної хімічної структури,

які є біологічними каталізаторами хімічних реакцій, що проходять у живій клітині, необхідні для нормального обміну речовин і життєдіяльності організму.

Термін Вітаміни запропонував у 1911–1912 рр. польський учений К. Функ. На сьогодні відомо близько 30 Вітамінів та вітаміноподібних сполук. Організм людини і тварин не синтезує вітаміні або синтезує їх в недостатній кількості (нікотинова кислота) і тому повинен отримувати їх з їжею.

Класифікація. У міру відкриття окремих Вітамінів їх позначали *буквами латинського алфавіту* (напр. А, В, С та ін.). З виділенням нових Вітамінів в індивідуальному стані стали помічати подібність їх будови та відмінність біологічної дії, тому до літер почали додавати цифрові індекси (В₁, В₂, К₁ та ін.). Було введено також класифікацію за *фізичними властивостями*, згідно з якою всі Вітаміни поділяють на дві групи: *водо-* і *жиророзчинні*.

Вітаміни аліфатичного ряду

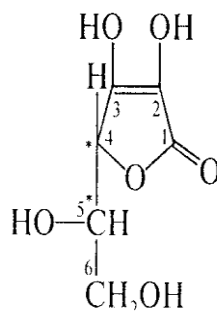
До **похідних поліокси-γ-лактонів ненасичених карбонових кислот** належить *аскорбінова кислота*. Вона широко розповсюджена в природі. Особливо багатий на неї рослинний світ: свіжі овочі, фрукти, глиця та ін. У промисловості аскорбінову кислоту синтезують з *D*-глюкози.

До вітамінів аліфатичного ряду, **похідних ефірів глюконової кислоти**, належить пангамова кислота (вітамін В₁₅). У медицині використовують її кальцієву сіль. Пангамова кислота входить до складу рисових висівок, дріжджів, крові, печінки. За хімічною структурою це ефір *D*-глюконової і диметиламінооцтової кислот.

До вітамінів аліфатичного ряду, **похідних β-амінокислот**, належить пантотенова кислота. Багаті на неї дріжджі, кав'яр, печінка та яєчний жовток. За хімічною будовою пантотенова кислота – це амід, утворений β-аланіном і α,γ-діокси-β,β-диметилмасляною (пантоєвою) кислотою.

У медичній практиці застосовується кальцієва сіль пантотенової кислоти.

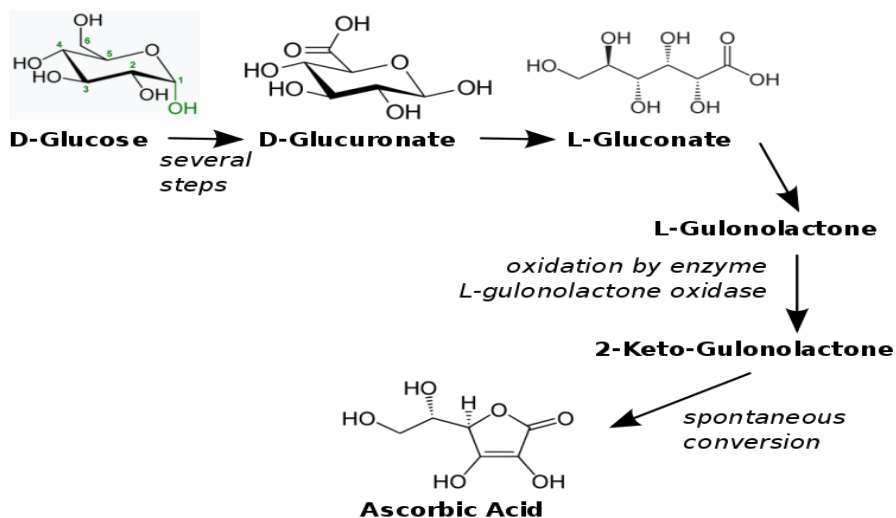
Аскорбінова кислота (Acidum ascorbinscum)



γ-Лактон-2,3-дегідро-*L*-гулонової кислоти

Механізм дії. Аскорбінова кислота (вітамін С) як антиоксидантний, метаболічний та регулюючий окисно-відновні процеси засіб підвищує адаптаційні можливості організму, посилює його опірність до інфекцій.

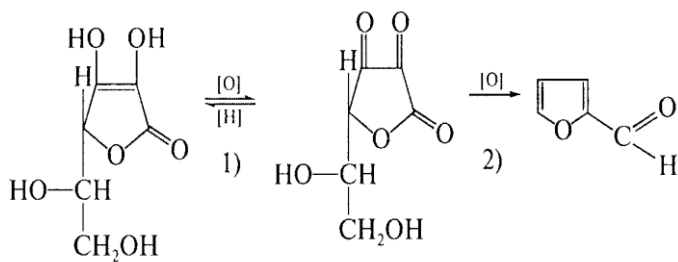
Синтез.



Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря і вологи. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190 °С із розкладанням. За рахунок ендіольного угруповання вона проявляє одночасно відновні й кислотні властивості.

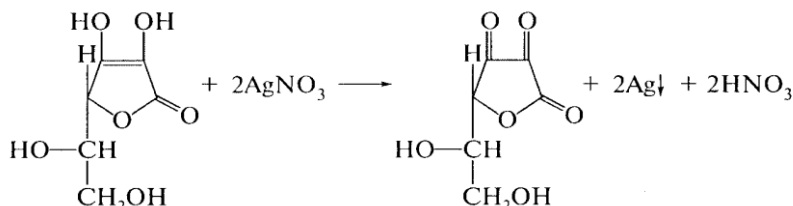
Аскорбінова кислота окиснюється у дві стадії:

- оборотний процес окиснення до дегідроаскорбінової кислоти;
- необоротний процес, який врешті-решт призводить до фурфуролу:

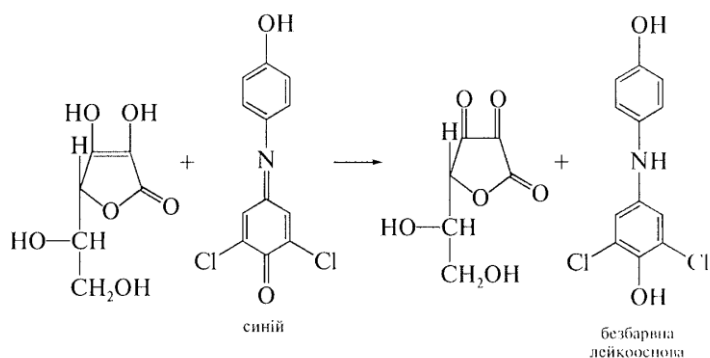


Ідентифікація:

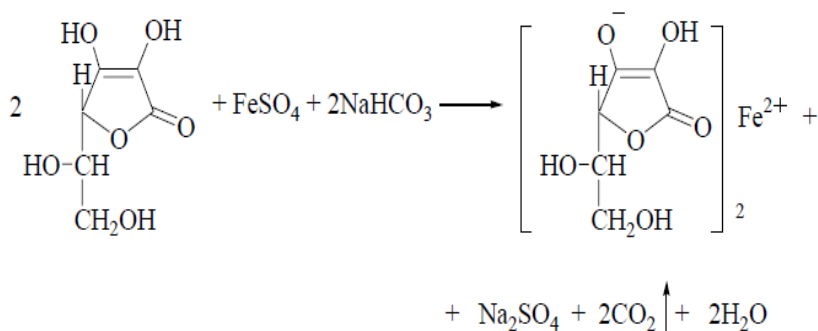
- до розчину ЛЗ додають розчин AgNO_3 – випадає темний осад Ag:



- при додаванні до розчину аскорбінової кислоти по 1 краплі розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу його синє забарвлення зникає:

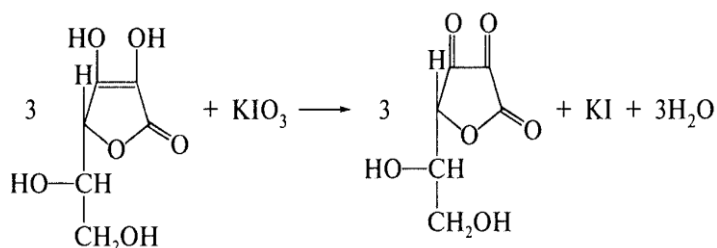


- аскорбінова кислота з FeSO_4 у присутності NaHCO_3 утворює аскорбінат заліза, забарвлений у фіолетовий колір:

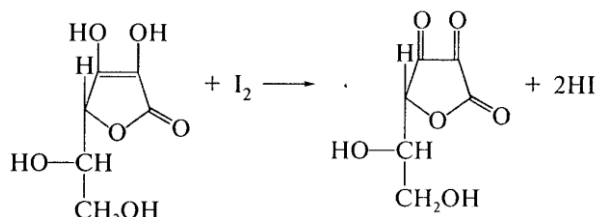


Кількісне визначення.

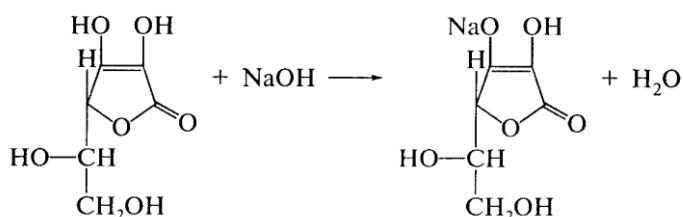
- Йодатометрія, пряме титрування в кислому середовищі в присутності калію йодиду, індикатор – крохмаль, $s = 3$:



2. Йодометрія, пряме титрування без індикатору, $s = 1/2$:



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



4. Титрування розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту, $s = 1/2$. Метод використовують для визначення вмісту аскорбінової кислоти в рослинній сировині.

Зберігання. У добре закупореній тарі із темного скла. Випускають у порошках, таблетках або драже, ін'єкційних розчинах.

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

Л. Полінг і вітамін С

Лайнус Полінг (Linus Pauling, 1901–1994) – американський хімік, також відомий своїми дослідженнями в кристалографії, молекулярній біології та медицині, лауреат Нобелівських премій з хімії (1954) і миру (1962).

У книзі «Вітамін С і здоров'я» (“Vitamin C and the Common Cold”), опублікованій в 1970 році, Полінг виклав свої докази на підтримку терапевтичних властивостей вітаміну С. На початку 1970-х років він сформулював теорію ортомолекулярної

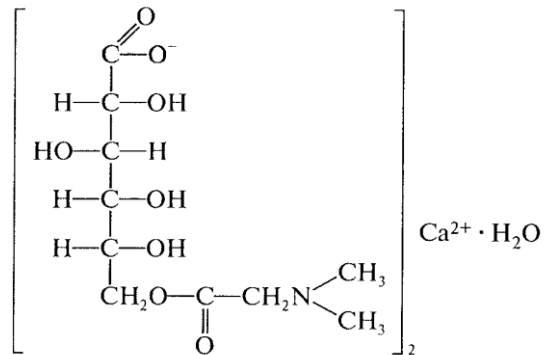
медицини (“правильні молекули у правильних кількостях”), в якій підкреслювалося значення вітамінів та амінокислот.

Добова норма споживання вітаміну С

Пол	Возраст	Нормы потребления аскорбиновой кислоты (витамина С), мг/сутки
Младенцы	до 6 месяцев	40
Младенцы	7-12 месяцев	50
Дети	1-3 года	15
Дети	4-8 лет	25
Дети	9-13 лет	45
Девушки	14-18 лет	65
Юноши	14-18 лет	75
Мужчины	19 лет и старше	90
Женщины	19 лет и старше	75

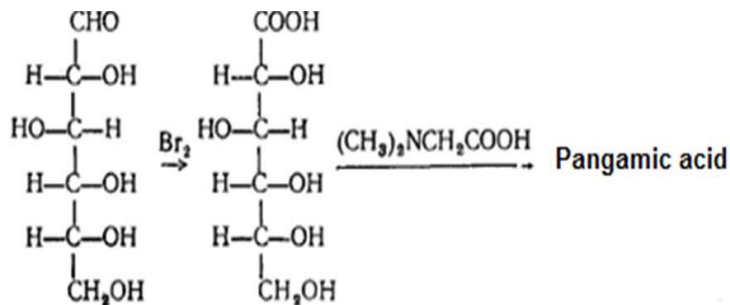
Л. Полінг запропонував підвищити добову дозу споживання вітаміну С в 100-200 разів (до 10 г), припускаючи такі надвисокі дози оптимальними для здоров'я. Полінг вважав, що прийом вітаміну С у великих дозах може сприяти лікуванню від багатьох різних хвороб, включаючи рак. Декілька дослідів на модельних культурах клітин тварин показали, що вітамін С може знищувати деякі пухлинні клітини (клітини модельних клітинних культур, що переродилися). Однак на живих людських організмах такий ефект не виявлено: систематичні метаогляди клінічних досліджень із сотнями тисяч пацієнтів демонструють, що прийом вітаміну С та інших добавок-антиоксидантів для всіх видів пухлин травної системи не впливає на розвиток пухлини і не покращує виживання пацієнтів.

Кальцію пангамат (Calcii pangamas, вітамін В₁₅)



Механізм дії. Стимулює клітинний метаболізм. Є джерелом активних метильних груп і іонів кальцію для біосинтетичних процесів. Покращує ліпідний обмін, підвищує засвоєння кисню тканинами, збільшує вміст креатинфосфату в м'язах і глікогену в м'язах і печінці, усуває явища гіпоксії.

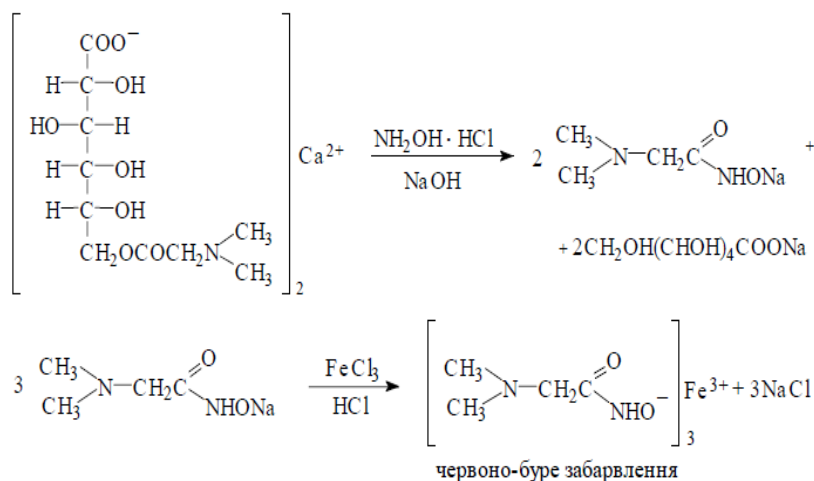
Синтез



Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок з характерним запахом. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді і практично нерозчинний в органічних розчинниках.

Ідентифікація:

- методом ІЧ-спектроскопії;
- субстанція дає реакції на іони кальцію;
- залишок кислоти глюконової підтверджують за реакцією з солями феруму(III) по утворенню світло-зеленого забарвлення;
- при нагріванні розчину субстанції з NaOH відчувається запах амінів;
- реакція утворення забарвленого феруму гідроксамату (естерна група):



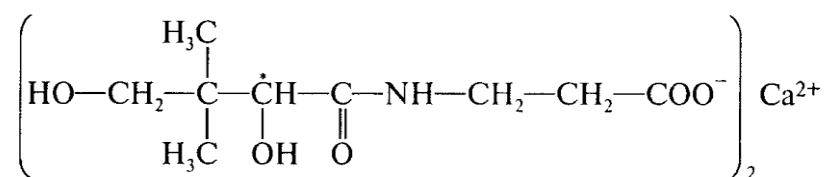
Кількісне визначення. Враховуючи, що субстанція, окрім кальцію пангамату, містить 25 % кальцію глюконату і 6 % кальцію хлориду, кількісно визначають вміст:

1. нітрогену – методом ацидиметрії у неводному середовищі (3,6–4,2 %);
2. кальцію – методом комплексометрії (5,8–7,4 %);
3. хлоридів – методом зворотної аргентометрії за Фольгардом (не більше 2,2 %);
4. суми карбоксильних груп – методом іонообмінної хроматографії (11,0–15,0 %).

Зберігання. У сухому місці, у добре закупорених склянках.

Застосування. При різноманітних формах атеросклерозу, цирозу печінки, алкоголізмі та інших захворюваннях. Використовують у вигляді таблеток. Кальцію пангамат позитивно впливає на обмін речовин – поліпшує ліпідний обмін, підвищує засвоєння тканинами кисню.

