АНТИМІКРОБНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

АНТИМІКРОБНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ. КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

За загальною редакцією професора Л. О. Переходи

Самостійне електронне навчальне видання

Харків
НФаУ
2025

УДК 615.011:615.2:615.071:54.062
А 72

Автори: Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц, А. І. Федосов, М. В. Рахімова, В. Д. Яременко

Рецензенти:

Р. Б. Лесик, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Г. О. Сирова, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету.

Рекомендовано
вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол № 6 від 26.06.2024 р.)

Антимікробні фармацевтичні препарати. Конспект лекцій з фармацевтичної
А 72 хімії : навчальний посібник / Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц, А. І. Федосов та ін. ; за ред. Л. О. Переходи. — Самост. електрон. навч. вид. — Харків : НФаУ, 2025. — 174 с. (8,4 авт. арк.)

ISBN 978–966–615–631–3 (PDF)

Навчальний посібник містить інформацію щодо класифікації, номенклатури, фізичних, фізико-хімічних, хімічних та фармакологічних властивостей антимікробних фармацевтичних препаратів. Матеріал посібника відображає сучасні уявлення про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення контролю якості лікарських препаратів антимікробної дії.

Посібник призначено для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітніх програм «Технології парфумерно-косметичних засобів» та «Клінічна фармація», а також буде корисним для здобувачів вищої освіти фармацевтичних закладів освіти та медичних закладів освіти, які мають фармацевтичні факультети, для аспірантів, магістрантів, викладачів у галузі фармацевтичної та медичної освіти та для фахівців у сфері охорони здоров'я.

УДК 615.011:615.2:615.071:54.062

© Перехода Л. О., Георгіянц В. А.,
Федосов А. І., Рахімова М. В.,
Яременко В. Д., 2025
© НФаУ, 2025

ISBN 978–966–615–631–3 (PDF)

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

7-АДЦК — 7-амінодезацетоксицефалоспоранова кислота

7-АЦК — 7-аміноцефалоспоранова кислота

АНД — аналітично-нормативна документація

ВІЛ — вірус імунодефіциту людини

ГАМК — γ-аміномасляна кислота

ГЕБ — гематоенцефалічний бар'єр

ГХ — газова хроматографія

ДМФА — диметилформамід

ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота

ДФУ — Державна фармакопея України

ІЧ — інфрачервоний

МКЯ ЛЗ — методи контролю якості лікарського засобу

МПП — метод показника поглинання

МС — метод стандарту

НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби

ПАБК — *пара*-амінобензойна кислота

ПАСК — *пара*-аміносаліцилова кислота

ПМР — протонний магнітний резонанс

РНК — рибонуклеїнова кислота

РХ — рідинна хроматографія

ТШХ — тонкошарова хроматографія

УФ — ультрафіолетовий

ФСЗ — фармакопейний стандартний зразок

ЦНС — центральна нервова система

ШКТ — шлунково-кишковий тракт

ЯМР — ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Фармацевтична хімія постійно розвивається, щороку розробляються нові антимікробні засоби, вдосконалюються методи контролю якості наявних фармацевтичних препаратів. Враховуючи це, автори не мали на меті охопити абсолютно всі антимікробні препарати та методи їх дослідження, а вважали за необхідне узагальнити їх і надати конкретний матеріал на прикладі найбільш характерних представників окремих груп антимікробних фармацевтичних препаратів.

Автори сподіваються, що запропонований посібник допоможе здобувачам вищої освіти засвоїти теоретичний матеріал та надасть базові знання, необхідні для розуміння основних аспектів класифікації антимікробних лікарських засобів, фізико-хімічних основ та механізмів їхньої дії, джерел одержання та методів контролю якості, біотрансформації в організмі людини, зв′язку між хімічною будовою та фармакологічною дією, умов застосування та зберігання залежно від хімічної будови, взаємодії з іншими ліками у разі одночасного застосування.

Запропонований вашій увазі посібник призначений для здобувачів вищої освіти вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації. У його основу покладено матеріал модуля «Антимікробні фармацевтичні препарати» з програми фармацевтичної хімії, що була затверджена Міністерством охорони здоров’я України.

Антимікробні фармацевтичні препарати застосовують для боротьби зі збудниками інфекційних хвороб. З-поміж них виділяють дві окремі групи: 1) *хіміотерапевтичні* препарати та 2) *антисептики і дезінфектанти.* Хіміотерапевтичні препарати — це фармацевтичні препарати рослинного та синтетичного походження, які використовують для селективної згубної дії на збудників інфекцій та інвазій, що перебувають у внутрішніх середовищах організму людини (кров, лімфа, міжклітинна рідина), клітинах, тканинах та осередках запалення. В основу віднесення тих чи інших речовин до хіміотерапевтичних препаратів покладений принцип їх вибіркової токсичності, що був запропонований Паулем Ерліхом у 1910 році. Хіміотерапевтичні препарати мають відносно вузький спектр дії (переважно впливають на ті чи інші бактерії, грибкову флору, віруси тощо).

У медичній практиці хіміотерапевтичні препарати широко використовують для етіотропної терапії пацієнтів з інфекційними, паразитарними та онкологічними захворюваннями. Існує декілька підходів до класифікації хіміотерапевтичних препаратів, а саме: за хімічною структурою, за механізмом дії, за фармакотерапевтичною активністю.

Класифікація хіміотерапевтичних препаратів:

1. Антибіотики.
2. Синтетичні хіміотерапевтичні препарати:
   2.1. Сульфаніламіди.
   2.2. Похідні 8-гідроксихіноліну та хінолонкарбонових кислот; фторхінолони.
   2.3. Похідні нітрофурану.
   2.4. Протитуберкульозні фармацевтичні препарати.
   2.5. Противірусні фармацевтичні препарати.
   2.6. Антипротозойні фармацевтичні препарати.
   2.7. Протигрибкові фармацевтичні препарати.
   2.8. Протипухлинні фармацевтичні препарати.

ГЛАВА 1

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

ТЕМА 1. АНТИБІОТИКИ

План лекції:

1.1. Загальна характеристика антибіотиків. Класифікація.

1.2. Антибіотики гетероциклічної структури (β-лактами).

1.3. Інгібітори β-лактамаз.

1.4. Антибіотики аліциклічної структури.

1.5. Антибіотики ароматичної структури.

1.6. Антибіотики глікозидної структури.

1.7. Антибіотики інших груп.

Мета — надати системні знання щодо хімічних основ раціонального застосування та забезпечення якості антибіотиків, а саме: структури, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура — біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових антибіотиків.

1.1. Загальна характеристика антибіотиків. Класифікація

Антибіоз (грець. *anti* — проти та *bios* — життя) — явище антагонізму, за якого один мікробний вид пригнічує життя інших видів. В основі явища антибіозу лежить утворення мікробами сполук, які згубно впливають на інші мікробні види. Такі сполуки називаються антибіотиками.

Антибіотики — хіміотерапевтичні засоби біогенного походження, які продукуються мікроорганізмами, деякими рослинами й тваринами в процесі їх життєдіяльності та мають здатність вибірково пригнічувати ріст збудників захворювань (мікроорганізмів, водоростей, найпростіших, гельмінтів) і затримувати розвиток злоякісних пухлин. Антибіотики — низькомолекулярні сполуки різної хімічної будови, вони не є речовинами загальноклітинної токсичної дії, на відміну від антисептиків і дезінфектантів. Вони забезпечують бактеріостатичний та бактерицидний ефекти за рахунок вибіркової токсичної дії на біофізичні та біохімічні механізми, що притаманні окремим видам мікроорганізмів. Тому кожен антибіотик має специфічний для нього спектр антимікробної дії.

Історія антибіотиків пов'язана з відкриттям французьким вченим Луї Пастером в 80-х роках XIX сторіччя явища антагонізму мікроорганізмів під час вивчення плісняви роду *Penicillium notatum*. Англійський вчений А. Флемінг у 1928 році вперше виділив з плісняви пеніцилін, який у чистому вигляді був одержаний вченими Х. Флорі та Дж. Чейном лише в 1940 році. Згодом хімія антибіотиків розвивалася дуже активно; була відкрита велика кількість нових антибіотиків, найефективніші з яких було запроваджено в медичну практику.

За характером протимікробної дії антибіотики розподіляють на антибіотики *бактерицидної* дії (β-лактамні антибіотики, аміноглікозиди, поліміксини та ін.) та антибіотики *бактеріостатичної* дії (хлорамфенікол, тетрацикліни, макроліди та ін.). Антибіотики бактеріостатичної дії у високих концентраціях здатні також виявляти бактерицидну дію. Активність антибіотиків не є постійною, а з часом знижується, що зумовлено формуванням стійкості (резистентності).

Негативна побічна дія та явище резистентності (здатність мікробних клітин виробляти захисні механізми проти антибіотиків, що робить їх неактивними) змусили дослідників вдатися до хімічної модифікації природних антибіотиків. Це сприяло отриманню напівсинтетичних антибіотиків та їхніх синтетичних аналогів з поліпшеними фармакологічними властивостями.

Методи одержання антибіотиків можна поділити на три групи: *біологічні, напівсинтетичні* та *синтетичні.*

Біологічні методи засновані на використанні певних мікроорганізмів, які самі продукують необхідний антибіотик (мікробіологічний синтез).

Напівсинтетичні методи поєднують біотехнологію та органічний синтез і містять два етапи: 1) одержання базової хімічної структури шляхом мікробіологічного синтезу; 2) хімічна модифікація базової структури.

Деякі антибіотики, структура яких є не дуже складною, зручніше добувати лише *синтетичним* шляхом.

Для стандартизації та контролю якості антибіотиків поряд з фізичними, фізико-хімічними та хімічними методами використовуються також біологічні методи. Прикладом біологічного методу стандартизації є наведений у ДФУ метод визначення активності антибіотиків шляхом порівняння ступеня пригнічення росту чутливих мікроорганізмів у результаті дії випробовуваного антибіотика та стандартного зразка. Стандартними зразками є речовини з відомою активністю, точно встановленою відповідно до міжнародних стандартів.

У курсі фармацевтичної хімії антибіотики пропонується вивчати за *хімічною* класифікацією, яка дає можливість, виходячи з хімічних властивостей, вивчати залежність між їх хімічною структурою, фізико-хімічними властивостями і дією, загальні шляхи біотрансформації та методи визначення метаболітів. Відповідно до хімічної класифікації антибіотики можуть бути розділені на такі групи:

1. Антибіотики гетероциклічної структури (β-лактами: пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми).

2. Антибіотики *аліциклічної* структури (тетрацикліни).

3. Антибіотики *ароматичної* структури (хлорамфенікол).

4. Антибіотики *глікозидної* структури, з яких виділяють:

— антибіотики-аміноглікозиди (стрептоміцин, гентаміцин, канаміцин, амікацин);

— макроліди (еритроміцин, олеандоміцин);

— лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин);

— поліенові антибіотики глікозидоподібної структури (гризеофульвін, ністатин, амфотерицин, мікогептин).

5. Анзаміцини (група рифаміцинів).

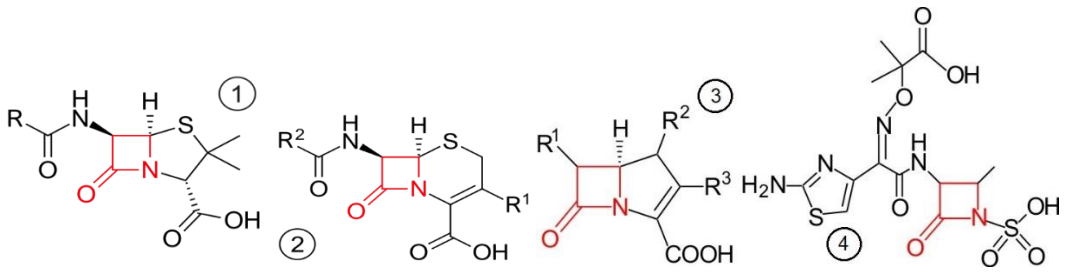
6. Антибіотики поліпептидної структури (граміцидини, поліміксини та ін.).

7. Протипухлинні антибіотики (реуміцин, мітоміцин, карміноміцин, брунеоміцин; блеоміцин, олівоміцин, актиноміцин, рубоміцину гідрохлорид, доксорубіцину гідрохлорид).

1.2. Антибіотики гетероциклічної структури (β-лактами)

Антибіотики гетероциклічної структури — найбільша група антибіотиків, у структурі яких присутнє β-лактамне кільце, конденсоване з гетероциклом тіазолідином у пеніцилінах та дигідротіазином — у цефалоспоринах.

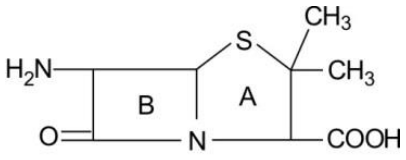
До β-лактамних антибіотиків належать: пеніциліни (1), цефалоспорини (2), карбапенеми (3) та монобактами (4).



Схожість хімічної структури зумовлює однаковий механізм дії всіх β-лактамів (порушення синтезу клітинної стінки бактерій), а також перехресну алергію внаслідок призначення цих препаратів (можуть спостерігатися алергійні реакції: шкірні висипи різного типу, зокрема кропивниця, яка може супроводжуватись підвищенням температури, лімфаденопатією; рідко виникає ангіоневротичний набряк). Реакції гіперчутливості можуть розвиватися і після першого введення пеніцилінів, і в цьому разі вони є результатом сенсибілізації (у разі лікування пеніцилінами в минулому; у разі вживання продуктів, що містять слідові кількості антибіотиків; у медичного персоналу, який контактує з антибіотиками; у фармацевтів та ін.).

Пеніциліни

Пеніциліни — антибіотики бактерицидної дії, спектр дії яких залежить від їх хімічної структури. В основі молекули пеніцилінів лежить 6-амінопеніциланова кислота (6-АПК), що являє собою дипептид із β, β-диметилцистеїну та серину та складається з конденсованих тіазолідинового (А) і β-лактамного (В) циклів:



6-амінопеніциланова кислота

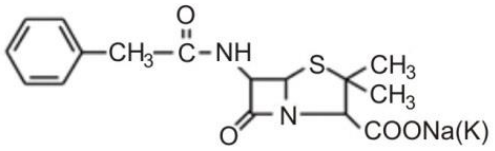
Пеніцилін — найстаріший з лікарських препаратів групи антибіотиків, унаслідок його довготривалого застосування наразі до 90 % штамів стафілококів стійкі до нього.

У медичній практиці застосовують природні і напівсинтетичні лікарські засоби групи пеніцилінів. Природні пеніциліни (*бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін)* одержують мікробіологічним синтезом зі штамів *Penicillium notatum* і *Penicillium chrysogenum*.

Природні пеніциліни

Бензилпеніциліну натрієва (калієва) сіль

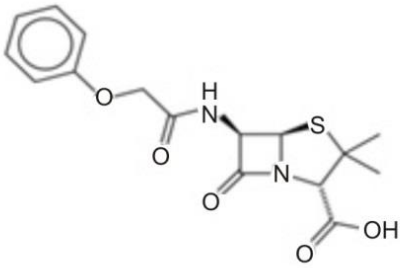
(Benzylpenicillinum natricum (kalium))



натрієва (калієва) сіль
6-фенілацетил-амінопеніцилановоїкислоти

Феноксиметилпеніцилін

(Phenoxymethylpenicillinum)



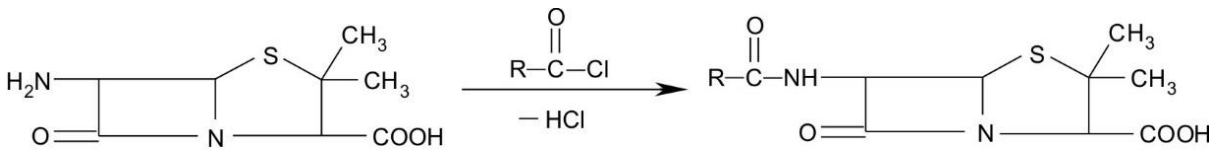
6-феноксіацетиламінопеніциланова кислота

Механізм дії антибіотиків групи пеніцилінів пов'язаний з пригніченням біосинтезу основного компонента клітинної стінки бактерій пептидоглікану. β-Лактамні антибіотики блокують зшивання пептидних ланцюгів під час біосинтезу нового пептидоглікану в клітинній стінці бактерій. Вони здатні блокувати цей процес, оскільки структура β-лактаму схожа на структуру компонента субодиниці пептидоглікану, який розпізнається ферментом зшивання транспептидази, також відомим як пеніцилінзв'язувальний білок. В оболонках клітини людини немає такої структури, тому пеніциліни не виявляють на них прямої токсичної дії.