Кальцію пантотенат (Calcii pantothenas, вітамін B₅)

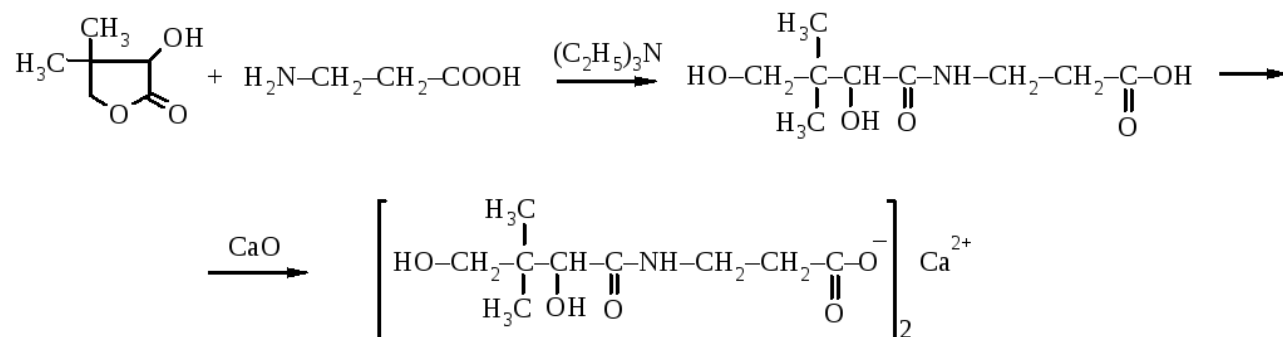


Кальцієва сіль D-(+)-α,γ-діокси-β,β-диметилбутирил-N-амід-β'-амінопропіонової кислоти

Механізм дії. Всмоктавшись у кишечнику, вітамін B₅ бере участь у синтезі ацетилкоензиму А. Основна функція ацетил-КоА полягає у тому, що він є акцептором і переносником кислотних (ацильних) залишків. Цей кофермент (А-КоА) необхідний для нормального перебігу багатьох обмінних процесів: він бере участь в окисному декарбоксилюванні кетокислот (наприклад, піровиноградної, а-

кетоглутарової), в синтезі лимонної кислоти (включаючись до циклу трикарбонових кислот), кортикостероїдів, ацетилхоліну. За його участю здійснюється синтез жирних кислот, холестерину, статевих гормонів.

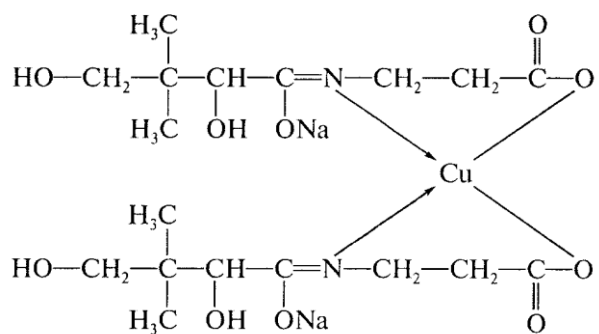
Синтез.



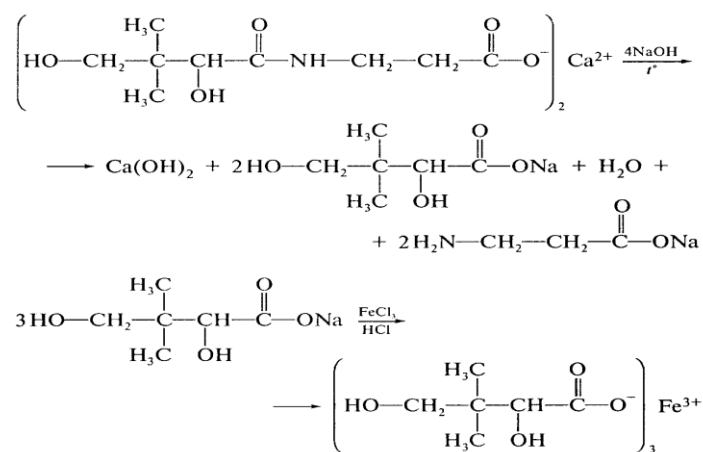
Властивості. Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний в органічних розчинниках.

Ідентифікація:

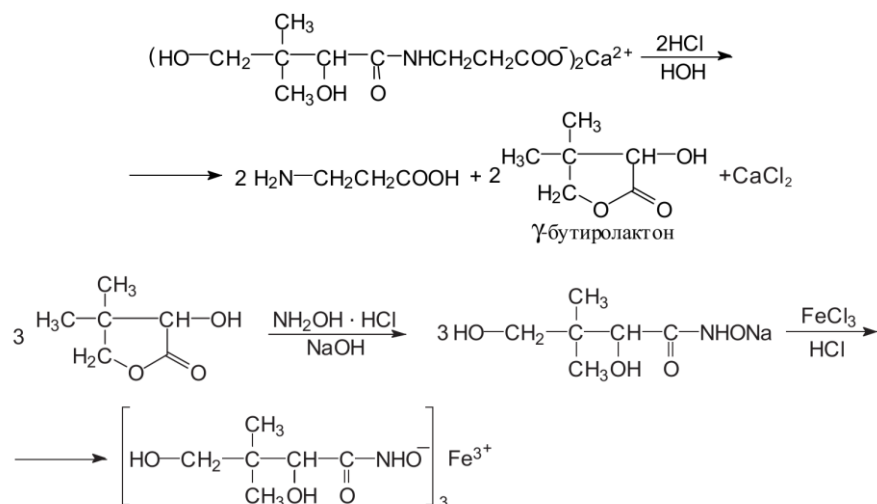
- питоме обертання від +25 до +28 ° (5 %-ний водний розчин);
- субстанція дає реакції на іони кальцію;
- із розчином купруму(II) сульфату в лужному середовищі субстанція утворює комплекс синього кольору (β-аланін):



- залишок α,γ-дигідрокси-β,β-диметилмасляної кислоти визначають після лужного гідролізу. Субстанцію кип'ять з розчином NaOH, після охолодження підкислюють кислотою хлористоводневою і додають розчин FeCl₃ – утворюється жовте забарвлення:



- реакція утворення забарвленого феруму гідроксамату:



Кількісне визначення.

Вміст катіонів кальцію (8,2–8,6 %) визначають комплексометрично, а вміст нітрогену (5,7–6,0 %) – за методом визначення нітрогену в органічних сполуках.

Зберігання. У сухому місці при кімнатній температурі, у добре закупорених склянках.

Застосування.

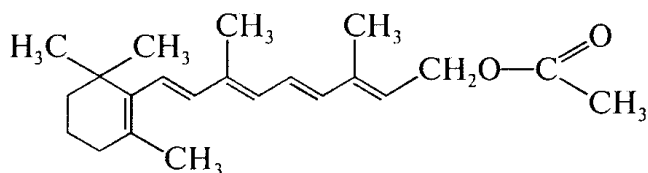
Для лікування невралгії, екземи, алергії, поліневриту та інших захворювань, пов'язаних з порушенням обмінних процесів, а також при запальних процесах.

Вітаміни аліциклічного ряду

До вітамінів аліциклічного ряду належать ретиноли (вітаміни групи А) і кальцифероли (вітаміни групи D). В основі молекули ретинолу лежить триметилциклогексановий цикл, пов'язаний з тетраенольним спряженим ланцюгом, який закінчується гідроксильною або альдегідною групою. Ретинол отримано з

печінки риб у 1909 р. В 1928 р. Ейлер установив, що в деяких рослинах існують речовини, які мають провітамінну активність, тобто є попередниками вітамінів. Провітамінами вітаміну А є α -, β - і γ -каротини.

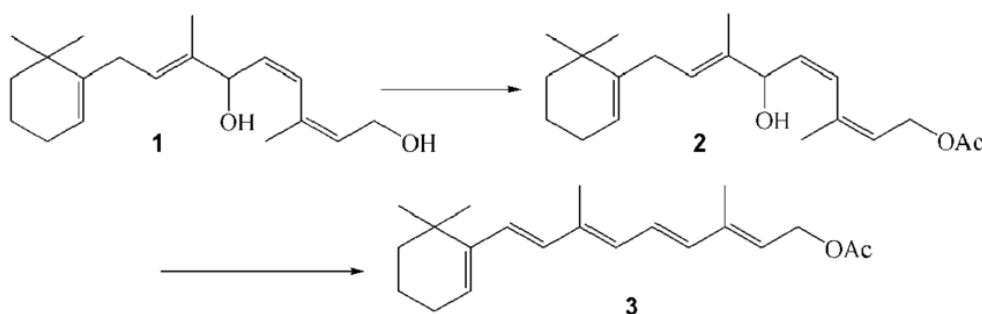
Ретинолу ацетат (Retinoli acetat)



транс-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-іл-6)-
нонатетраен-7,9,11,13-олу-15 ацетат

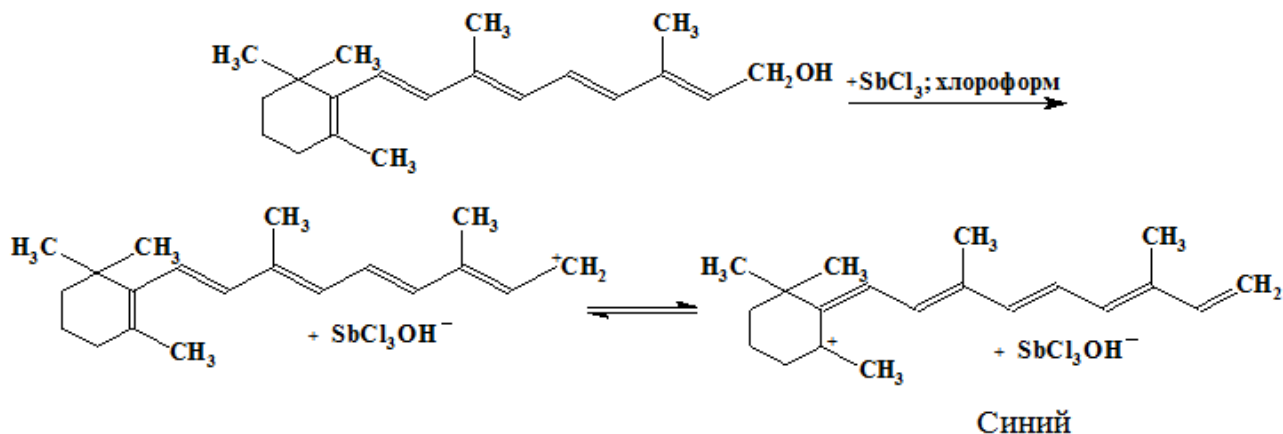
Механізм дії. Посилює проліферацію епітеліоцитів, омолоджує популяцію клітин, стимулює синтез родопсину у сітківці ока, покращує процес регенерації, має антиоксидантну, імуномодулюючу дію.

Синтез.



Властивості. Білі або блідо-жовті кристали зі слабким запахом. Надзвичайно нестійкі під дією кисню повітря і світла. Практично нерозчинні у воді, розчинні у 96 %-ному спирті, хлороформі, ефірі та оліях.

Ідентифікація: кольорова реакція зі стибію(III) хлоридом у хлороформному середовищі – виникає синє забарвлення:

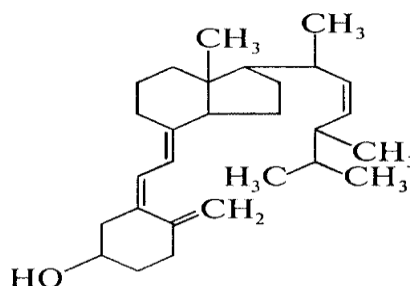


Кількісне визначення. УФ-спектрофотометричним методом.

Зберігання. У зв'язку з тим, що субстанція легко окиснюється, зберігають її в запаяних у потоці азоту ампулах, які оберігають від дії світла, при температурі не вище +5 °С. Олійні розчини ретинолу ацетату зберігають у заповнених доверху, добре закупорених склянках із темного скла при температурі не вище +10 °С.

Застосування. При авітамінозі, захворюваннях і ураженнях шкіри, захворюваннях очей. Призначають ретинолу ацетат у вигляді драже, гранул, олійних розчинів внутрішньо, внутрішньом'язово і місцево.

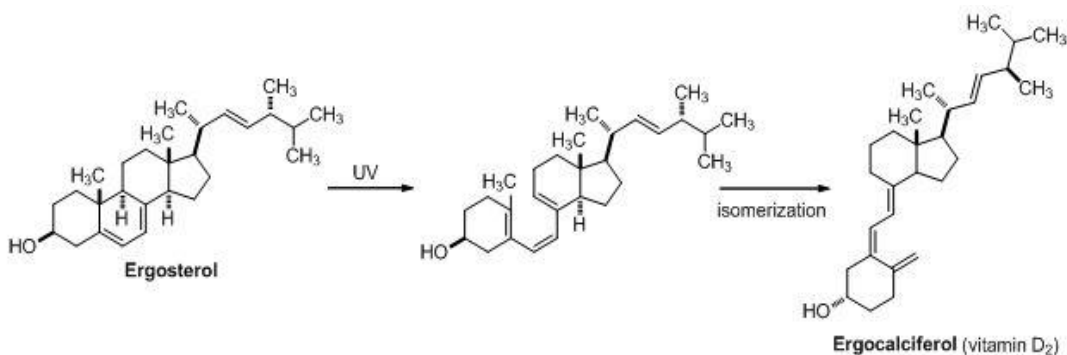
Ергокальциферол (Ergocalciferolum)



24-Метил-9,10-секохолеста-5,7,10(19),22-тетраен-3 β-ол

Механізм дії. Регулює обмін фосфору і кальцію в організмі, сприяє їх всмоктуванню в кишечнику за рахунок збільшення проникності його слизової оболонки і адекватному депонуванню у кістковій тканині. Дія ергокальциферолу посилюється при одночасному надходженні сполук кальцію і фосфору.

Синтез



Властивості. Кристалічний порошок білого або злегка жовтуватого кольору чи білі або майже білі кристали. Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-
Методична розробка лекцій, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Фармацевтична хімія» стор. 62

ному спирті, розчинний у жирних оліях. Чутливий до впливу повітря, тепла та світла. Розчини в легких розчинниках нестабільні і мають бути використані відразу після приготування. У розчинах можлива залежна від температури і часу оборотна ізомеризація у преергокальциферол. Активність субстанції зумовлена обома компонентами. Розчин ергокальциферолу в олії – це прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору.

Ідентифікація:

- методом ІЧ-спектроскопії;
- при взаємодії з розчином стибію (III) хлориду в присутності ацетилхлориду утворюється оранжево-рожеве забарвлення.

Кількісне визначення. Проводять методом рідинної хроматографії.

Зберігання. Ергокальциферол зберігають у повітронепроникному контейнері, під азотом, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 до 8 °С. Вміст відкритого контейнера має бути використаний відразу.

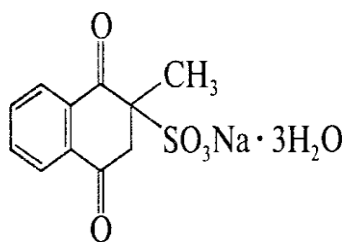
Застосування. У медичній практиці використовують спиртовий (0,5 %-вий) і олійний (0,125 %-вий) розчини вітаміну D₂ для профілактики і лікування рахіту, а також при кісткових захворюваннях, пов'язаних з порушенням кальцієвого обміну.

Вітаміни ароматичного ряду

До вітамінів ароматичного ряду належать **похідні 2-метил-1,4-нафтохінону** (вітаміни групи К). Вони мають антигеморагічну дію і беруть участь в утворенні протромбіну.

У медичній практиці використовується синтетичний аналог вітамінів групи К – вікасол.

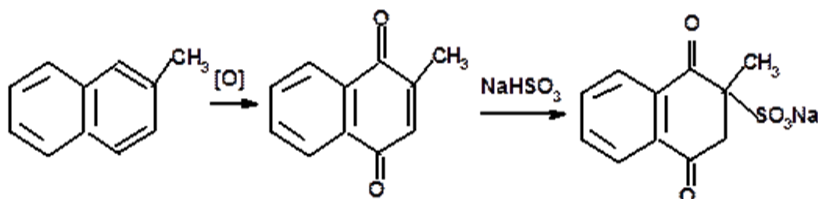
Вікасол (Vikasolum)



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

Механізм дії. Стимулює синтез протромбіну і проконвертину, посилює синтез II, VII, IX, X чинників згортання і як наслідок підвищує згортання крові. Має гемостатичні властивості, оскільки дефіцит вітаміну К призводить до підвищеної кровоточивості.

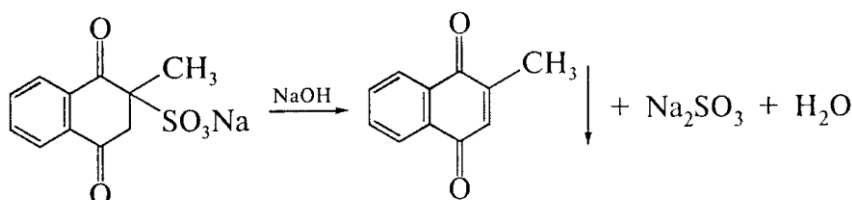
Синтез.



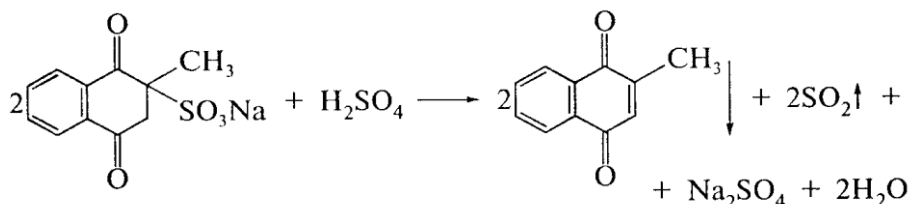
Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі.

Ідентифікація:

- при взаємодії з розчином NaOH випадає осад 2-метил-1,4- нафтохінону, який екстрагують хлороформом, очищають від домішок і визначають температуру плавлення (104–107 °С):



- при взаємодії вікасолу з кислотою сульфатною концентрованою відчувається запах сульфуру (IV) оксиду (сірчастого газу):



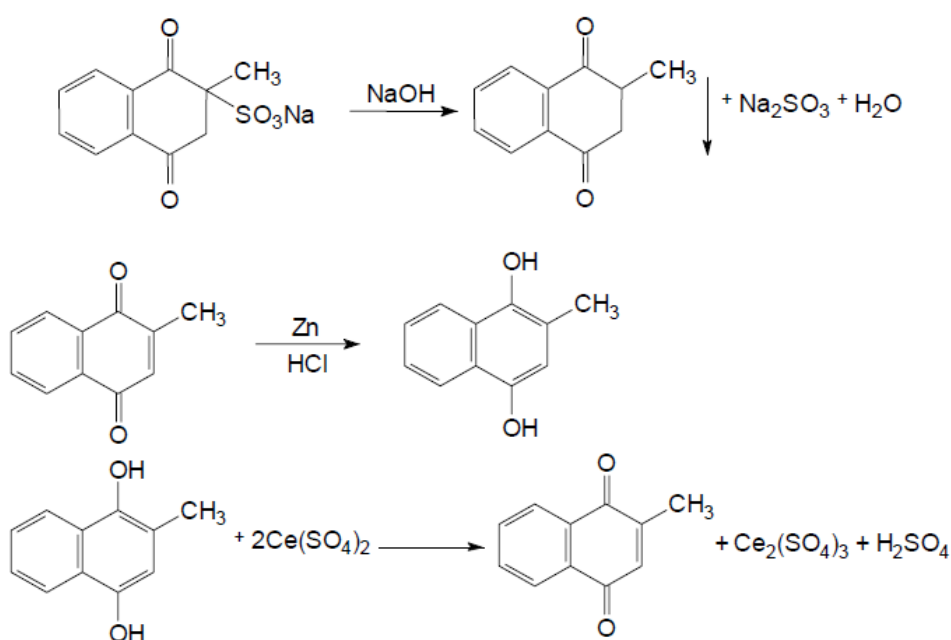
- субстанція дає реакції на іони натрію.

Специфічні домішки. Натрію бісульфіт і 2-метил-1,4-нафтогідрохінон-3-сульфонат.

Натрію бісульфіт визначають кількісно йодометричним методом (допускається не більше 2 %).

2-Метил-1,4-нафтогідрокінон-3-сульфонат визначають за допомогою *o*-фенантроліну – не повинен утворюватись осад (домішка недопустима).

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



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

Застосування. Для підвищення зсідання крові при різноманітних кровотечах.

Випускається в порошках, таблетках і розчинах.

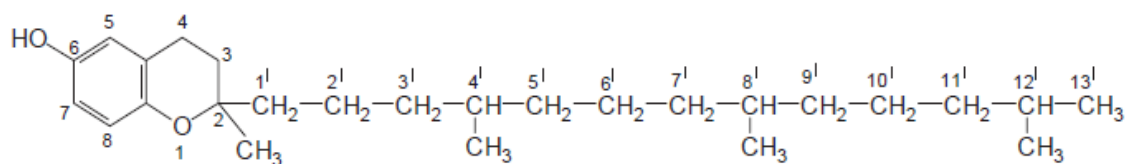
Вітаміни гетероциклічного ряду

Похідні хроману

Вітаміни гетероциклічного ряду, **похідні хроману** (вітаміни групи Е – токофероли), містяться в оліях, а також у зелених частинах рослин, особливо в молодих паростках злаків. Вони також є в невеликій кількості в молоці, вершковому маслі, яєчних жовтках, м'ясі, жирах.

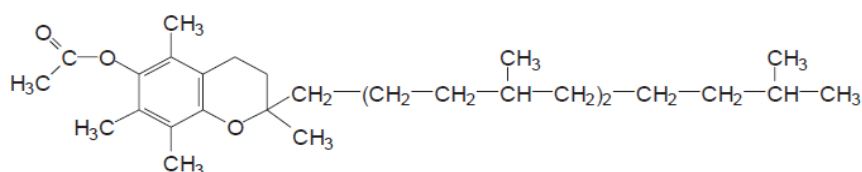
У промисловості вітамін Е здобувають з природних джерел або в результаті синтезу.

В основі будови вітамінів групи Е лежить молекула токолу:



Відрізняються токоферолі кількістю метильних груп у ядрі хроману; існує сім природних вітамінів групи Е. Найбільш активний – α -токоферол. У медичній практиці застосовують токоферолу ацетат.

Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetat)



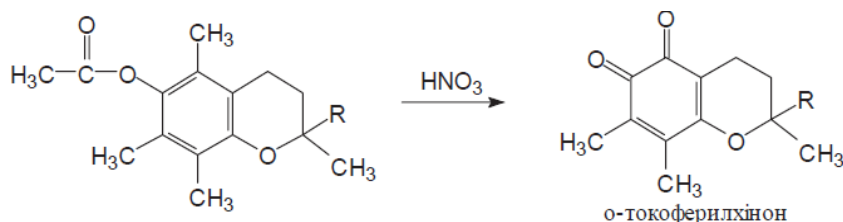
(\pm)-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

Механізм дії. Блокує участь кисню в окисненні поліненасичених жирних кислот, бере участь у процесах фосфорилування. Підтримує нормальну функцію статевих залоз. Гальмує синтез холестерину, знижує потребу міокарда в кисні, покращує кровопостачання тканин, у т.ч. міокарда, та виявляє антиоксидантну дію, перешкоджає підвищенню проникності та ламкості капілярів.

Властивості. Світло-жовта, прозора, густа, масляниста рідина зі слабким запахом. Практично нерозчинна у воді, розчинна в 95 %-вому спирті і дуже легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі та оліях. Під дією світла токоферолу ацетат окислюється і темніє.

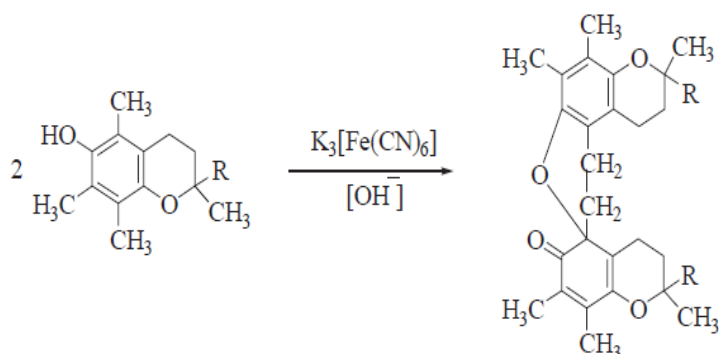
Ідентифікація:

- окиснення димлячою нітратною кислотою, при нагріванні на водяному нагрівнику – з'являється червоно-оранжеве забарвлення:

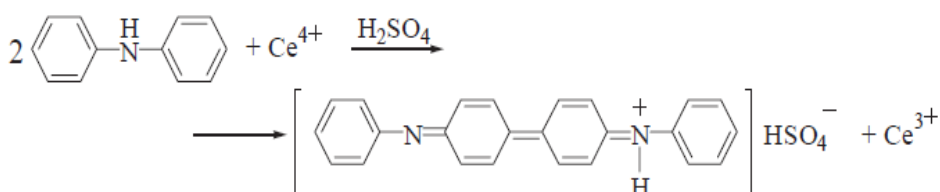
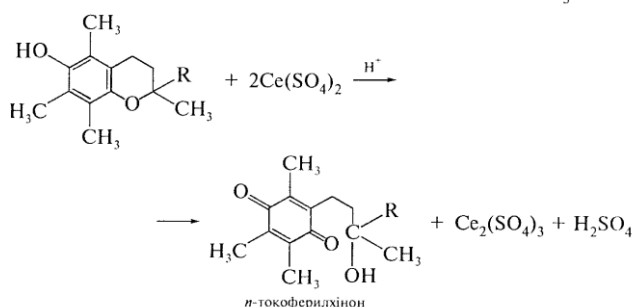
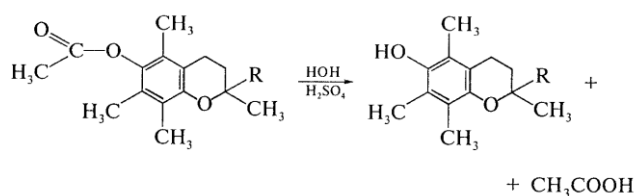


- токоферолу ацетат гідролізують розчином КОН в абсолютному спирті (при нагріванні), потім додають кислоту сульфатну концентровану – відчувається запах етилацетату;

- при окисненні токоферолу калію гексаціанофератом (III) у лужному середовищі утворюється забарвлений *ди-α*-токоферол:



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

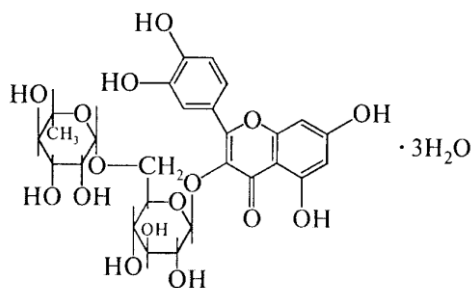


Паралельно проводять контрольний дослід.

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

Застосування. При нервових захворюваннях, м'язових дистрофіях, склерозі, для поліпшення зору, при променевої хворобі застосовують спиртовий або олійний концентрат з вмістом від 0,3 до 2 % α -токоферолу, ампульований розчин, що містить 0,05; 0,1 і 0,2 г α -токоферолу в 1 мл олії, а також драже.

Рутин (Rutinum)



3-Рутинозид кверцетину, або 3-рамноглюкозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлаво́н

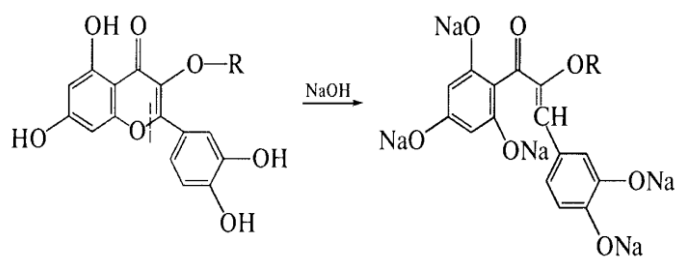
Механізм дії. Сприяє перетворенню аскорбінової кислоти у дегідроаскорбінову та запобігає подальшій трансформації останньої у дикетогулонову кислоту. Тому більшість ефектів рутину опосередковані аскорбіновою кислотою.

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

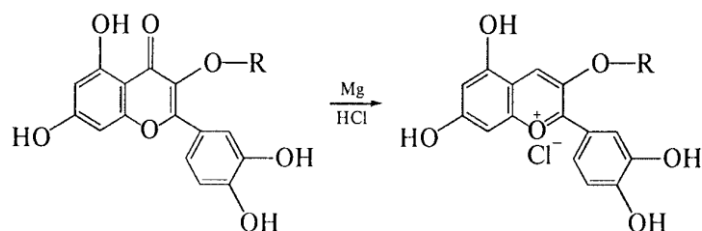
Рутин є глікозидом і при кислотному гідролізі дає аглікон кверцетин і дисахарид – рутинозу, яка складається з глюкози і рамнози.

Ідентифікація:

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



- рутин відновлюється у кислому середовищі, при цьому утворюються пірилієві солі, які мають червоне забарвлення (ціанінова реакція):



- залишок глюкози виявляють після кислотному гідролізу за реакцією з реактивом Фелінга;
- наявність максимумів поглинання в УФ-спектрі при 259 і 362,5 нм.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

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

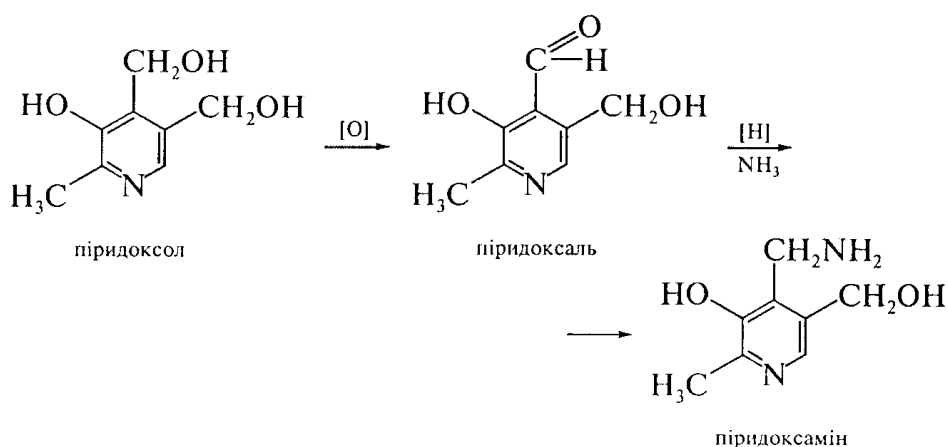
Застосування. Рутин регулює проникність судин, посилює дію кислоти аскорбінової. Використовують його для профілактики і лікування гіпо- та авітамінозу Р, а також для лікування захворювань, пов'язаних із порушенням проникності судин і ураженням капілярів. Таблетки, що містять рутин і кислоту аскорбінову,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

Похідні піридину

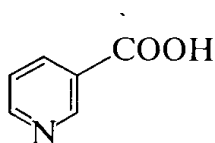
До вітамінів, похідних піридину, належать нікотинова кислота, її амід (вітаміни РР) та оксиметилпіридинові вітаміни (група В₆).

Нікотинова, або β-піридинкарбонова, кислота вперше отримана синтетично К. Губером у 1867 році при окисненні нікотину хромовою кислотою. Її вітамінні властивості виявлено в 1937 – 1938 роках. У природній сировині зустрічається не сама нікотинова кислота, а нікотинамід, який входить до складу багатьох ферментів. Таким чином, нікотинова кислота є провітаміном нікотинаміду.

Вітаміни групи В₆ представлені спорідненими речовинами: піридоксол (піридоксин), піридоксаль і піридоксамін, які послідовно перетворюються одна в одну:



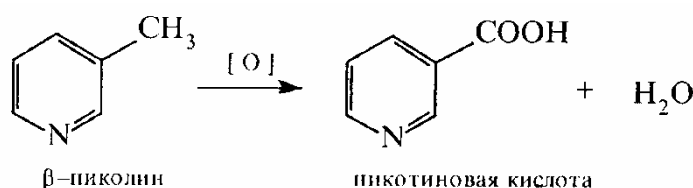
Кислота нікотинова (Acidum nicotinicum)



Піридин-3-карбонова кислота

Механізм дії. Нікотинова кислота є протетичною групою ферментів кодегідази I та кодегідази II – ферментів, які переносять водень та здійснюють окислювально-відновні процеси. Кодегідаза II бере участь і в транспортуванні фосфату. Недостатність нікотинової кислоти призводить до виникнення пелагри. Кислота нікотинова покращує обмін вуглеводів, розширює судини.

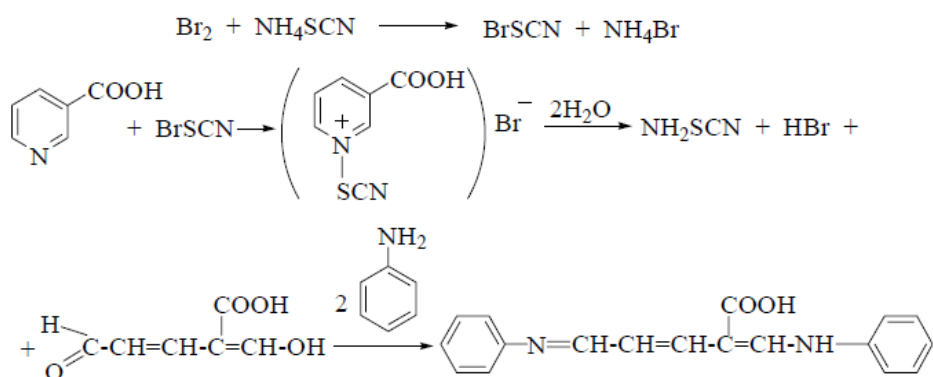
Синтез.



Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, слабокислий на смак. Важкорозчинний у воді й 95 %-вому спирті, розчинний у гарячій воді, дуже малорозчинний в ефірі. Розчиняється в кислотах і в основах.