Стійкість мікроорганізмів до антибіотиків пеніцилінового ряду пов'язана з продукуванням ними β-лактамаз (особливих ферментів), які руйнують β-лактамний цикл. Бензилпеніцилін руйнується під дією кислоти хлоридної шлункового соку, тому застосовується тільки парентерально. Феноксиметилпеніцилін є більш кислотостійким.

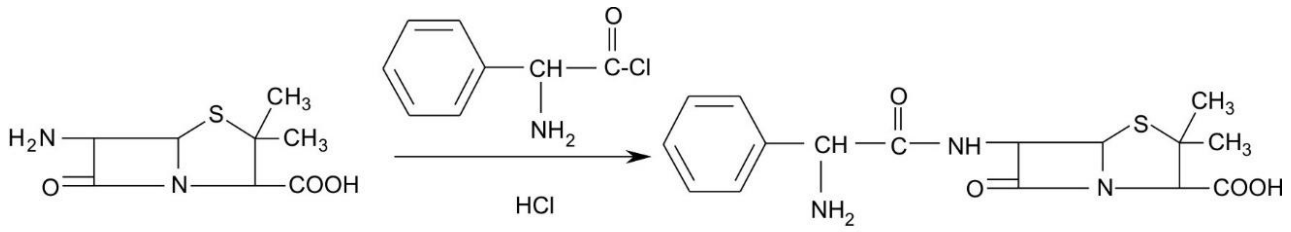
Для того щоб напівсинтетичні пеніциліни зберігали антибактеріальну активність, їх β-лактамне кільце має залишатися незмінним. Але модифікація аміногрупи шляхом ацилювання дозволила розробити широкий спектр напівсинтетичних β-лактамних препаратів з розширеним спектром активності.

Усі напівсинтетичні пеніциліни являють собою ацильні похідні 6-АПК. Як ацилювальні агенти в синтезі використовують хлорангідриди відповідних карбонових кислот:



6-амінопеніциланова кислота — ацильне похідне 6-АПК

Наприклад, синтез ампіциліну здійснюють прямим ацилюванням 6-АПК феніл-гліцину хлорид гідрохлоридом (хлорангідридом феніламінооцтової кислоти):



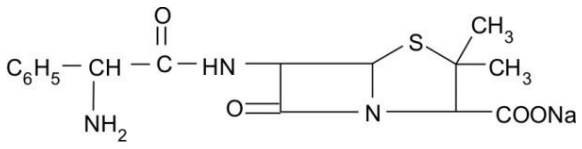
6-амінопеніциланова кислота — ампіцилін

Напівсинтетичні пеніциліни порівняно з природними мають низку переваг. Оксацилін і ампіцилін є більш кислотостійкими і можуть призначатися перорально.

Напівсинтетичні пеніциліни

Ампіциліну натрієва сіль

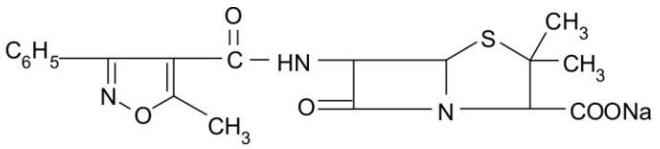
(Ampicillinum natricum)



натрієва сіль
6-(D-(-)-2-аміно-2-фенілацетил)-амінопеніциланової кислоти

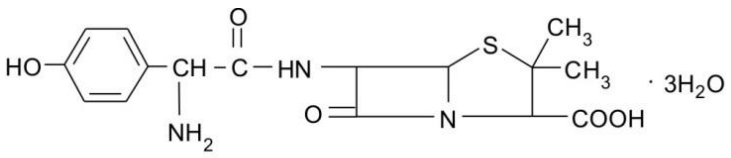
Оксациліну натрієва сіль

(Oxacillinum natricum)



натрієва сіль
6-(3-феніл-5-метил-4-ізоксазолілкарбоніл)-амінопеніциланової кислоти

Амоксициліну тригідрат *(Amoxicillinum trihydricum)*



тригідрат 6-(α-*n*-оксифенілгліцил)-амінопеніциланової кислоти

Широко застосовують у медицині також комбіновані препарати пеніцилінів, наприклад, ампіокс (ампіциліну та оксациліну натрієві солі).

Усі препарати пеніцилінів не мають прямої токсичності, але у деяких людей можуть викликати алергійні реакції. Алергія до препаратів пеніциліну зумовлена утворенням стійкого ковалентного зв'язку 6АПК та продуктів її гідролізу з білками крові і клітин організму і внаслідок цього утворенням антигена, на який в організмі людини утворюються антитіла. Алергенні властивості мають не лише молекули пеніцилінів, але й продукти їх деградації (6-амінопеніциланова кислота, пеніциленова кислота та ін.). Цим пояснюється необхідність внутрішньом'язового введення лише ex tempore приготованих розчинів бензилпеніцилінів (у процесі їх зберігання навіть короткий проміжок часу молекула частково руйнується з утворенням речовин, що мають сильніші алергенні властивості, ніж вихідна молекула). Як розчинники використовують воду для ін'єкцій, ізотонічний розчин натрію хлориду, 0,5 % розчин прокаїну або бензатину. Найчастіше алергійні реакції спостерігаються від використання прокаїнової солі пеніциліну, враховуючи, що сам прокаїн аналогічно пеніциліну може утворювати стійкі ковалентні зв'язки з білками й утворювати антиген. Розчини пеніцилінів у прокаїні стають каламутними внаслідок утворення погано розчинної прокаїнової солі, що не є перешкодою для внутрішньом'язового введення. Солі пеніциліну з органічними основами — прокаїном і бензатином (біцилін) повільно вивільняють пеніцилін в організмі, будучи своєрідним депо і забезпечуючи постійну високу концентрацію препарату.

Властивості. Природні та напівсинтетичні пеніциліни — білі кристалічні речовини, без запаху, гіркого смаку. Кислотні форми пеніцилінів (феноксиметилпеніцилін, ампіцилін) дуже мало розчинні у воді. Натрієві та калієві солі пеніцилінів легко розчинні у воді, розчинні в етанолі (натрієва сіль оксациліну важко розчинна в етанолі). Пеніциліни оптично активні сполуки, мають у структурі три асиметричні атоми карбону.

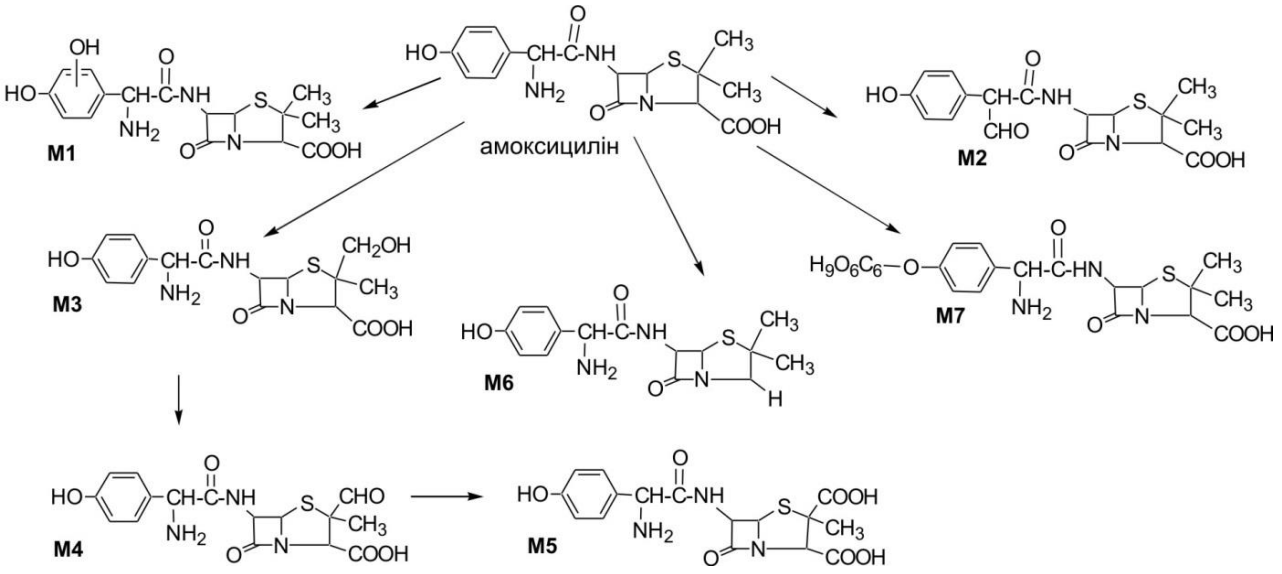
Водні або етанольні розчини пеніцилінів обертають площину поляризації поляризованого променя праворуч. У кислому та лужному середовищах β-лактамний цикл піддається руйнації.