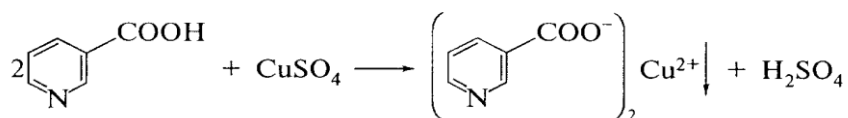
Ідентифікація:

- фізико-хімічними методами: визначення т. пл., ІЧ-спектроскопія;
- субстанція при взаємодії з розчином ціаноброміду і подальшому додаванні розчину аніліну утворює жовте забарвлення:

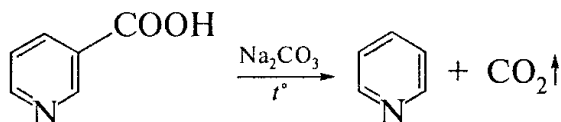


Нефармакопейні реакції:

- реакція на піридиновий цикл з 2,4-динітрохлорбензолом;
- утворення купруму нікотинату синього кольору:



- при нагріванні речовини з безводним натрію карбонатом виникає запах піридину:

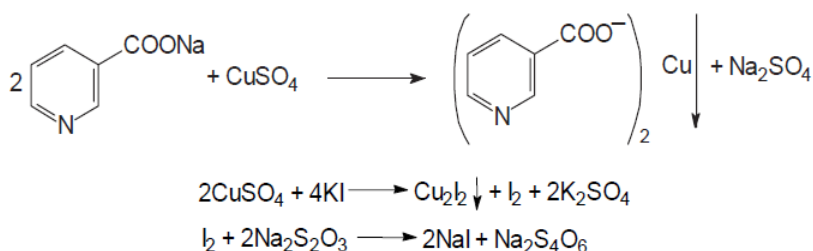


Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ):



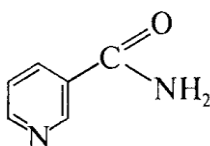
2. У розчинах для ін'єкцій кількісний вміст кислоти ніотинової визначають купрійодометричним методом після нейтралізації розчином натрію гідроксиду, індикатор – крохмаль, $s = 2$:



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

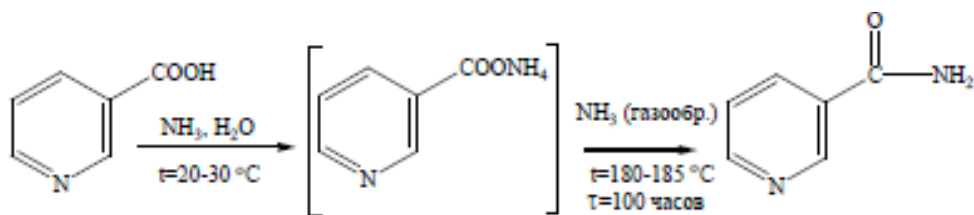
Застосування. Протипелагричний засіб. Кислота ніотинова має судинорозширювальну та гіпохолестеринемічну дію, тому її призначають при захворюваннях печінки, спазмах судин кінцівок, нирок, мозку, при інфекційних захворюваннях. Викликає побічну дію: почервоніння обличчя, відчуття приливу крові до голови.

Нікотинамід (Nicotinamidum) (ДФУ)



Амід ніотинової кислоти

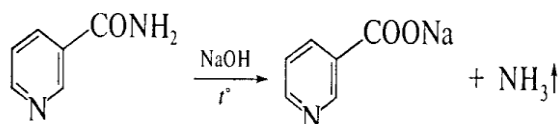
Синтез.



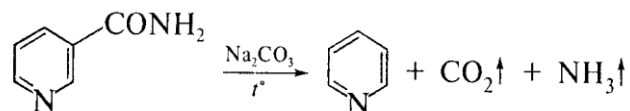
Властивості. Білий дрібнокристалічний порошок з дуже слабким запахом, гіркуватий на смак. Легкорозчинний у воді та спирті, розчинний у гліцерині, дуже малорозчинний у ефірі та хлороформі

Ідентифікація:

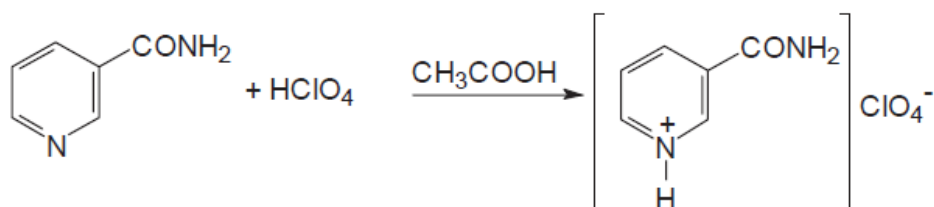
- фізико-хімічними методами: визначення т. пл., ІЧ-спектроскопія;
- виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином NaOH:



- реакція утворення основи Шиффа при взаємодії із ціанбромідним реактивом і аніліном;
- Нефармакопейна реакція. Нікотинамід розкладається при нагріванні з кристалічним натрію карбонатом – з'являється запах піридину:



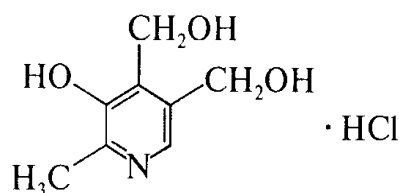
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$:



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

Застосування. Аналогічно нікотинівій кислоті, але він не викликає побічних реакцій.

Піридоксину гідрохлорид (Pyridoxini hydrochloridum) (ДФУ)



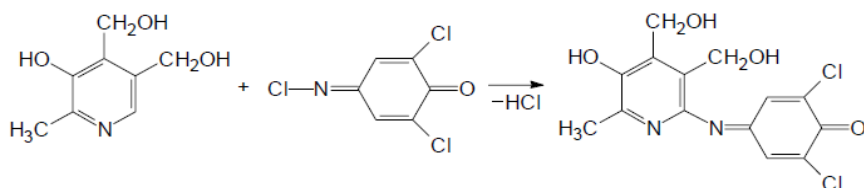
2-Метил-3-окси-4,5-ді-(оксиметил)-піридину гідрохлорид

Механізм дії. Стимулює гемопоез. У фосфорильованій формі входить до складу ензимів, які беруть участь у процесах декарбоксилювання, переамінування амінокислот, а також у ліпідному обміні. Необхідний для нормального функціонування ЦНС.

Властивості. Білий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у 95 %-вому спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

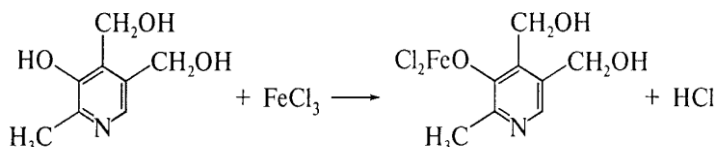
- фізико-хімічними методами: ІЧ- та УФ-спектроскопія, ТШХ (як проявник використовують 2,6-дихлорхінонхлорід):



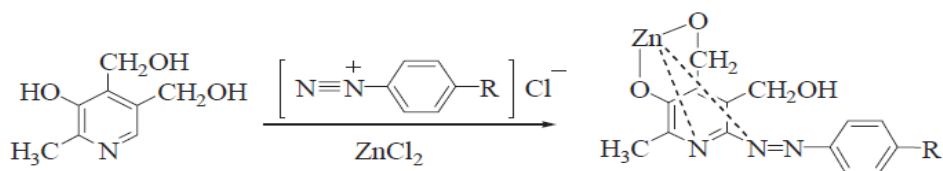
- субстанція дає характерні реакції на хлориди.

Нефармакопейні реакції:

- при взаємодії з розчином феруму (III) хлориду утворюється червоне забарвлення, яке зникає при додаванні сульфатної кислоти (реакція на фенольний гідроксил):

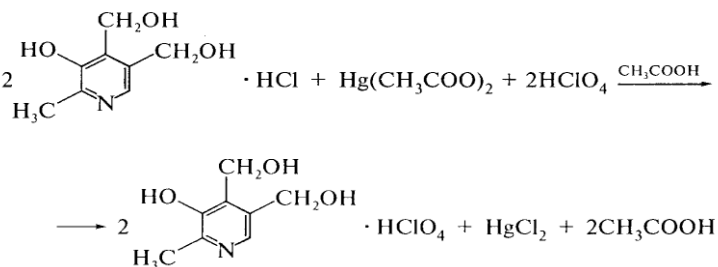


- піридоксин вступає в реакцію з азосполучення із солями діазонію. Утворені азобарвники дають забарвлені комплекси із солями важких металів, зокрема цинку:

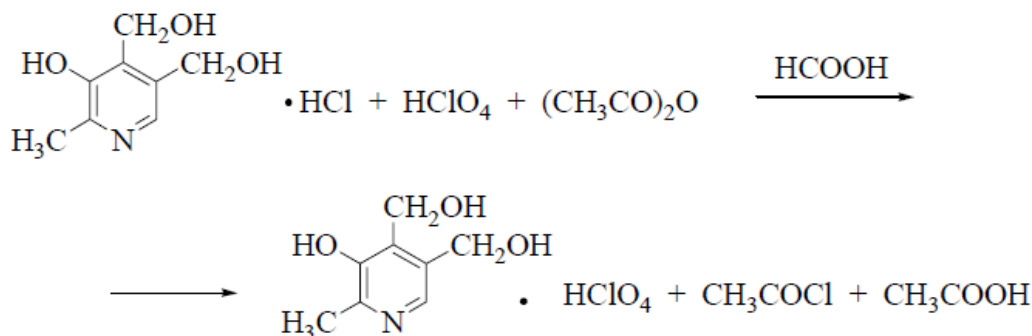


Кількісне визначення.

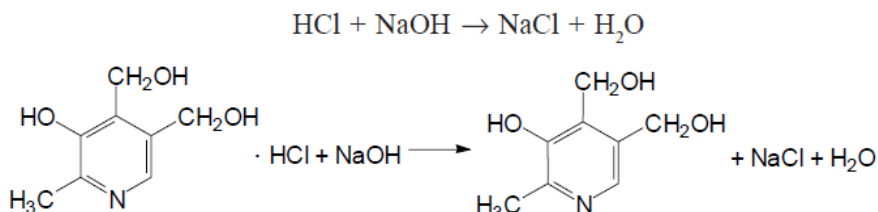
1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



2. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної і оцтового ангідриду потенціометрично, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



3. Алкаліметрія, пряме титрування у суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої і 96 %-ного спирту потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування:

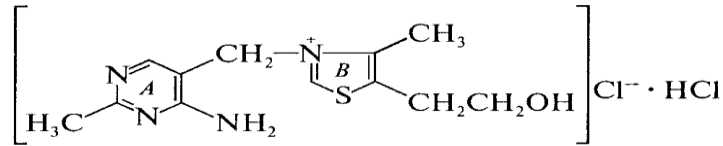


Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

Застосування. При різноманітних формах паркінсонізму, хореї, гострих і хронічних гепатитах.

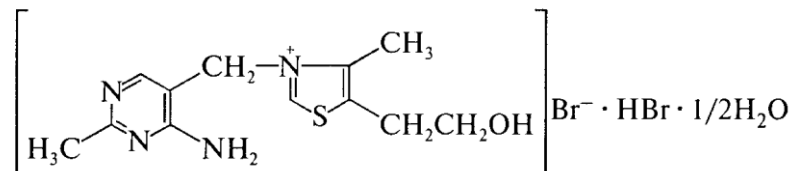
Похідні піримідину і тiazолу

Молекула піримідино-тіазолових вітамінів (В₁ – тіамінів) складається з двох гетероциклів – піримідину (А) і тiazолу (В), з'єднаних між собою метиленою групою:



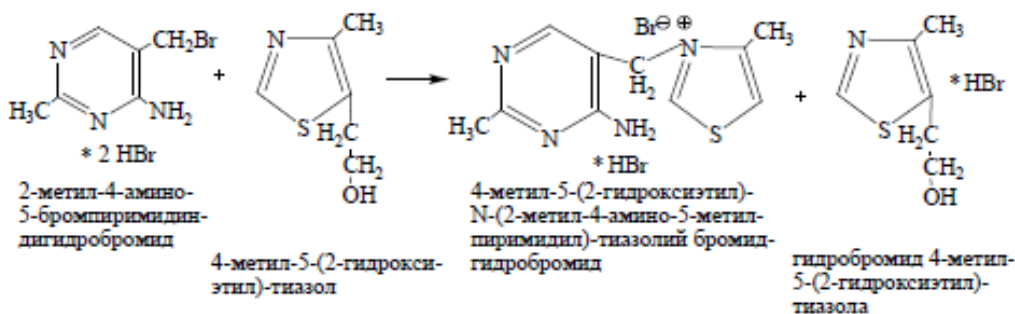
У медичній практиці використовуються тіаміну гідробромід, тіаміну гідрохлорид, дифосфорного естеру тіаміну гідрохлорид (кокарбоксілаза).

Тіаміну гідробромід (Thiamini hydrobromidum)



4-Метил-5-β-оксіетил-N-(2'-метил-4'-аміно-5'-метилпіримідил)-тіазолію броміду гідробромід

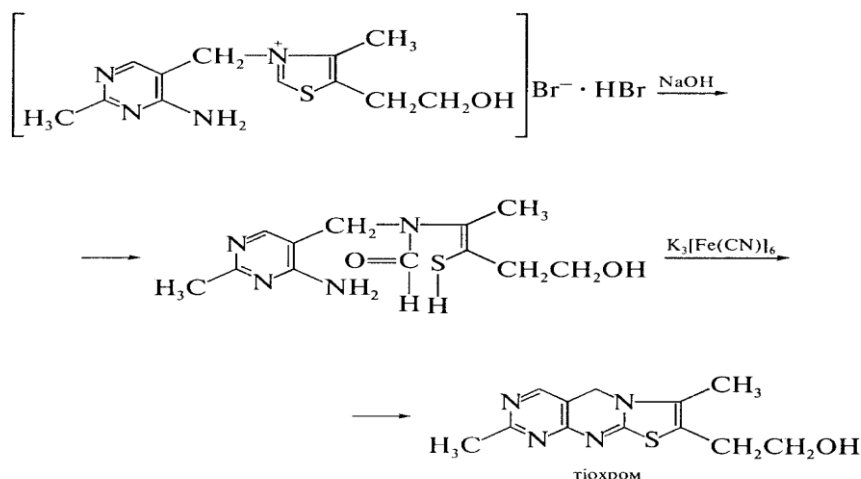
Синтез.



Властивості. Білий, іноді з трохи жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким характерним запахом. Легкорозчинний у воді і метиловому спирті, важкорозчинний в етиловому спирті, практично нерозчинний в ефірі.

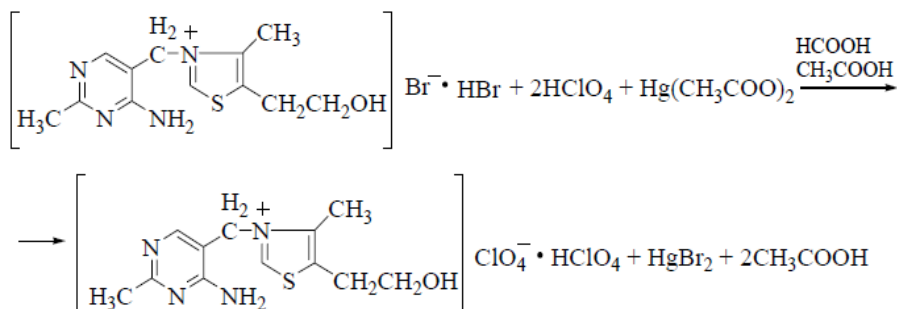
Ідентифікація:

- методом ІЧ-спектроскопії;
- окиснюється калію феріціанідом у лужному середовищі з утворенням тіохрому, який екстрагують ізоаміловим або бутиловим спиртом, – блакитна флуоресценція в УФ-світлі;
- субстанція дає характерні реакції на броміди.



Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату потенціометрично, $s = 1/2$ (ДФУ):

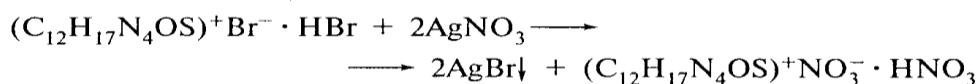


2. Гравіметрія після осадження лікарської речовини кремневольфрамовою кислотою. Склад осаду: $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{OS}$. Маса осаду, помножена на 0,25 (гравіметричний фактор), відповідає кількості тіаміну броміду.

3. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – бромфеноловий синій або фенолфталеїн, $s = 1$.

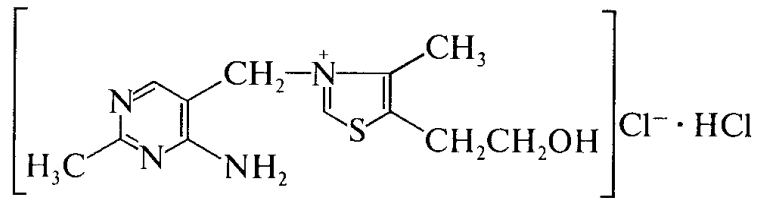
4. Аргентометрія за методом Фаянса, індикатор – бромтимоловий синій,

$$s = 1/2:$$



Зберігання. У герметично закритій тарі, що оберігає від дії світла.