Метаболізм. Бензилпеніциліни практично не метаболізуються в організмі; виводяться нирками в незміненому вигляді.

Ампіцилін має ширший спектр дії порівняно з іншими пеніцилінами, тому знаходить використання у разі змішаних інфекцій. Він швидко всмоктується, добре розподіляється в тканинах і рідинах організму, слабо проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, у разі менінгіту його концентрація в ліквор підвищується.

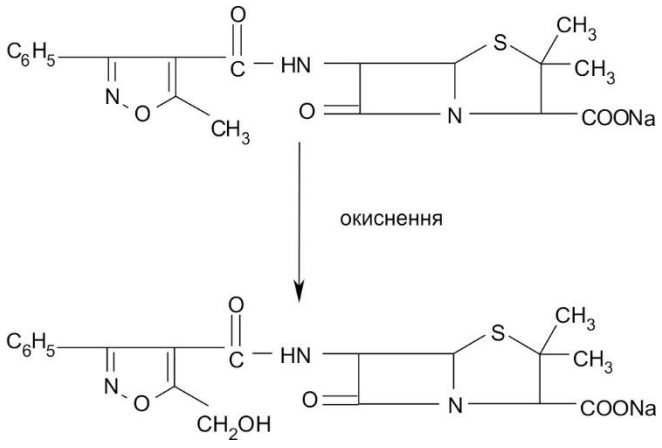
Перевагою ампіциліну є те, що він виділяється нирками та виводиться із жовчю в незміненому вигляді, що створює його високу концентрацію в них. Тому він є ефективним у лікуванні інфекцій сечових та жовчних шляхів.

Амоксицилін відрізняється від ампіциліну наявністю гідроксильної групи у фенільному радикалі, за рахунок присутності якої підвищується швидкість всмоктування препарату в ШКТ. Амоксицилін зв'язується з білками плазми крові близько 20 %, швидко проникає в більшість тканин і рідин організму; частково метаболізується мікросомами печінки з утворенням 7 неактивних метаболітів. 50–70 % препарату виводиться нирками у незміненому вигляді:



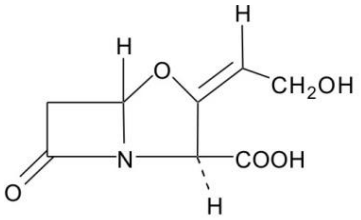
Основні напрямки метаболізму амоксициліну: М1-гідроксилювання, М2-окиснювальне деамінування, М3-М5-окиснення аліфатичного ланцюга, М6-декарбоксилювання, М7-глюкуронування.

З антибіотиків пеніцилінового ряду стійким до дії β-лактамаз є тільки оксацилін. Продуктом метаболізму оксациліну є 5-гідроксиметилпохідне, що має помірну антибактеріальну активність:

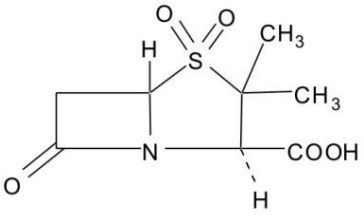


1.3. Інгібітори β-лактамаз

Інші пеніциліни зазвичай застосовують разом з інгібіторами β-лактамаз — клавулановою кислотою, сульбактамом. За хімічною структурою інгібітори β-лактамаз є аналогами пеніцилінів і також містять у структурі β-лактамне кільце:



клавуланова кислота



сульбактам

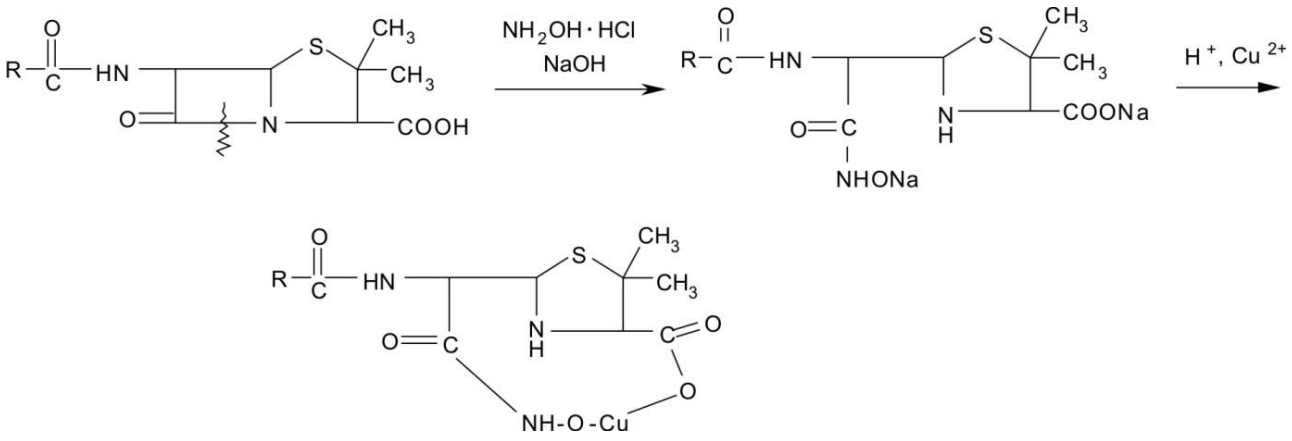
Клавуланова кислота є природним антибіотиком, виділеним зі *Streptomyces clavuligeris*; сульбактам — синтетичний лікарський засіб.

Дія інгібіторів β-лактамаз (*клавуланової кислоти, сульбактаму)* заснована на конкурентному інгібуванні, тобто β-лактамази мікроорганізмів передусім гідролізують не антибіотик, а препарат — інгібітор β-лактамази.

Ідентифікація:

1. Методи ІЧ-спектрофотометрії, ТШХ.

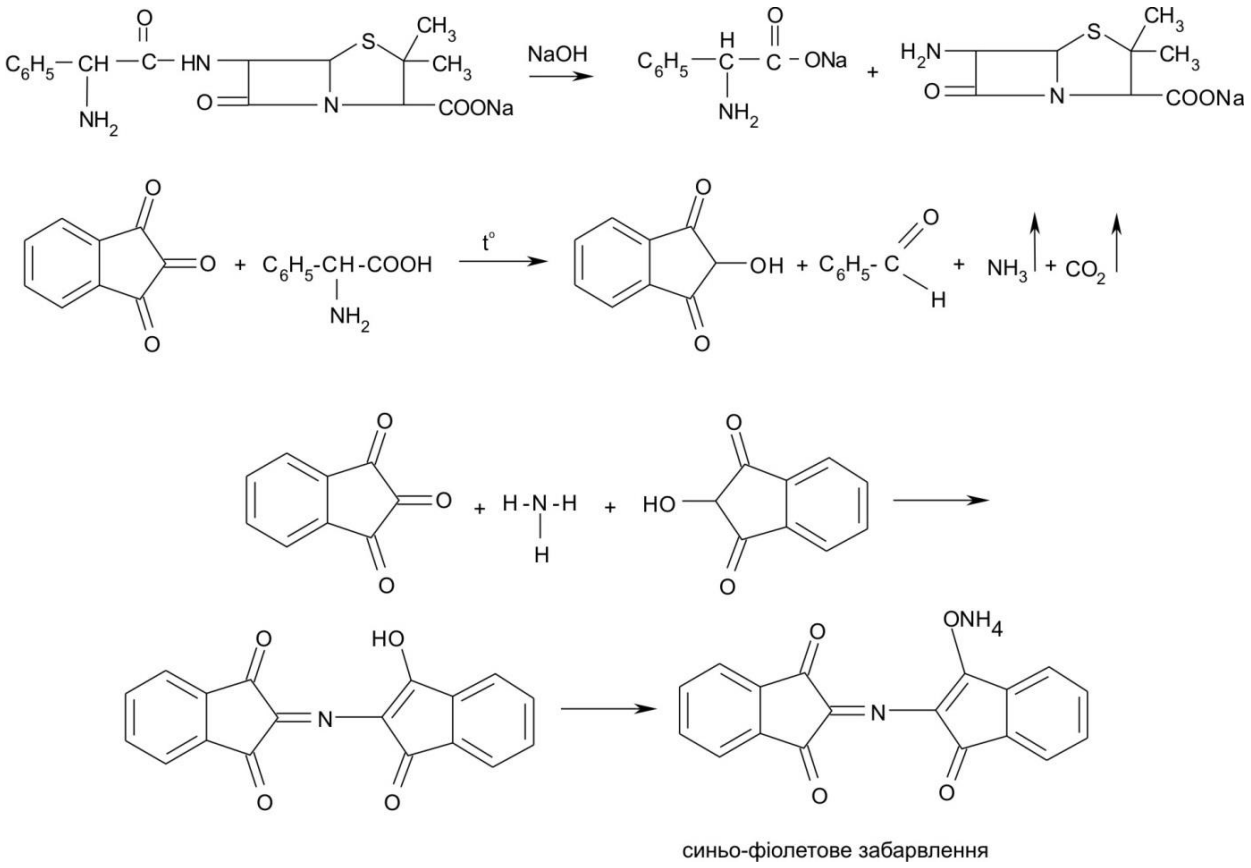
2. Реакція гідроксиламінолізу β-лактамного циклу пеніцилінів (утворення гідроксаматів купруму (II) (зеленого) або феруму (III) (червоного кольору):



3. Реакція з формальдегідом у присутності кислоти сульфатної концентрованої (реактивом Маркі). Пеніциліни утворюють продукти різного забарвлення під час нагрівання (бензилпеніциліни — червоно-коричневого кольору, амоксицилін — темно-жовтого).

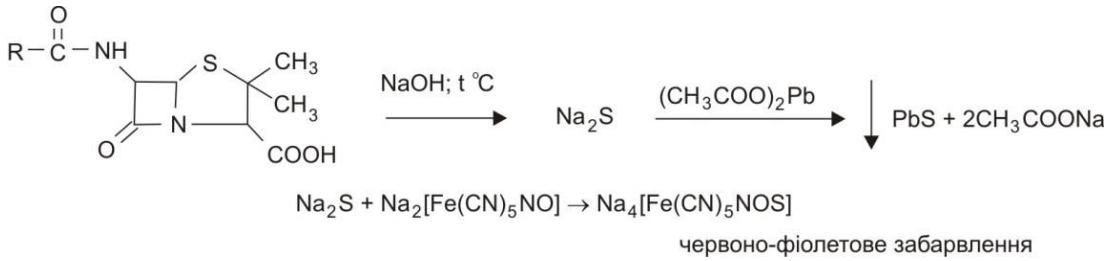
4. *Реакція конденсації з фенолами.* Пеніциліни у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюють з β-нафтолом, кислотою хромотроповою, резорцином, забарвлені продукти.

5. *Реакція на аліфатичну аміногрупу (ампіцилін і амоксицилін).* Під час нагрівання з розчином нінгідрину утворюється продукт, що має синьо-фіолетове забарвлення. На прикладі ампіциліну:



6. Реакції на катіони Na^+, K^+ після попередньої мінералізації, враховуючи, що солі пеніцилінів слабо дисоціюють у розчинах.

7. Визначення гетероциклічного Сульфуру після сплавлення з натрію гідроксидом.



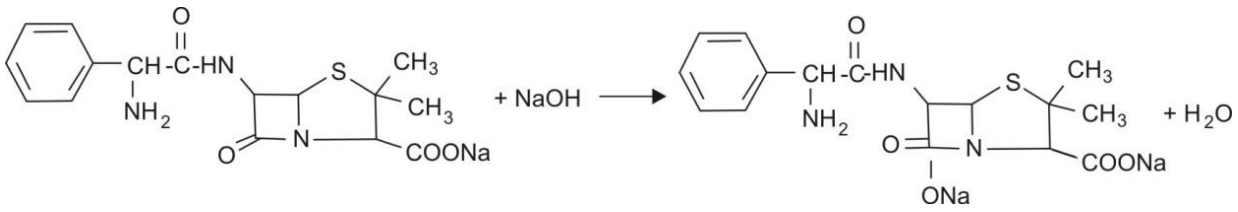
Кількісне визначення:

1. Йодометрія, зворотне титрування (бензилпеніциліни, феноксиметилпеніцилін).
2. Рідинна хроматографія (ампіцилін, амоксицилін, оксацилін).

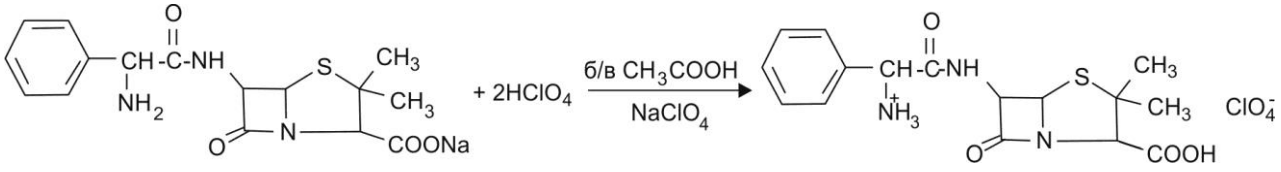
3. Алкаліметрія, зворотне титрування з контрольним дослідом (*ампіциліну та оксациліну натрієві солі*), індикатор — фенолфталеїн, s = 1.

На прикладі ампіциліну натрієвої солі:

$$HCl + NaOH \rightarrow NaCl + H_2O$$



4. Ацидиметрія у неводному середовищі (за залишком амінокислоти в ампіциліні натрію), титрування проводять з контрольним дослідом, індикатор — кристалічний фіолетовий, S = 1/2:



5. Спектрофотометричний метод (напівсинтетичні пеніциліни). Кількісний вміст обчислюється методом стандарту за формулою:

$$X\% = \frac{A_{досл.} \cdot m_{рсз} \cdot K_{розв.} \cdot 100}{A_{рсз} \cdot m_{нав.}},$$

де: $m_{рсз}$ — маса наважки для приготування розчину стандартного зразка; $K_{розв}$ — коефіцієнт розведення; $A_{рсз}$ — оптична густина розчину стандартного зразка.

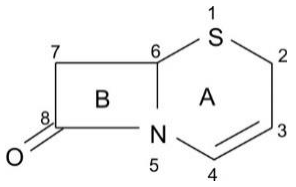
6. Вміст ампіциліну натрію можна визначити методом формольного титрування аналогічно іншим препаратам амінокислот.

Застосування та зберігання. Пеніциліни застосовують для лікування інфекційних уражень різних органів і тканин організму (органів дихання, ШКТ, сечостатевих органів, шкіри, м'яких тканин тощо).

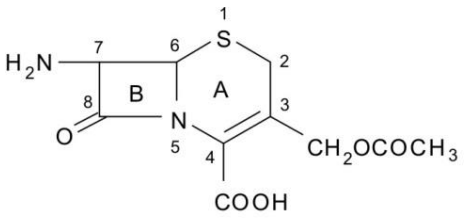
Випускають антибіотики групи пеніцилінів у вигляді капсул, таблеток, порошків для приготування ін'єкційних розчинів та суспензій для внутрішнього застосування. Гігроскопічність і чутливість до дії світла робить необхідним зберігання препаратів групи пеніцилінів у захищених від світла повітронепроникних контейнерах та в ретельно закупореній тарі за температури не вище 25 °С. Стабілізувальний ефект надають добавки фосфатних або цитратних буферів.