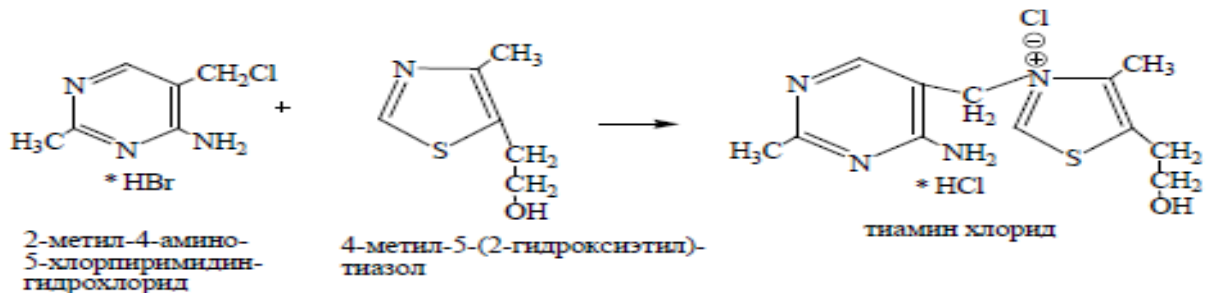
Тіаміну гідрохлорид (Thiamini hydrochloridum)



4-Метил-5-β-оксіетил-N-(2'-метил-4'-аміно-5'-метилпіримідил)-тіазолію хлориду гідрохлорид

Механізм дії. Внаслідок фосфорилювання утворює тіамінпірофосфат, який є коферментом численних декарбоксилаз, які беруть участь у метаболізмі пірувату, альфакетоглутарату; також відіграє важливу роль в обміні вуглеводів. Зменшує дефіцит вітаміну В₁, чинить метаболічну, імуностимулювальну, антиоксидантну, гангліоблокувальну дію.

Синтез.



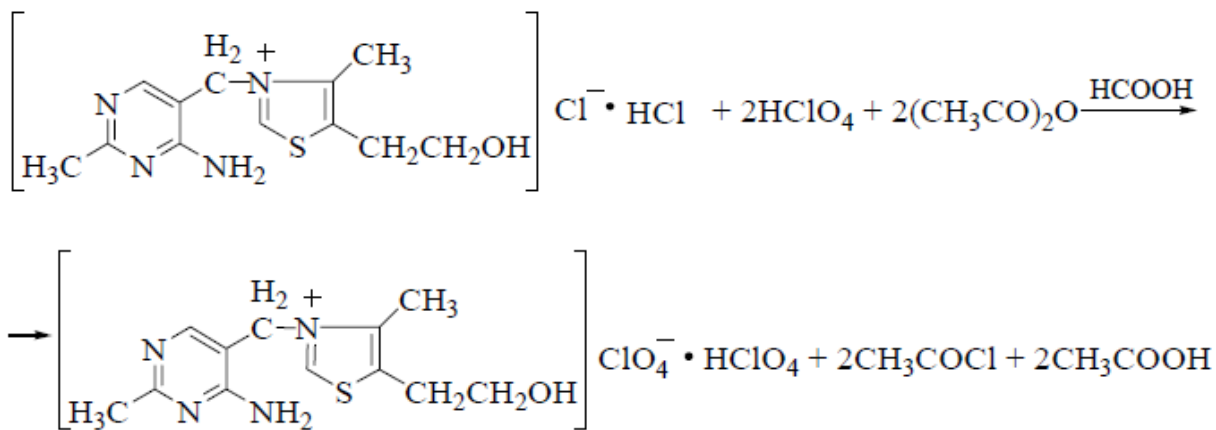
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді, розчинний у гліцерині, малорозчинний у 96 %-ному спирті.

Ідентифікація:

- методом ІЧ-спектроскопії;
- утворення тіохрому аналогічно тіаміну броміду;
- субстанція дає характерні реакції на хлориди.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної і оцтового ангідриду потенціометрично, $s = \frac{1}{2}$ (ДФУ):

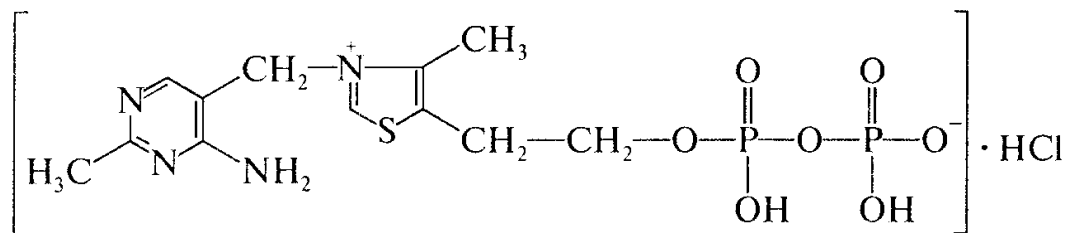


2. Алкаліметрія у суміші 0,01 M розчину кислоти хлористоводневої і 96 %-ного спирту потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування, $s = 1/2$.

Зберігання. Аналогічно тіаміну броміду.

Застосування. Гіповітаміноз та авітаміноз В₁; порушення всмоктування в кишечнику, голодування, хронічний алкоголізм, порушення функції печінки; вагітність, період годування грудьми, період інтенсивного росту, неврит, радикуліт, невралгія, периферичний парез і параліч, міокардіодистрофія, інтоксикація, спазм периферичних судин, серцева недостатність; атонія кишечника, дерматози, екзема, псоріаз, лишай, тиреотоксикоз.

Кокарбоксилаза (Coccarboxylasum)



Дифосфорного ефіру тіаміну гідрохлорид

Механізм дії. Є складовою небілковою частиною (коферментом) ферментів, що регулюють обмінні процеси. В організмі утворюється з тіаміну внаслідок його фосфорилювання. Особливо важливу роль відіграє у вуглеводному обміні.

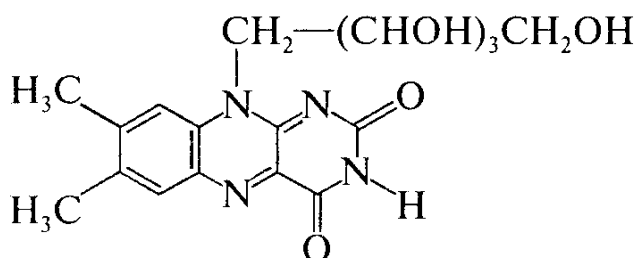
Застосування. Призначають її при аритмії, недостатності коронарного кровообігу та інших серцево-судинних захворюваннях.

Похідні ізоалоксазину

Уперше ізоалоксазинові вітаміні (вітамін В₂) було виділено з молочної сироватки. Назва вітаміну В₂ "рибофлавін" походить від того, що він містить залишок багатоатомного спирту, похідного цукру рибози, та його розчини мають жовтий колір (лат. *flavus* – жовтий).

Рибофлавін міститься в сироватці молока, печінці, нирках, пекарських і пивних дріжджах; у злаках – пшоні, ячмені; у овочах – шпинаті і томатах.

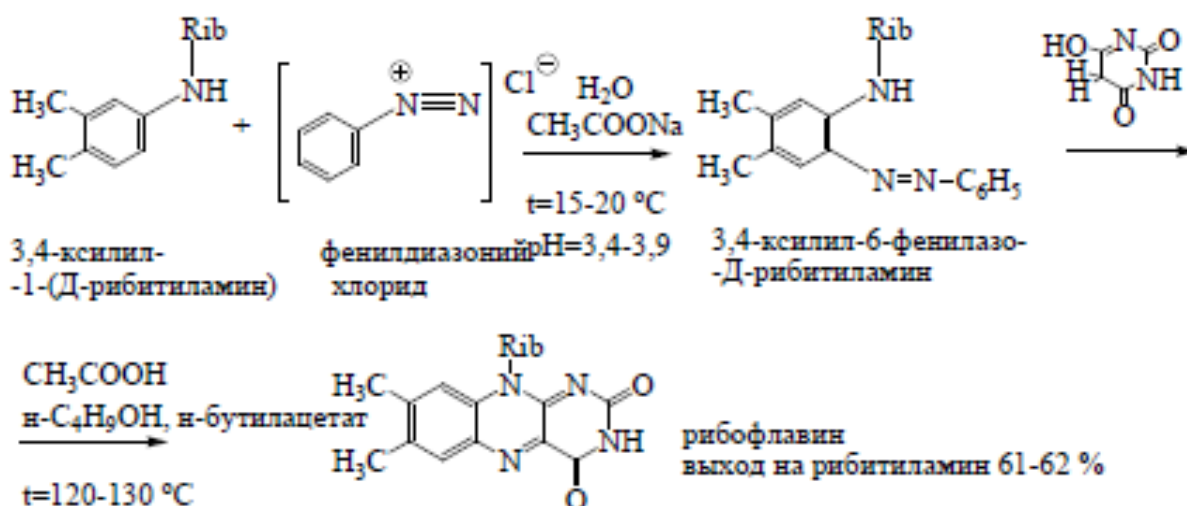
Рибофлавін (Riboflavinum)



6,7-Диметил-9-(1-*D*-рибітил)-ізоалоксазин

Механізм дії. Регулює окисно-відновні процеси, бере участь у процесах білкового, жирового, вуглеводного обміну, підтриманні нормальної зорової функції органу зору, синтезі гемоглобіну та еритропоєтину, підвищує вміст глікогену в печінці та покращує її антиоксидантну функцію.

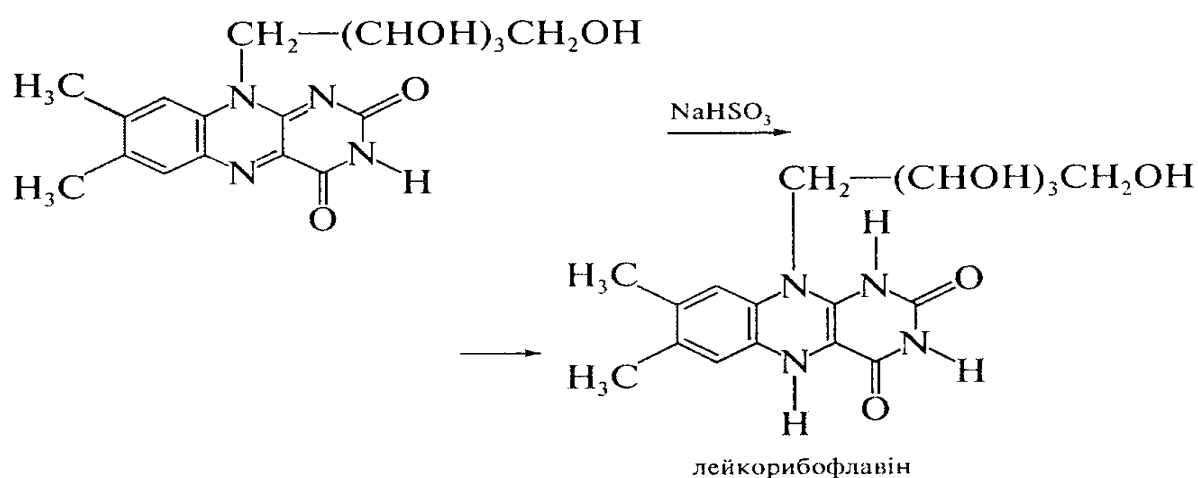
Синтез.



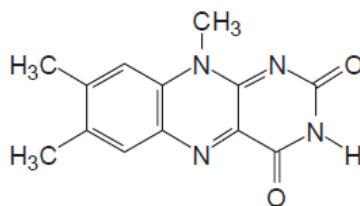
Властивості. Жовто-оранжевий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Нестійкий до дії світла. Малорозчинний у воді, практично нерозчинний у 95 %-вому спирті, ефірі, ацетоні, бензолі й хлороформі, розчинний у розчинах лугів.

Ідентифікація:

- фізико-хімічними методами: визначення питомого обертання, ІЧ-спектроскопія, ТШХ;
- розчин субстанції у проникаючому світлі має блідо-зеленувато-жовте забарвлення, у відбітому світлі – інтенсивну жовтувато-зелену флуоресценцію, що зникає при додаванні розчинів мінеральних кислот або гідроксидів лужних металів (ДФУ).
- При додаванні натрію гідросульфіту зникає і флуоресценція, і забарвлення розчину:



Випробування на чистоту. Визначають люміфлавін, який утворюється внаслідок змін у хімічній будові речовини під дією світла і лужного середовища:



Визначення домішки люміфлавіну проводять методом ТШХ: ґрунтується на розчинності його в хлороформі (рибофлавін у хлороформі нерозчинний) – забарвлення фільтрату не повинно перевищувати еталон.

Кількісне визначення.

1. Спектрофотометрія (ДФУ).
2. Фотоколориметрія.
3. Флюорометрія.
4. Алкаліметрія за замісником після окислення калію періодатом.

5. Алкаліметрія за замісником після взаємодії з розчином AgNO_3 , $s=1$.

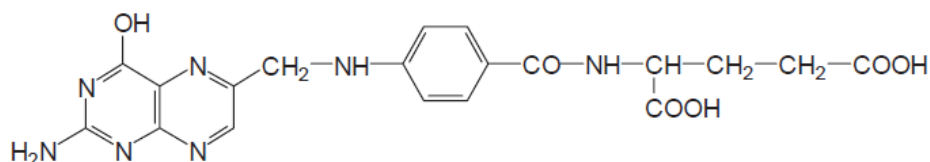
Зберігання. У закупореній тарі, захищеному від світла місці.

Застосування. Гіпо- і авітаміноз B_2 , гемералопія, кон'юнктивіт, кератит, ірит, помутніння рогівки, катаракта, виразки, які довго не загоюються, променева хвороба, гіпотрофія, астенія, гепатит, цироз печінки, порушення функції ШКТ, анемія, лейкоз

Похідні птерину

Птеринові вітаміни, до яких належить кислота фолієва (вітамін B_c), містяться в зеленому листі шпинату, петрушки, салату; в бобових і злакових культурах (пшениця, жито, кукурудза), а також у дріжджах, печінці. Кислота фолієва відіграє важливу роль у процесах кровотворення, а також є фактором росту мікроорганізмів.

Кислота фолієва (*Acidum folicum*)



(2S)-2-[[[4-[[[2-Аміно-4-оксо-1,4-дигідроптеридин-6-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно]пентандіонова кислота

Механізм дії. Фолієва кислота належить до вітамінів групи В і в організмі людини синтезується кишковою мікрофлорою. Після прийому препарату фолієва кислота відновлюється до тетрагідрофолієвої кислоти, яка є коферментом, що бере участь у різних процесах метаболізму. Вона необхідна для нормального розвитку інших клітин крові, у тому числі утворення і визрівання мегалобластів та утворення нормобластів. У поєднанні з вітаміном B_{12} (ціанокобаламіном) стимулює процес кровотворення, частково – еритропоез. Бере участь у синтезі амінокислот (у тому числі метіоніну, серину, гліцину і гістидину), нуклеїнових кислот, пуринів, піримідинів, бере участь в обміні холіну.

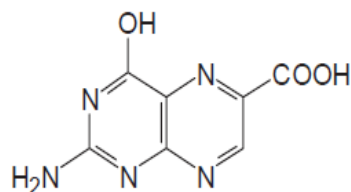
Властивості. Кристалічний порошок жовтуватого або оранжевого кольору. Практично не розчинний у воді і більшості органічних розчинників. Розчиняється в розведених кислотах і розчинах лугів. Розкладається під дією світла, гігроскопічний. Кислота фолієва є амфотерною сполукою: основні властивості зумовлені азотами птеридину, кислі – карбоксильними групами і гідроксилем у положенні 4.

Ідентифікація:

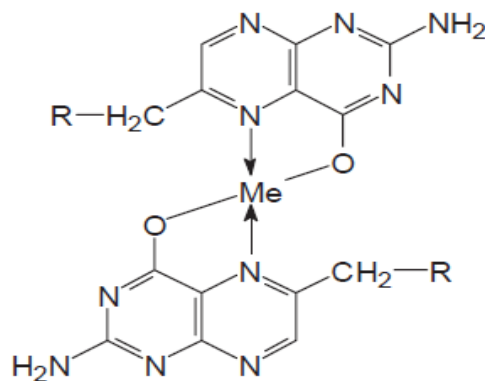
- фізико-хімічними методами: визначення питомого обертання, рідинна хроматографія, ТШХ.