Цефалоспорини

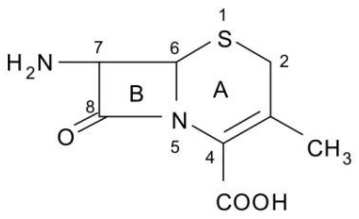
Цефалоспорини належать до антибіотиків гетероциклічної структури, в основі будови яких лежить конденсована система, що складається з дигідротіазинового (А) і β-лактамного (В) циклів:



Цефалоспорини є похідними 7-аміноцефалоспоранової кислоти (7-АЦК) і 7-аміно-дезацетоксицефалоспоранової кислоти (7-АДЦК):

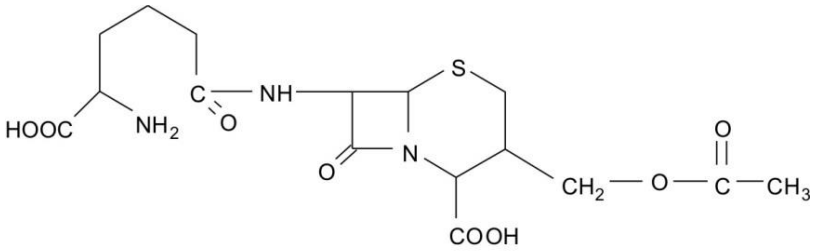


7-аміноцефалоспоранова кислота



7-амінодезацитоксицефалоспоранова кислота

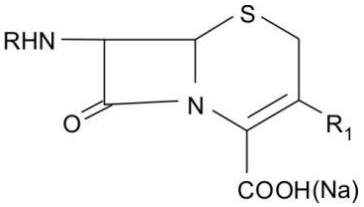
Природний антибіотик *цефалоспорин С* продукується грибами *Cephalosporium salmosynnematum*:



цефалоспорин С

Цефалоспорин С не знайшов застосування в медицині через низьку активність, але є основою для одержання напівсинтетичних цефалоспоринів.

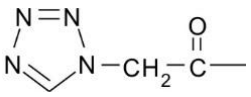
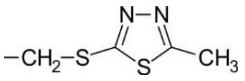
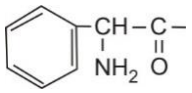
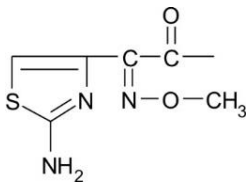
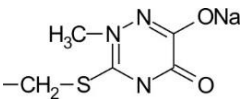
Загальна формула препаратів цефалоспоринового ряду:



Цефалоспорини резистентні по відношенню до β-лактамаз грампозитивних бактерій, але руйнуються хромосомними лактамазами грамнегативних мікроорганізмів. З метою підвищення їх стійкості, розширення спектра антимікробної дії, поліпшення фармакокінетичних показників створені напівсинтетичні похідні *цефалоспорину С* чотирьох поколінь.

Усі антибіотики групи цефалоспоринів діють бактерицидно та мають ширший спектр дії, ніж пеніциліни. Антибіотична активність цефалоспоринів обумовлюється як наявністю β-лактамного циклу, так і просторовою будовою молекули. Механізм їх дії аналогічний до дії пеніцилінів і пов'язаний з порушенням синтезу клітинної стінки бактерій. Сполуки цього ряду є незворотними інгібіторами транспептидаз. Хоча цефалоспорини і руйнуються β-лактамазами, однак вони більш стійкі до стафілококової пеніцилінази та кислот, а тому їх призначають для лікування пеніцилінстійких інфекцій. Можливість варіації двох замісників у цефалоспоринів порівняно з одним у пеніцилінів значно збільшує різноманітність арсеналу лікарських препаратів цефалоспоринового ряду. Особливістю цефалоспоринів є те, що препарати першого покоління більш активні по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів, а наступні покоління виявляють підвищену активність до грамнегативних мікроорганізмів за деякого зниження активності відносно грампозитивних бактерій.

Напівсинтетичні антибіотики групи цефалоспоринів

	R	**R_1**
Цефазоліну натрієва сіль *(Cephazolinum natricum)* *Кефзол (Kefzolum)*		
Цефалексину моногідрат *(Cefalexinum monohydratum)*		**- CH_3**
Цефтріаксону натрієва сіль *(Ceftriaxonum natricum)*		

Властивості. Антибіотики групи цефалоспоринів — білі або білі з жовтуватим відтінком порошки, деякі мають характерний запах, чутливі до дії світла. Цефалоспорини мало розчинні у воді й етанолі, вони є оптично активними речовинами. Хімічні властивості цефалоспоринів обумовлені наявністю карбоксильної групи, тому вони можуть утворювати солі, у вигляді яких деякі з них використовують в медичній практиці.

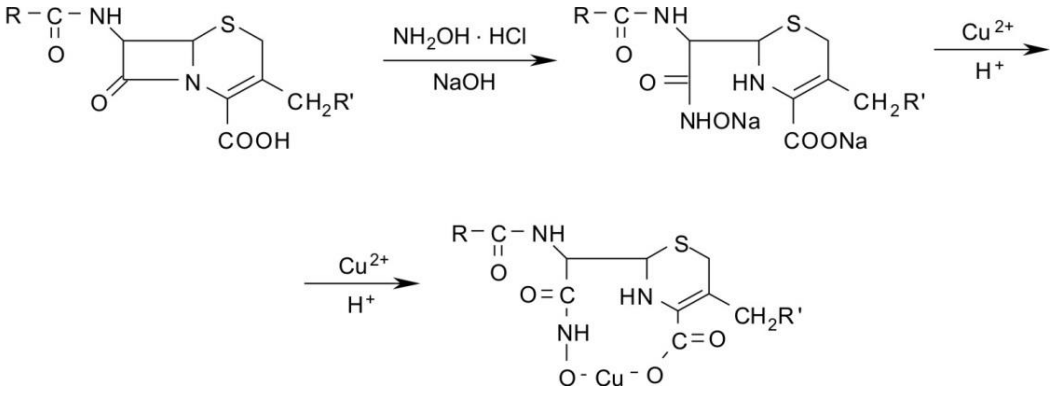
Метаболізм. Більшість цефалоспоринів в організмі не метаболізується.

Ідентифікація:

1. Методи ІЧ-спектрофотометрії, ТШХ.

2. *Цефалоспорини утворюють забарвлені продукти під час взаємодії з формальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою* (цефалексин — світло-жовте забарвлення, що переходить у темно-жовте; цефтриаксону натрієва сіль — зеленувато-жовте забарвлення, що переходить у жовте; цефотаксиму натрієва сіль — яскраво-жовте, яке переходить у коричневе).

3. *Утворення гідроксаматів купруму (II) або феруму (III).* Реакція обумовлена наявністю β-лактамного циклу.



4. *Утворення забарвлених розчинів із сумішшю розчинів сульфатної та нітратної кислот.* Цефалексин набуває жовтого забарвлення, цефазолін натрію — зеленувато-жовтого, цефтриаксону натрієва сіль — оливково-зеленого, яке переходить у червоно-коричневе.

5. Реакції на катіон натрію.

6. Цефалексин, завдяки присутності в його структурі залишку амінокислоти, можна ідентифікувати реакцією з розчином нінгідрину.

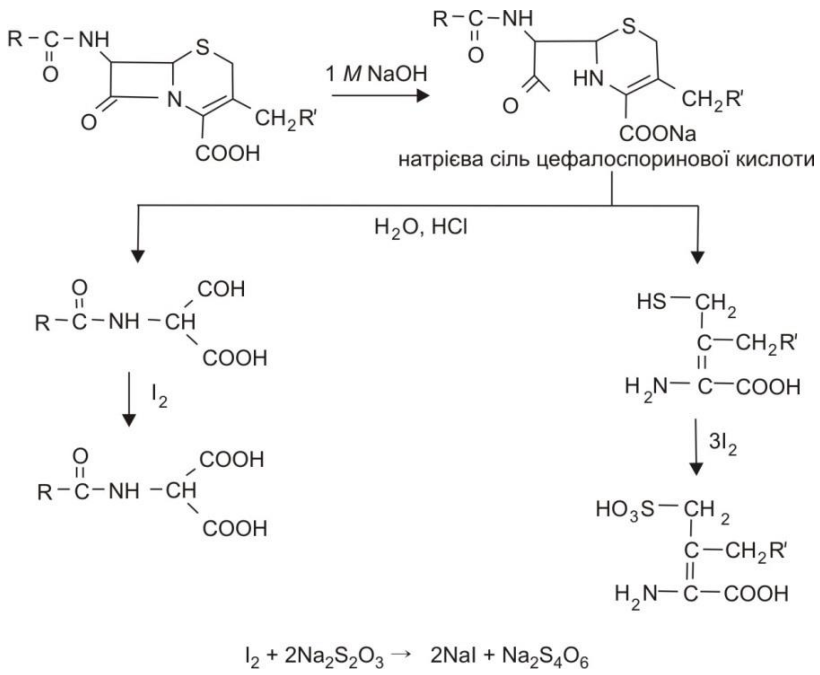
Кількісне визначення:

1. Рідинна хроматографія (ДФУ).

2. Мікробіологічний метод.

3. Спектрофотометрія.

4. Зворотна йодометрія**,** метод окремих наважок. Продукти інактивації цефалоспоринів (1 моль/л розчином натрію гідроксиду за кімнатної температури) окиснюються йодом у присутності ацетатного буфера з pH = 4,7; s = 1/4.



$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Застосування та зберігання. Цефалоспорини призначають у вигляді капсул, таблеток, порошків для приготування ін'єкційних розчинів та суспензій для внутрішнього застосування. Вони ефективні у лікуванні гострих і хронічних захворювань органів дихання, сечових шляхів, статевих органів, післяопераційних інфекцій.

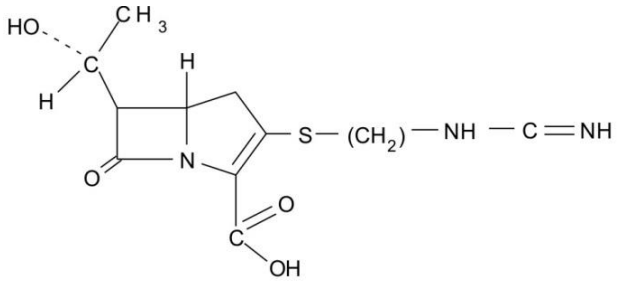
Антациди знижують всмоктування пероральних цефалоспоринів у ШКТ, тому необхідно витримувати інтервал між прийомами цих препаратів не менше 2 годин. Зберігають препарати групи цефалоспоринів у щільно закупорених контейнерах у захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С.

Карбапенеми та монобактами

Особливість структури молекул бактерицидних антибіотиків карбапенемів та монобактамів полягає в тому, що в їх основі лежить β-лактамний цикл, який, на відміну від пеніцилінів і цефалоспоринів, не з'єднаний з тіазолідиновим чи дигідротіазиновим кільцем. Механізм дії карбапенемів та монобактамів, аналогічно іншим β-лактамним антибіотикам, пов'язаний з тим, що вони здатні пригнічувати утворення пептидоглікану, який є основою клітинної стінки бактерій. Унаслідок порушення цілісності та структури клітинної оболонки відбувається загибель мікроорганізмів, чутливих до дії препаратів.

До групи карбапенемів належать іміпінем, тієнам, меропенем:

Іміпенем *(Imipenemum)*



(5R,6S)-6-[(1R)-1-гідроксіетил]-3-({2-[(імінометил)аміно]етил}тіо)-
7-оксо-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота

Порівняно з пеніцилінами та цефалоспоринами карбапенеми характеризуються ширшим спектром антибактеріальної дії; ефективні по відношенню до грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Молекулярна структура карбапенемів і монобактамів забезпечує їх відносно високу стійкість по відношенню до β-лактамаз. Карбапенеми та монобактами випускають лише у порошку для приготування ін'єкційного розчину та застосовують тільки парентерально.

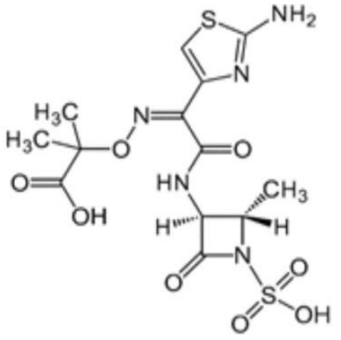
Вони добре розподіляються в організмі, створюючи терапевтичні концентрації у багатьох тканинах, виводяться переважно нирками у незміненому вигляді, тому в разі ниркової недостатності можливе значне уповільнення їх елімінації. У разі запалення оболонок мозку проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Іміпенем швидко інактивується в нирках ферментом дегідропептидазою, тому застосовується разом з інгібітором дигідропептидази циластатином (у співвідношенні 1:1). Циластатин не має власної антибактеріальної активності, але блокуючи дигідропептидазу, тим самим сприяє значному підвищенню концентрації іміпінему в сечі та крові. Тому комбінований препарат тієнам, що містить натрієві солі антибіотика іміпінему й інгібітора ниркової дигідропептидази циластатину, знайшов широке застосування в медицині.

Застосування та зберігання. Іміпенем і тієнам застосовують у вигляді порошків для приготування ін'єкційних розчинів як антибіотики глибокого резерву в разі тяжких інфекцій, викликаних множинними штамами мікроорганізмів, та змішаних інфекцій. Зберігають у прохолодному місці у щільно закупорених контейнерах.

До групи монобактамів належить азтреонам (азактам), який виділено з культури *Chromobacterium violaceum*.

Азтреонам *(Aztreonamum)*



[2S-[2α,3β(Z)]]-2-[[[1-(2-аміно-4-тіазоліл)-2-[(2-метил-4-оксо-1-сульфо-3-азетидінил)аміно]-2-оксоетиліден]аміно]окси]-2-метилпропанова кислота

Азтреонам — природний антибіотик групи монобактамів, має виражену бактерицидну дію та вибірковий спектр дії проти аеробних грамнегативних бактерій.

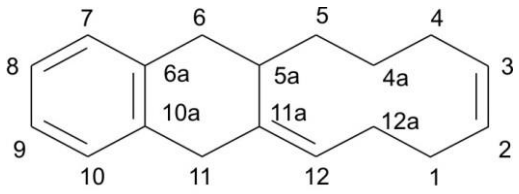
Застосування. Володіє вузьким спектром дії, активний переважно щодо деяких штамів аеробних грамнегативних бактерій.

1.4. Антибіотики аліциклічної структури

До антибіотиків аліциклічної структури належать *тетрацикліни.* Тетрацикліни виявляють бактеріостатичну дію, в основі механізму якої лежить пригнічення біосинтезу білка мікробної клітини на рівні рибосом.

Добувають антибіотики тетрациклінового ряду зі штамів продуцентів *Streptomyces rimosus* і *Streptomyces aureofaciens.*

Назва тетрациклінів походить від частково гідрованого ядра тетрацену (нафтацену), яке лежить в основі хімічної будови всіх тетрациклінів.



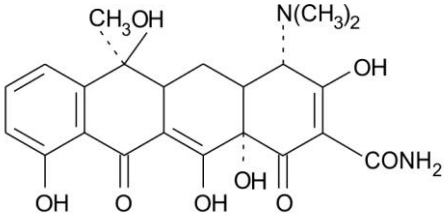
частково гідроване ядро тетрацену

У медичній практиці використовують природні тетрацикліни та їх напівсинтетичні аналоги. Природними антибіотиками є тетрациклін і окситетрациклін; до напівсинтетичних належать доксициклін, метациклін.