Нефармакопейні реакції:

- реакція окиснення під дією калію перманганату з утворенням птеридин-6-карбонової кислоти (2-аміно-4-гідрокси-6-птеридинкарбонова кислота), що має блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:

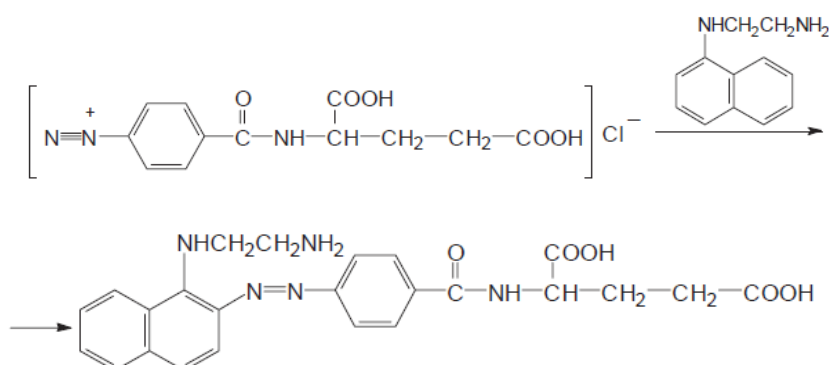
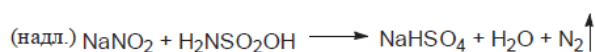
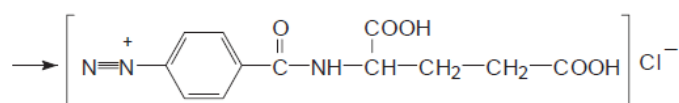
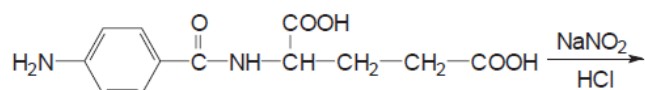
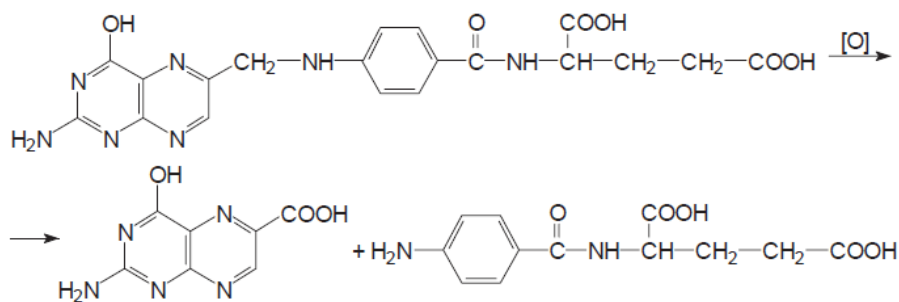


- визначення УФ-спектральних характеристик фолієвої кислоти;
- утворює нерозчинні забарвлені комплекси з солями важких металів: із CuSO_4 – зелений, з $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ – темно-жовтий, з FeCl_3 – червоно-жовтий.

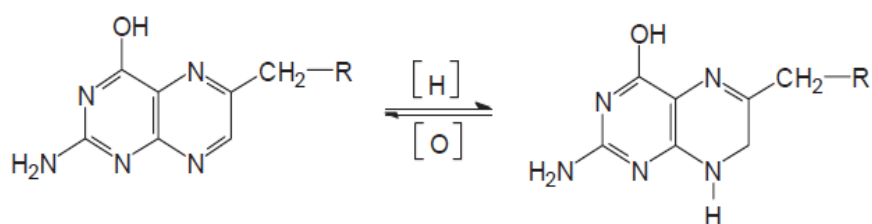


Кількісне визначення.

1. Методом рідинної хроматографії (ДФУ).
2. Фотоколориметричний метод:



3. Полярграфічний метод. Використовують здатність кислоти фолієвої відновлюватися в середовищі натрій карбонату до 7,8-дигідрофолієвої кислоти:



7,8-Дигідрофолієва кислота легко окислюється до фолієвої навіть киснем повітря, тому полярграфічну чарунку постійно продувають азотом.

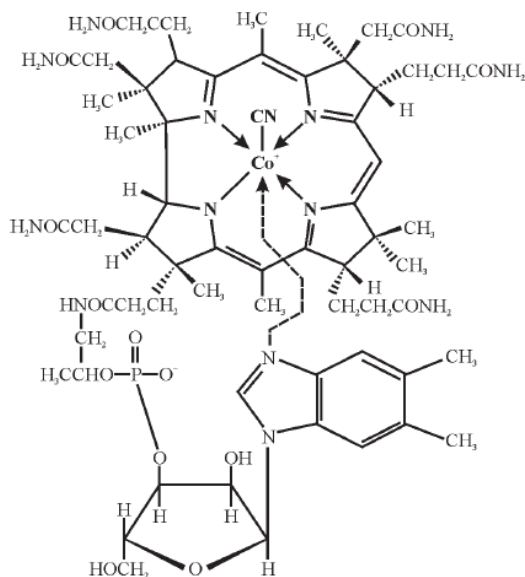
Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Для посилення еритропоезу, при деяких видах анемії, у тому числі при анеміях і лейкопеніях, викликаних ліками та іонізуючою радіацією.

Похідні корину

Коринфові вітаміни (групи В₁₂) було виявлено в природних продуктах тваринного походження, головним чином у внутрішніх органах. Так, найбагатшим джерелом вітаміну В₁₂ є нутрощі риб, високий його вміст у печінці кита і ще більший у м'ясі молосків. В організмі людини і тварин В₁₂ синтезується мікрофлорою кишечника і накопичується в печінці, нирках, стінках кишечника.

Ціанокобаламін (Суанособаламін)



Механізм дії. В організмі (переважно в печінці) перетворюється в коферментну форму – аденозилкобаламін, або кобамамід, що є активною формою вітаміну В₁₂. Кобамамід входить до складу численних ферментів, у тому числі до складу редуктази, що відновлює фолієву кислоту в тетрагідрофолієву. Кобамамід необхідний для нормального кровотворення, тому що сприяє дозріванню еритроцитів.

Активує систему згортання крові, знижує рівень холестерину в крові. Позитивно впливає на функцію печінки та нервової системи. Підвищує здатність тканин до регенерації.

Добування. Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін) добувають з відходів при виробництві антибіотиків стрептоміцину і хлортетрацикліну.

Властивості. Кристалічний порошок темно-червоного кольору, без запаху, гігроскопічний. Важкорозчинний у воді, розчинний у 95 %-ному спирті, практично не розчинний в ефірі, хлороформі, ацетоні.

Ідентифікація:

- визначення УФ-спектральних характеристик;
- іони кобальту визначають після мінералізації шляхом сплавлення з калію гідросульфатом за взаємодією з натрію 1-нітросо-2-нафтол-3,6-дисульфонатом – з'являється червоне забарвлення.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

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

Застосування. При злоякісному недокрив'ї, різноманітних видах анемії, захворювань печінки, нервової системи, захворюваннях шкіри та ін.

Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:

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

Питання для самоконтролю:

1. Класифікація вітамінів
2. Фармацевтичний аналіз Вітамінів аліфатичного ряду
3. Фармацевтичний аналіз Вітамінів аліциклічного ряду
4. Фармацевтичний аналіз Вітамінів ароматичного ряду
5. Фармацевтичний аналіз Вітамінів гетероциклічного ряду

Список використаних джерел:

Основна:

1. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 2. – 724 с.

3. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П.О.Безуглого. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2017. - 456 с.
5. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
6. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.
7. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) Г.П. Ніжник. — 2-е вид., випр. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2015. – 352с.
8. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навчальний посібник / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. — 3-є видання – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2019. – 152 с.
9. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 194с.
10. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552с.
11. Фармацевтична хімія. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Лікарські засоби неорганічної природи: лабораторно-практичні заняття. Навчальний посібник / Л.Г. Мішина. – Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К»», 2010. – 384 с.
12. Аналітична хімія та інструментальні методи аналізу / А.І.Габ, Д.Б. Шахнін, В.В. Малишев -Університет "Україна", 2018- 396 с.

Електронні інформаційні ресурси:

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

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

Лекція № 5

Тема: Анорексигенні засоби. Сорбенти, антидоти та комплексони.

Противиразкові лікарські засоби. Засоби для лікування алкоголізму.

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

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

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

План і організаційна структура лекції:

1. Підготовчий етап
 - 1.1. Визначення навчальних цілей.
 - 1.2. Забезпечення позитивної мотивації.
2. Основний етап

Викладення лекційного матеріалу

План:

- Анорексигенні засоби
- Сорбенти, антидоти та комплекси
- Противиразкові лікарські засоби
- Засоби для лікування алкоголізму

3. Заключний етап

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

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції):

Анорексигенні засоби

Анорексигенні препарати (грец. *an* – негативна частка + *órexis* – апетит), група ЛП, що пригнічують апетит та застосовуються для лікування ожиріння.

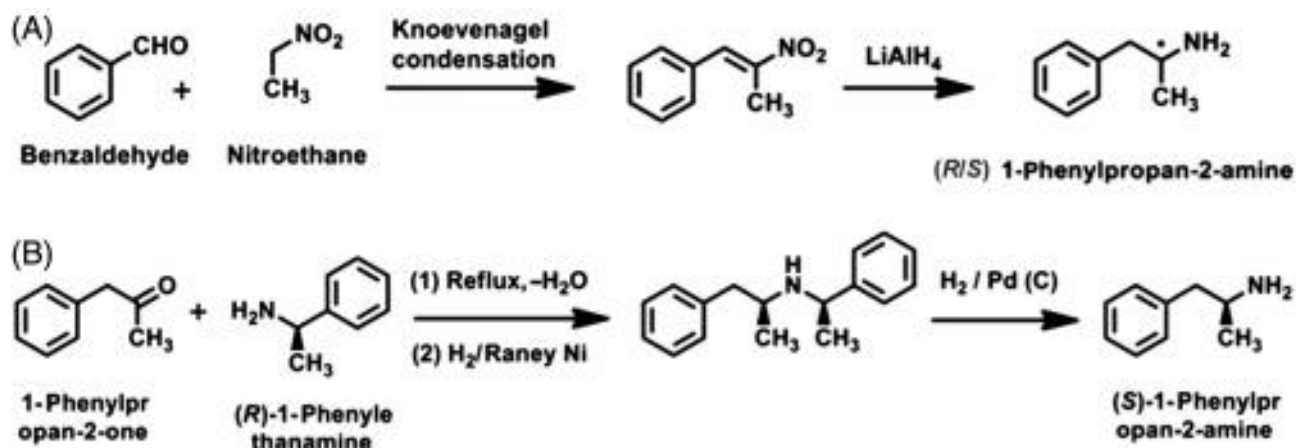
Класифікація. Анорексигенні препарати поділяються на:

- препарати, що впливають на катехоламінергічну систему (стимулятори ЦНС) – амфетамін, фепранон, дезопімон;
- препарати, що діють на катехоламінергічну і серотонінергічну системи – сибутрамін. Ці препарати спричиняють дію на центральні механізми регуляції апетиту, що локалізуються в гіпоталамусі, активізують роботу центру насичення та знижують роботу центра голоду.

Амфетаміну сульфат (Amfetamini sulfas)

Механізм дії. Препарат підсилює вивільнення з нервових закінчень норадреналіну та дофаміну та пригнічує їх зворотнє захоплення. Це призводить до стимуляції центральних адрено- і дофамінових рецепторів і пригнічення центру голоду. Крім анорексигенної дії виявляє психостимулюючу дію та виражену периферичну симпатоміметичну дію.

Синтез.



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

Ідентифікація:

- за величиною питомого оптичного обертання;
- за ІЧ-спектром поглинання субстанції;
- при нагріванні субстанції з розчином формальдегіду в кислоті сірчаній концентрованої утворюється помаранчеве забарвлення, що переходить в темно-коричнєве;
- субстанція дає реакції на сульфати:
+ BaCl₂ → BaSO₄↓

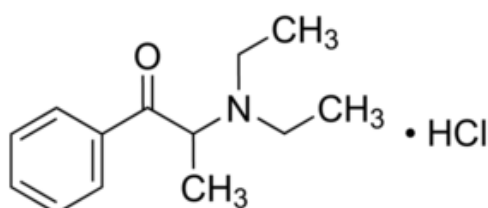
Кількісне визначення. Методом ацидиметрії в неводному середовищі (кислота оцтова безводна) потенціометрично.

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

Застосування. При нарколепсії, психічній депресії, для підвищення розумової та фізичної працездатності у здорових людей. Внаслідок можливих побічних явищ застосовують дуже рідко.

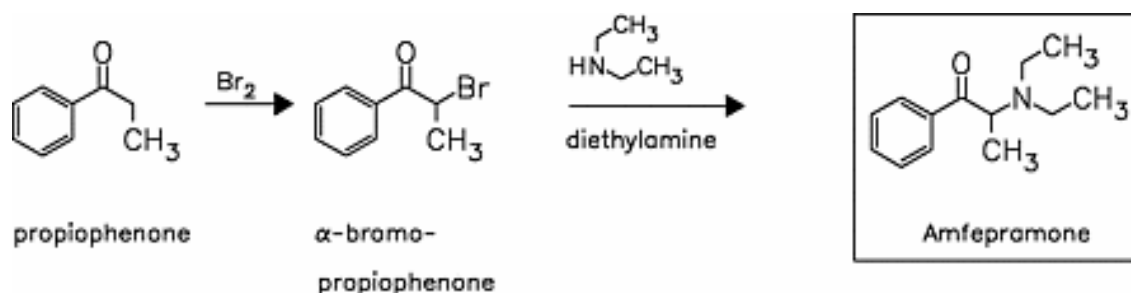
Побічні ефекти. Запаморочення, озноб, нудота, **анорексія**, інсомнія, тахікардія, аритмія, артеріальна гіпертензія, алергічні реакції.

Фепранон (Phepranonum)



Механізм дії. Стимулює центр насичення і гальмує центр голоду; стимулює кору великих півкуль головного мозку, практично не володіє периферичним адреностимулюючим ефектом. Підвищує обмін речовин (в незначній мірі), *сприяє зниженню маси тіла.*

Синтез.

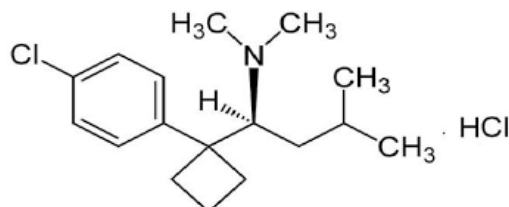


Властивості. Білий або білий зі злегка кремуватим відтінком кристалічний порошок гіркого смаку. Легко розчинний у воді і спирті.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

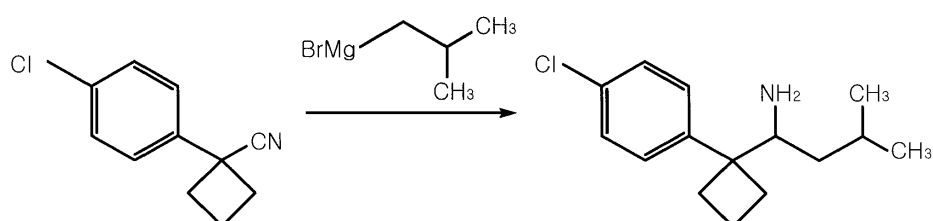
Застосування. Лікування аліментарного ожиріння (виникає через надмірне вживання їжі).

Сибутрамін (Sibutramine)



Механізм дії. Зумовлений селективним інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, в меншій мірі – допаміну. Прискорює настання і пролонгує почуття насичення, що призводить до зменшення споживання їжі. Збільшує витрату енергії за рахунок стимуляції термогенеза шляхом опосередкованої активації β_3 -блокаторів. Діє на обидві сторони балансу енергії і сприяє зниженню маси тіла.

Синтез.



Властивості. Кристалічний порошок від білого до кремового кольору. Розчинність в воді: 2,9 мг/мл при рН 5,2.

Зберігання. В сухому місці при температурі не вище 25 °С.

Застосування. Комплексна підтримуюча терапія хворих з надмірною масою тіла при аліментарному ожирінні.

Сорбенти

Сорбенти – тверді тіла або рідини, здатні вбирати гази, пару та розчинені речовини. Тверді сорбенти називаються *адсорбентами*. Сорбенти, які утворюють з поглиненою речовиною хімічну сполуку, називають *хемосорбентами*.

Термін «*ентеросорбція*» («ентеро» – всередину) запропонували в 1983 р. українські вчені для позначення нового методу сорбційної терапії, що полягав у щоденному пероральному прийомі високоактивного синтетичного вугілля сферичної грануляції.

Класифікація. Згідно зі фізико-хімічним (фармацевтичним) принципом ентеросорбенти класифікують:

- за лікарською формою та фізичними властивостями – гранули, порошки, таблетки, пасти, гелі, зависі, колоїди, інкапсульовані матеріали, харчові добавки, волокна. Аплікаційні сорбенти застосовують у вигляді пов'язок, серветок тощо;
- за хімічною структурою – активоване вугілля, силікагелі, цеоліти, алюмогелі, оксидні й інші неорганічні сорбенти, харчові волокна, органо-мінеральні та композиційні сорбенти;
- за механізмами сорбції – адсорбенти, абсорбенти, іонообмінні матеріали, сорбенти-комплексоутворювачі, сорбенти з каталітичними властивостями;
- за селективністю – неселективні, селективні моно-, бі- та поліфункціональні сорбенти. Деякі фахівці вважають найбільш прийнятною для ентеросорбентів хімічну класифікацію:
- *вуглецеві* ентеросорбенти I–IV поколінь;
- ентеросорбенти на основі *природних й синтетичних смол, синтетичних полімерів і ліпідів*, що не піддаються перетравлюванню;
- *кремнійвмісні* ентеросорбенти, в тому числі кремнійорганічні, аеросили і глини;
- *природні органічні ентеросорбенти* на основі харчових волокон, гідролізного лігніну, хітину, пектинів й альгінатів;

- *комбіновані ентеросорбенти*, до складу яких входять два і більше типів згаданих ентеросорбентів.

Вуглецеві ентеросорбенти

Вугілля активоване (Carbo activatus)

Фармакологічні властивості. Адсорбуючий засіб. Має велику поверхневу активність і високу сорбційну здатність. Поглинає з травного тракту токсичні речовини, солі важких металів, алкалоїди та глікозиди, лікарські речовини, сприяючи їхньому виведенню з організму. Адсорбує на своїй поверхні гази. ВА в таблетках має меншу адсорбційну спроможність порівняно з порошком, але зручніше в застосуванні. Препарат не є токсичним. ВА не всмоктується, добре виводиться з організму кишечником.

Отримання. Отримують піролізом деревини листяних порід без доступу повітря. Для збільшення адсорбційної здатності вугілля обробляють перегрітою парою при 800 °С. Потім проводять обробку вугілля розчинами цинку хлориду, магнію хлориду, натрію гідроксиду або кислоти фосфорної з подальшим нагріванням до 300–400 °С. Далі вугілля ретельно промивають водою для очищення від домішок і висушують. У лікарському засобі є мікропори – видимі в мікроскоп $d = 10^{-1}$ до 10^{-3} см; ультрапори – невидимі в мікроскоп $d = 9,2 \cdot 10^{-7}$ см. Ультрапори відіграють головну роль в адсорбційних процесах. Загальна їх поверхня в 1 г активованого вугілля становить понад 1000 м².

Випробування на чистоту. Оскільки лікарський засіб застосовується у великих дозах, АНД приділяє велику увагу чистоті вугілля активованого. Регламентується вміст домішок хлоридів, сульфатів, важких металів, феруму, арсену. Не повинно бути сульфідів, ціанідів. Визначають адсорбційну здатність вугілля активованого з метиленовим синім та ступінь подрібнення.

Зберігання. В оригінальній упаковці, окремо від речовин і матеріалів, які виділяють пари і гази, за температури не вище 25°C.

Застосування. Харчові токсикоінфекції, гострі отруєння харчовими, побутовими та промисловими отрутами, алкалоїдами, лікарськими препаратами, солями важких металів; диспепсія, метеоризм; підготовка до рентгенологічних досліджень.

Карболонг

Фармакологічні властивості. Карболонг забезпечує ефективне поглинання ендо- й екзотоксинів, газів, алкалоїдів й інших хімічних сполук за рахунок їхньої фізичної сорбції у порах та подальшого видалення з організму з масою сорбенту в складі вмісту кишечника. Карболонг стимулює моторику та поліпшує кровообіг кишечника. На відміну від звичайного вугілля активованого, Карболонг має *продовжану дію* (36–48 годин) та виявляє високу адсорбційну активність протягом усього часу проходження через травний тракт.

Отримання. (Український консорціум «Екосорб», Київ) Препарат виготовляють на основі гранульованого активованого вугілля, який, у свою чергу, одержують із кісточок абрикосів, слив, персиків, шкаралупи волоського чи кокосового горіхів. Цю сировину випалюють без доступу кисню, а потім активують. Одержане активоване вугілля проходить декілька стадій обробки з метою видалення незначних домішок речовин, що становлять потенційну загрозу для організму.

Зберігання. У сухому місці за температури не вище 30 °С, окремо від речовин та матеріалів, що виділяють гази та пари.

Застосування. Гострі отруєння побутовими, промисловими та харчовими отрутами, лікарськими препаратами, алкалоїдами, солями важких металів, диспепсія, метеоризм, харчові токсикоінфекції.

Кремнійвмісні ентеросорбенти

Біле Вугілля

Фармакологічні властивості. «Біле Вугілля®» – ентеросорбент, активною речовиною якого є кремнію діоксид (SiO_2) із розміром часток 7-10 нм, що дозволяє досягти площі активної сорбційної поверхні 300–400 м² на 1 г. Висока дисперсність кремнію діоксиду забезпечує велику активну поверхню сорбції і сорбційну ємність препарату. Непориста структура частинок кремнію діоксиду забезпечує високу швидкість сорбції. Відсутність пор також пояснює слабку сорбцію низькомолекулярних сполук, в тому числі мінеральних речовин і вітамінів.

Має значну адсорбційну активність щодо речовин білкової природи, що сприяє виведенню з організму екзо- і ендотоксинів, токсичних продуктів неповного розпаду

великих органічних сполук, патогенних антигенів і алергенів мікробного або іншого походження. Активно сорбує патогенну мікрофлору в кишечнику – до 10^{10} мікробних тіл на 1 грам речовини, що забезпечує виражений протимікробний та антидіарейний ефекти.

Кремнію діоксид виявляє хімічну та мікробіологічну стійкість: він не розкладається в органічних розчинниках та біологічних рідинах, в тому числі у шлунковому соку, а структура його часток не змінюється при зміні рН.

Зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Застосування. У 2017 році таблетки «Біле Вугілля®», які відомі з року свого створення (2008), отримали *статус лікарського засобу*.

Як монотерапія або у комплексній терапії: гострих кишкових захворювань (сальмонельоз, харчові токсикоінфекції); гострої діареї різної етіології; екзогенної інтоксикації побутовими і промисловими токсинами (алкалоїдами, солями важких металів, іншими речовинами), лікарськими препаратами, при алкогольно-харчових перевантаженнях.

Силікс (Атоксіл)

Фармакологічні властивості. Силікс є неорганічним полімером із загальною формулою $(\text{SiO}_2)_n$, має високу хімічну чистоту, однорідність, біологічну та термічну стійкість, фізіологічно нешкідливий. Розмір часток коливається від 5 до 20 нм, у зв'язку з чим препарат вважається високодисперсним кремнеземом. Препарат сорбційної дії. Шляхом адсорбції зв'язує та виводить з організму токсини екзогенного та ендогенного походження, харчові і бактеріальні алергени, мікробні ендотоксини, токсичні продукти, що утворюються в процесі розпаду білків у кишечнику.

Зберігання. Зберігати при температурі не вище $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Застосування. При комплексній терапії гострих кишкових інфекцій будь-якого генезу, у тому числі харчові токсикоінфекції, при діареї неінфекційного походження, дисбактеріозі, гнійно-септичних захворюваннях, при гострих отруєннях сильнодіючими і токсичними речовинами, у т.ч. ліками і етиловим спиртом, при екзо- і ендогенних інтоксикаціях, які гостро розвиваються (грип, ГРВІ тощо); при

харчових і лікарських алергіях, при вірусному гепатиті і хронічній нирковій недостатності.

Антидоти

Антидоти (грец. *anti* – проти + *didonai* – давати) – препарати, які мають здатність усувати чи послаблювати специфічні ефекти ксенобіотика за рахунок його іммобілізації (напр. хелатоутворювачами), зниження концентрації (адсорбентами) або протидії на рівні ефективних систем (фармакологічні антагоністи). А. використовуються для лікування отруєнь. Найкращий лікувальний ефект – при введенні А. відразу або у перші години після потрапляння отрути в організм.

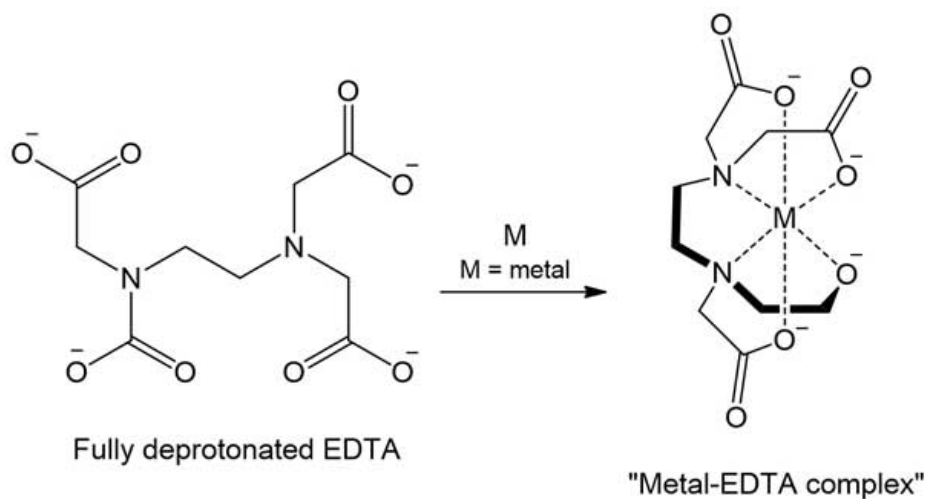
Класифікація. Має умовний характер; у клінічній токсикології:

- Адсорбенти, дія яких базується на фізичних процесах.
- Хімічні препарати, що знешкоджують отруту в результаті хімічної реакції (відновники, окисники, хелатоутворювачі і т.п.).
- Антидоти, що утворюють в організмі сполуки з високою спорідненістю до токсиканту (амілінітрил, метиленовий синій, нітрил натрію).
- Біохімічні (метаболичні, токсико-кінетичні) речовини, що мають здатність модифікувати метаболізм отрути.
- Фармакологічні антагоністи, що конкурують з отрутою в дії на ферменти, рецептори і фізіологічні системи.
- Імунологічні антидоти.

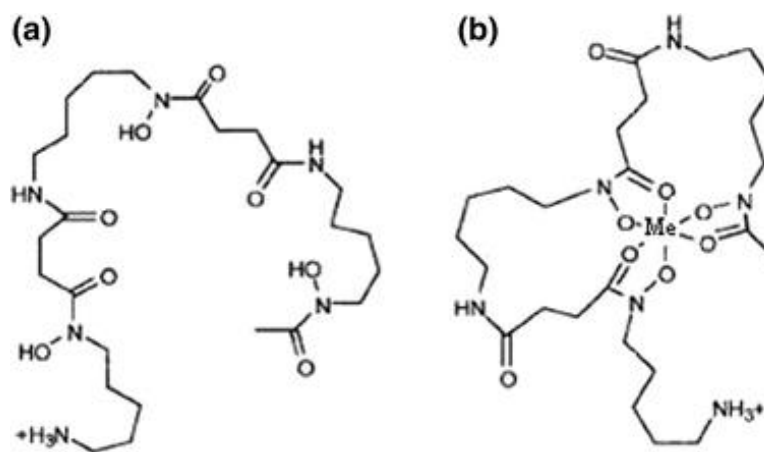
Комплексиони

Найбільш ефективними антидотами при гострих отруєннях вважають *комплексиони* – хелатні сполуки (дефероксамін, натрій кальцій едетат, пеніциламін, унітіол).

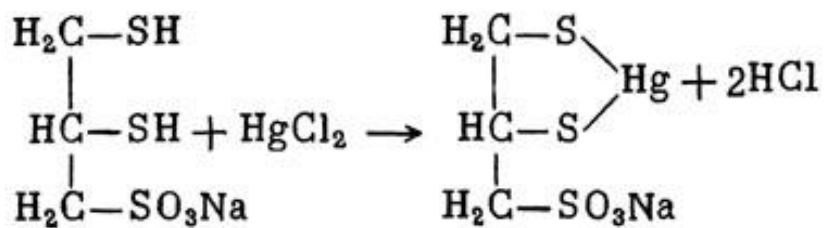
Механізм дії. Комплексиони через наявність у їх структурі таких функціональних груп, як –ОН, –SH і –NH, можуть віддавати електрони для зв'язку з катіонами металів, тобто утворювати координаційно-ковалентні зв'язки:



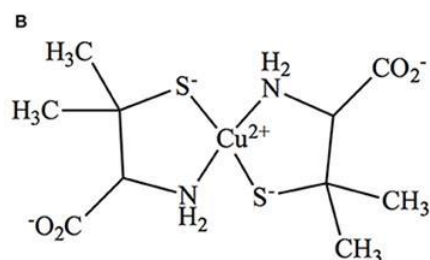
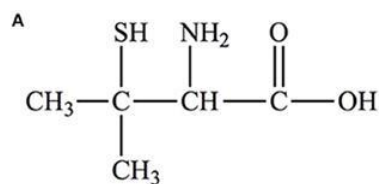
ЕДТА



Дефероксамін



Унітіол



Пеніциламін

Ефективність хелатного з'єднання визначається кількістю лігандів в його основі, здатних зв'язуватись із металом. Чим їх більше, тим більш стабільний метало-хелатний комплекс. Але комплекси мають невисоку вибірковість. Поряд із токсичними агентами вони можуть зв'язувати необхідні для організму ендogenous іони, наприклад, кальцію і цинку. Кінцевий результат такої взаємодії визначається афінітетом токсичних екзогенних і есенціальних (ендогенних) металів до хелатних препаратів.

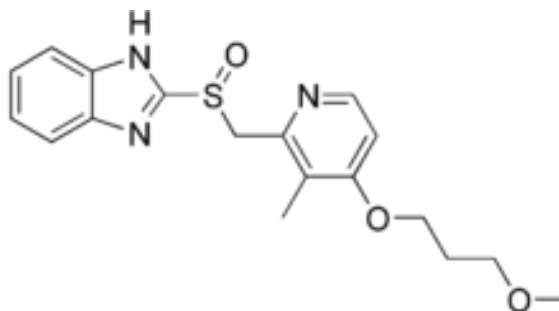
Противиразкові лікарські засоби

Противиразкові препарати – група ЛЗ, що застосовують при лікуванні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, гастроєзофагеального рефлюксу, гіперацидного гастриту та інших захворювань ШКТ, викликаних гіперсекрецією.

Таблиця. Класифікація противиразкових препаратів

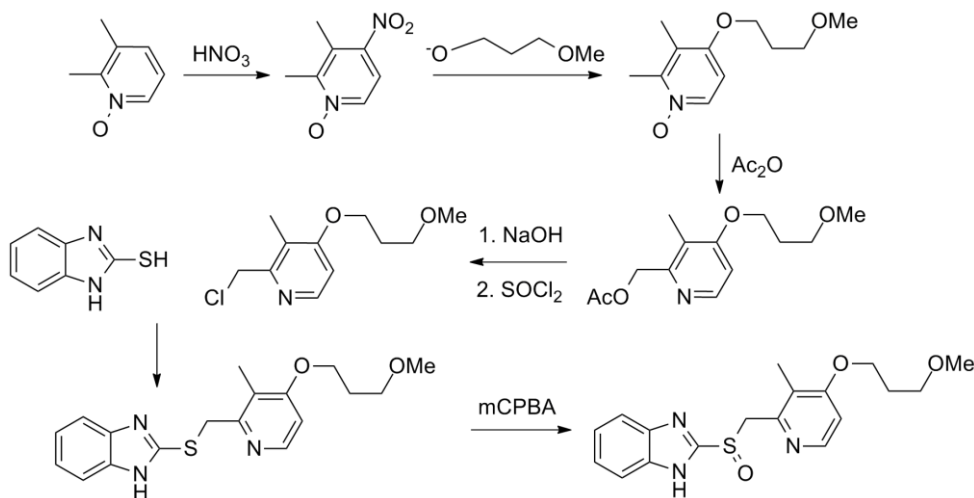
Антисекреторні препарати			Антацидні та обволаючі препарати (монокомпонентні й комбіновані*)
Інгібітори H ⁺ /K ⁺ -АТФази	H ₂ -гістаміно-блокатори	M ₁ -холіноблокатори	
Омепразол Лансопразол Рабепразол Пантопразол	Ранітидин Фамотидин Нізатидин	Пірензепін Телензепін	Алюмінію фосфат, симальдрат, алюмінію гідроксид + магнію гідроксид, карбонат кальцію + карбонат магнію, карбальдрат
Гастропротектори	Антихелікобактерні препарати	Комбіновані та інші противиразкові препарати	
Препарати вісмуту Сукральфат Мізопростол Метилурацил	Метронідазол Тинідазол Амоксицилін Препарати вісмуту	Препарати вісмуту Дротаверин Екстракт солодки Плантаглюцид Мебеверин	

Рабепразол (Rabeprazole)



Механізм дії. Механізм дії препарату полягає у інгібуванні ферменту парієтальних клітин шлунку H⁺/K⁺ АТФази (який також називають протонною помпою, що призводить до блокування перенесення іонів водню із парієтальних клітин у порожнину шлунку та гальмування кінцевого етапу секреції соляної кислоти).

Синтез.

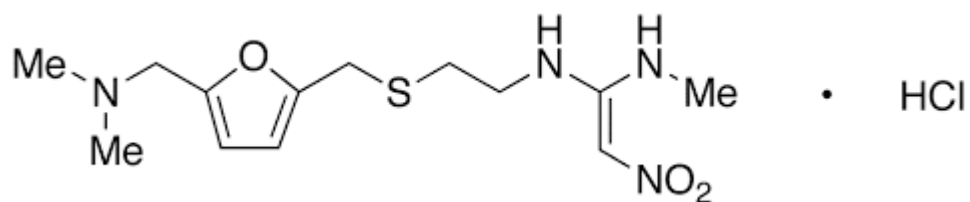


Властивості. Білий або жовтувато-білий кристалічний порошок. Дуже добре розчинний у воді і метанолі, вільно розчинний в етанолі, хлороформі і етилацетаті, не розчиняється в ефірі і *n*-гексані.

Зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

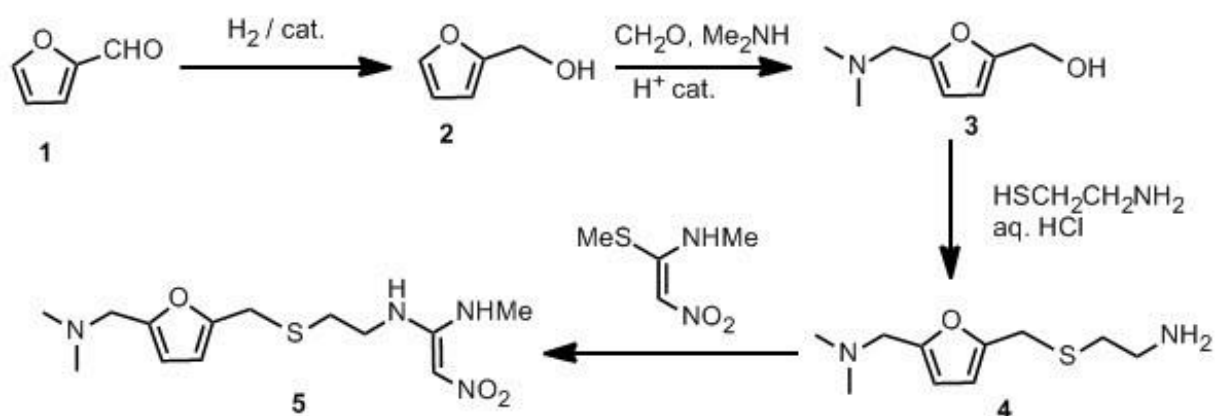
Застосування. Активна пептична виразка дванадцятипалої кишки, активна доброякісна виразка шлунку. Застосовується також для профілактики та лікування медикаментозних уражень шлунку та дванадцятипалої кишки, спричинених нестероїдними протизапальними препаратами та тієнопіридинами.

Ранітидину гідрохлорид (Ranitidine hydrochloride)



Механізм дії. Механізм дії зумовлений конкурентним інгібуванням H_2 -гістамінових рецепторів мембран парієтальних клітин слизової оболонки шлунка. Знижує базальну і стимульовану секрецію соляної кислоти, зменшуючи об'єм шлункового соку.

Синтез.

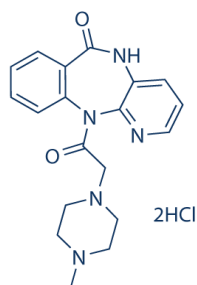


Властивості. Білий або блідо-жовтий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у зневодненому спирті та дуже слабо розчинний у дихлорметані.

Зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

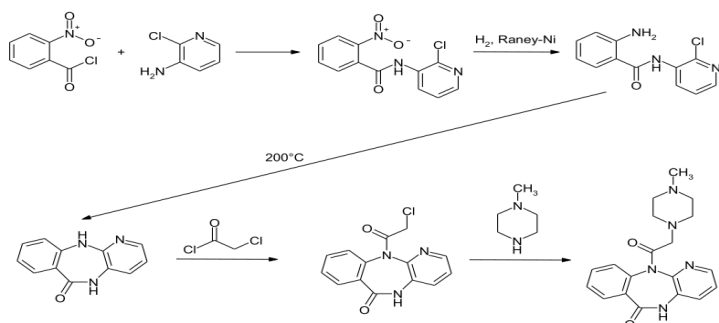
Застосування. Пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, не асоційована з *Helicobacter pylori* (у фазі загострення), включаючи виразку, асоційовану з прийомом нестероїдних протизапальних засобів; функціональна диспепсія; хронічний гастрит з підвищеною кислотоутворювальною функцією шлунка у стадії загострення.

Пірензепин (Pirenzepinum)



Механізм дії. Селективний блокатор M_1 -холінорецепторів обкладових і основних клітин слизової оболонки шлунка. Знижує базальну і стимульовану секрецію соляної кислоти, пептичну активність шлункового соку, трохи знижує тонус гладких м'язів шлунка.

Синтез.



Властивості. Білий порошок, малорозчинний у воді, практично нерозчинний в ефірі, легкорозчинний у метанолі.

Ідентифікація:

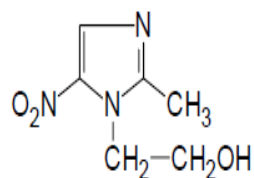
- ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції;
- методом ВЕРХ, спектрофотометричним методом.

Кількісне визначення. Кількісно визначають алкаліметричним титруванням з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування.

Зберігання. Зберігають у захищеному від світла місці.

Застосування. При виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки; ерозивно-виразкових ураженнях ШКТ; стресових виразках; хронічному гіперацидному гастриті, дуоденіті; ерозивному гастриті, езофагіті; рефлюкс-езофагіті; синдромі Золлінгера – Еллісона; кровотечах із ерозій та виразкових ушкодженнях у верхніх відділах ШКТ; пептичних виразках кишечника.

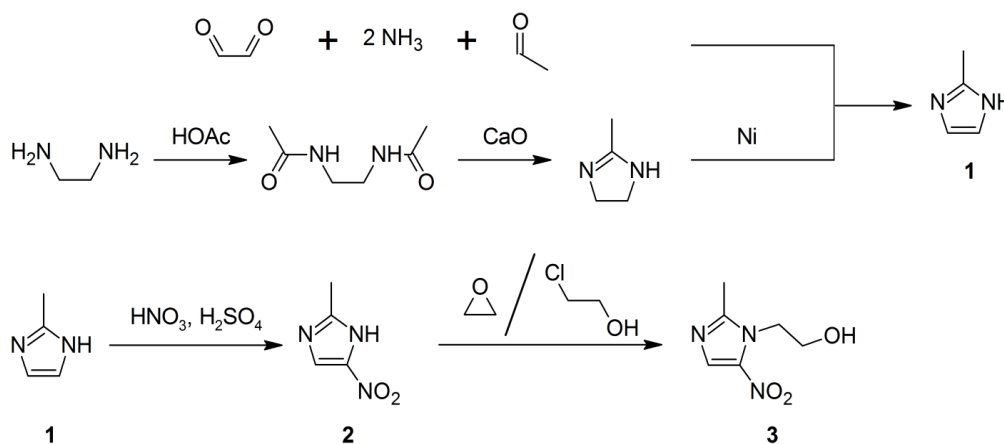
Метронідазол (Metronidazolum)



2-(2-Метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етанол

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

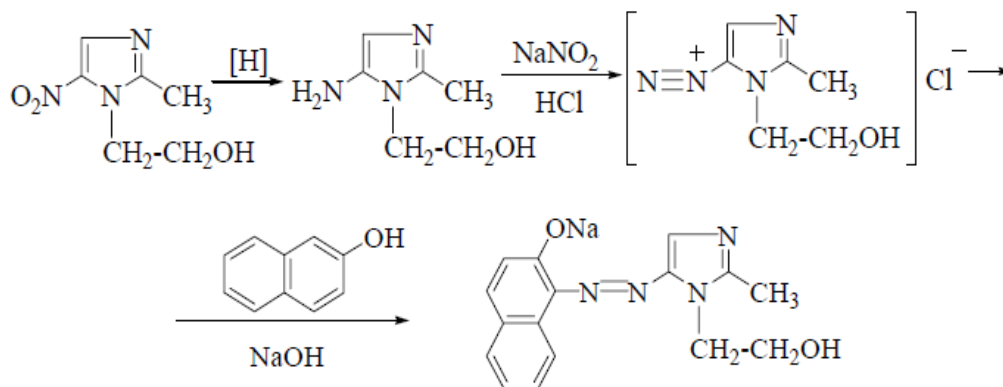
Синтез.



Властивості. Білий або ледь зеленкувато-жовтуватого кольору кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі.

Ідентифікація:

- фізико-хімічними методами: визначення т. пл., ІЧ- та УФ-спектроскопія;
- при нагріванні з 4 %-ним розчином NaOH з'являється червоно-фіолетове забарвлення, що переходить у жовте при додаванні кислоти хлористоводневої, а при підлуженні виникає знову;
- за т. пл. пікрату (148–153 °С);
- реакція утворення азобарвника після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи:



Кількісне визначення.

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

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

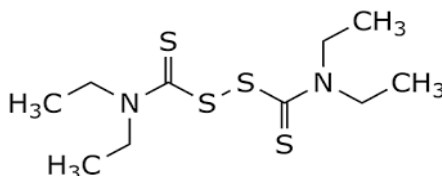
Застосування. Антипротозойний засіб широкого спектру дії. Антибактерійний засіб для лікування анаеробних інфекцій. Застосовують також для лікування виразки шлунка і для сенсibiliзації до спиртних напоїв при алкоголізмі.

Засоби для лікування алкоголізму

Класифікація. Медикаментозне лікування алкоголізму передбачає використання ЛП, які можна умовно розділити на дві групи:

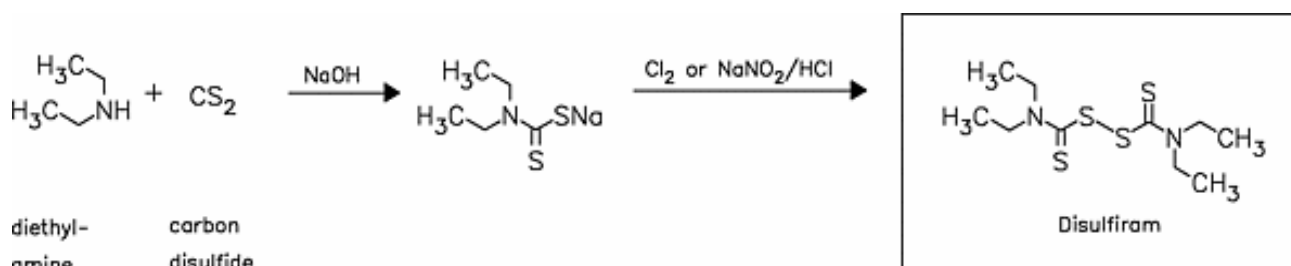
- *аверсивні препарати* (від лат. *aversio* – огида) викликають негативні ефекти в комплексі з алкоголем;
- *антикрівінгові препарати* – не викликають негативних ефектів разом з алкоголем, розроблені виключно для лікування залежності, зменшують патологічну пристрасть до алкоголю, збільшують тривалість ремісії, зменшують об'єм споживання алкоголю та тяжкість алкогольних ексцесів.

Дисульфірам (Disulfiramum)



Механізм дії. Діє, інгібуючи фермент ацетальдегідрогеназу (ALDH2), що приводить до неприємних відчуттів похмілля відразу після вживання алкоголю.

Синтез.



Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, легкокорозійний у метиленхлориді, розчинний в ефірі, помірно розчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація:

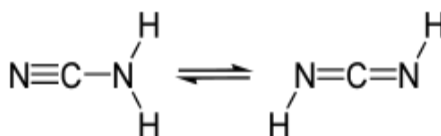
- ідентифікують за Т пл, за ІЧ-спектром поглинання субстанції;
- методом ТШХ;
- за реакцією метанольного розчину субстанції з розчином міді (II) хлориду – з'являється жовте забарвлення, що переходить у зеленувато-жовте.

Кількісне визначення. Кількісно визначають методом аргентометрії у середовищі ацетону при наявності калію нітрату потенціометрично.

Зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

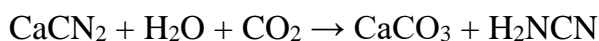
Застосування. Лікування хронічного алкоголізму у випадках, коли не вдається отримати терапевтичний ефект іншими методами (психотерапія, застосування апоморфіну та ін.).

Ціанамід (Cyanamide)



Механізм дії. Дія ціанаміду заснована на блокаді ферментної біотрансформації етилового спирту, призводить до підвищення концентрації метаболіту етилового спирту – ацетальдегіду, який спричиняє негативні відчуття (приплив, нудоту, тахікардію, задишку), які роблять надзвичайно неприємним вживання алкоголю після прийому препарату.

Синтез.

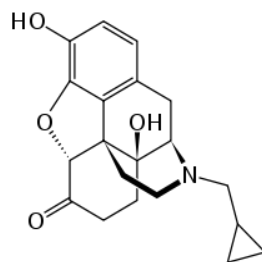


Властивості. Білий кристалічний порошок.

Зберігання. Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

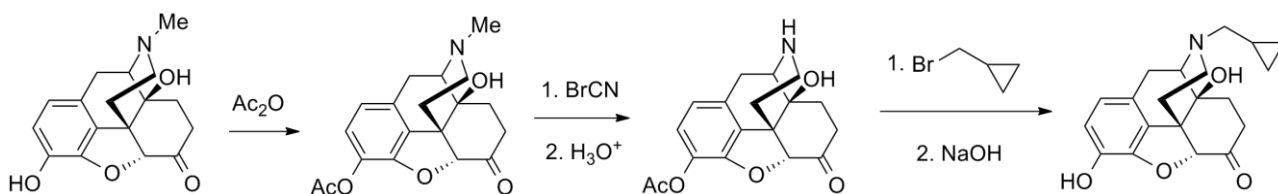
Застосування. Лікування хронічного алкоголізму та профілактика рецидивів.

Налтрексон (Naltrexone)



Механізм дії. Конкурентний антагоніст опіатних рецепторів. Налтрексон блокує фармакологічний ефект екзогенно введених опіатів шляхом конкурентного зв'язування опіатних рецепторів. Ця блокада може бути усунута введенням великих доз опіатів. Внаслідок блокади опіатних рецепторів усувається алкогольна залежність. Не спричиняє звикання та лікарської залежності.

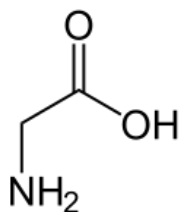
Синтез.



Зберігання. Зберігати в темному сухому місці при температурі не вище 25 °С.

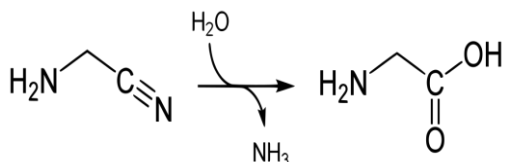
Застосування. Призначають при комплексній терапії алкоголізму для стримування потягу до вживання алкоголю, попередження надмірного вживання алкоголю, зниження рівня спричиненої алкоголем ейфорії, а також для скорочення частоти рецидивів.

Гліцин (Glycinum)



Механізм дії. Покращує метаболічні процеси в тканинах мозку; виявляє седативну, снодійну, психостимулюючу, ноотропну й анксиолітичну дію; зменшує тягу до алкоголю і прояви абсінтеного синдрому.

Синтез.



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

Ідентифікація:

- ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції;
- методом ТШХ;
- проводять реакцію окиснювального декарбоксілювання препарату дією натрію гіпохлориту концентрованого при кип'ятінні з додаванням кислоти хлористоводневої та резорцину в лужному середовищі (розчин забарвлюється у фіолетовий колір із зеленувато-жовтою флуоресценцією, через кілька хвилин забарвлення розчину переходить у помаранчеве, потім у жовте, а інтенсивна флуоресценція залишається).

Кількісне визначення. Кількісно визначають титруванням 0,1 М розчином кислоти хлорної в суміші кислота мурашина безводна – кислота оцтова льодяна (1 : 10) з потенціометричною індикацією точки еквівалентності.

Зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Застосування. У період ремісії при депресивних станах, підвищеній дратівливості, порушеннях сну, погіршеннях пам'яті, розумовій відсталості у дітей, старечому слабоумстві. Додатково – при хронічному алкоголізмі, гострому періоді абстиненції, вегето-судинній дистонії з астеничним синдромом, дистрофії м'язів

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. Фармацевтичний аналіз Анорексигенних засобів
2. Фармацевтичний аналіз Сорбентів, антидотів та комплексонів

3. Фармацевтичний аналіз Противиразкових лікарських засобів
4. Фармацевтичний аналіз засобів для лікування алкоголізму

Список використаних джерел:

Основна:

1. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. – 2-ге вид. – Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.5.
4. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За заг. ред. П.О.Безуглого. – Вид. 3-тє, випр., доопрац. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2017. - 456 с.
5. British Pharmacopoeia, 2004. – CD-ROM, v. 3.0.
6. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2008. Council of Europe Strasbourg.
7. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник (ВНЗ I—III р. а.) Г.П. Ніжник. — 2-е вид., випр. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2015. – 352с.
8. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навчальний посібник / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. — 3-є видання – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2019. – 152 с.
9. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 194с.
10. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552с.
11. Фармацевтична хімія. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Лікарські засоби неорганічної природи: лабораторно-практичні заняття. Навчальний посібник / Л.Г. Мішина. – Вінниця: ПП «ТД «Едельвейс і К»», 2010. – 384 с.

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

Електронні інформаційні ресурси:

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