Природні тетрацикліни

Тетрацикліну гідрохлорид

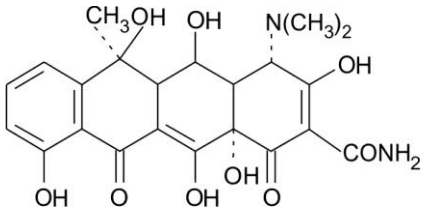
(Tetracyclini hydrochloridum)



4-диметиламіно-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідро-3,6,10,12,12a-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксамід

Окситетрациклін

(Oxytetracyclinum)



4-диметиламіно-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідро-3,5,6,10,12,12a-гексагідрокси-6-метил-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксамід

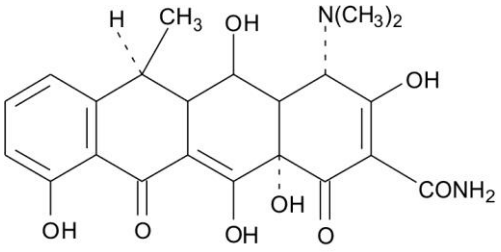
Одним з недоліків природних тетрациклінів є порівняно висока токсичність. Тому в результаті модифікації структури окситетрацикліну в положенні 6 були створені напівсинтетичні аналоги природних тетрациклінів — 6-дезокситетрацикліни. Шляхом дезоксилювання окситетрацикліну був створений доксициклін (6-дезокси-5-окситетрациклін), а подальша заміна метильної групи на метиленову дала змогу отримати метациклін (6-дезокси-6-деметил-6-метилен-5-окситетрациклін).

Напівсинтетичні тетрацикліни

Доксицикліну гідрохлорид

(Doxycyclini hydrochloridum)

Вібраміцин (Vibramycin)

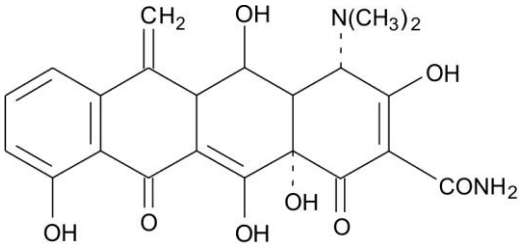


4-диметиламіно-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідро-3,5,10,12,12a-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксамід

Метацикліну гідрохлорид

(Methacyclini hydrochloridum)

Рондоміцин (Rondomycin)



4-диметиламіно-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідро-3,5,10,12,12a-пентагідрокси-6-метилен-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксамід

Напівсинтетичні тетрацикліни внаслідок кращої розчинності швидше всмоктуються, довше знаходяться в крові (до 24 год), а також менше токсичні.

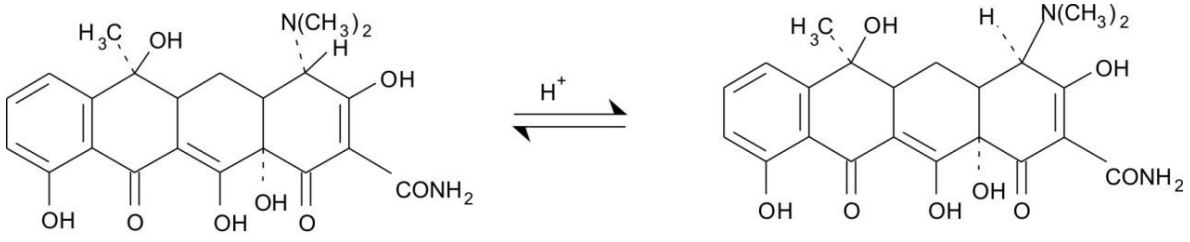
Властивості. За фізичними властивостями тетрацикліни — кристалічні речовини жовтого або світло-жовтого кольору, без запаху, гіркі на смак.

Тетрацикліни — основи мало розчинні, а солі — розчинні у воді. Водні розчини солей субстанцій тетрациклінового ряду поступово каламутніють внаслідок випадіння основ. Тетрацикліни важко розчинні в етанолі, легко розчинні в розведених мінеральних кислотах і розчинах лугів за рахунок амфотерних властивостей. У водних розчинах тетрацикліни існують зазвичай у вигляді цвіттер-іонів.

Основні властивості тетрациклінів зумовлені наявністю диметиламіногрупи в положенні 4, а кислотні — наявністю фенольного гідроксилу в положенні 10 і енольних гідроксилів — в положеннях 3 і 12α. Найбільшу кислотність має гідроксильна група вположенні 3 (pKa = 3,3).

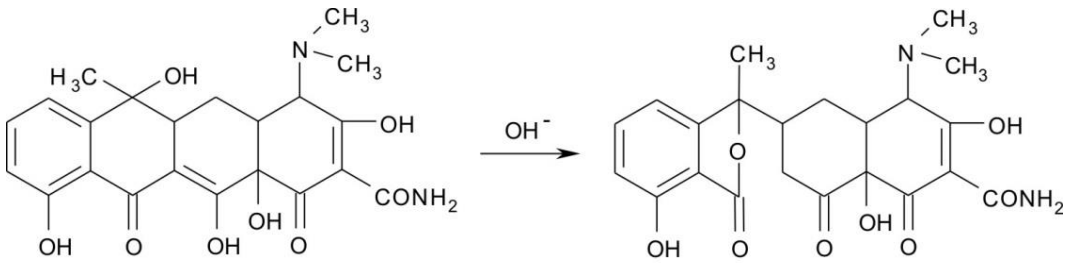
Тетрацикліни — оптично активні сполуки, розчини яких в кислоті хлоридній обертають площину поляризованого променя ліворуч.

Важливим фактором прояву антибактеріальних властивостей тетрациклінів є α-стереорієнтація диметиламіногрупи в положенні С-4 молекули. За певних значень pH тетрацикліни можуть піддаватися ізомеризації, яка пов'язана зі зміною конфігурації асиметричного центру в атомі С-4. У кислих розчинах внаслідок зміни конфігурації асиметричного центру при атомі С-4 спостерігається явище епімеризації з утворенням малоактивного 4-епітетрацикліну:



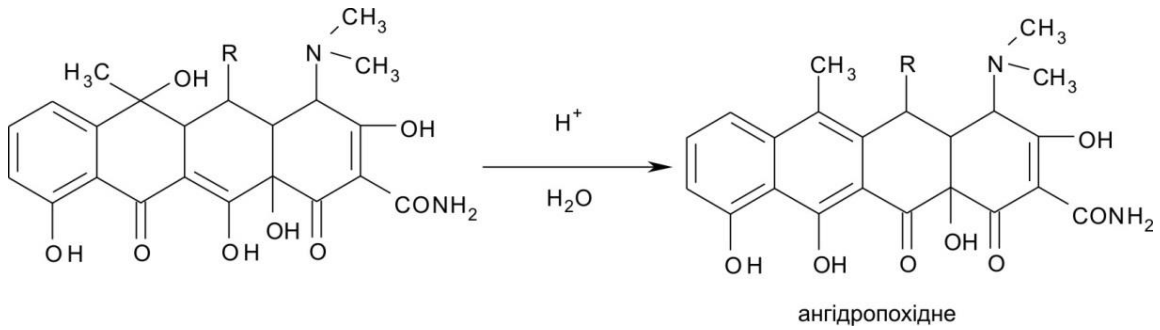
тетрациклін 4-епітетрациклін

У лужному середовищі тетрациклін інактивується шляхом утворення неактивного похідного — ізотетрацикліну:



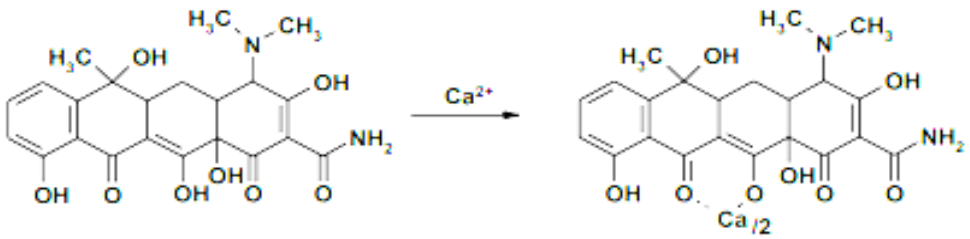
тетрациклін ізотетрациклін

Природні тетрациклінові антибіотики, які містять ОН-групу в положенні С-6 (тетрациклін, окситетрациклін), легко дегідратуються у слабокислому середовищі, перетворюючись на неактивні ангідропохідні:



Це явище спостерігається не тільки в розчинах, але й у разі тривалого зберігання тетрациклінів у неналежних умовах. Ангідротетрацикліни мають більш виражені нефротоксичні властивості, тому найбільш безпечними у використанні є напівсинтетичні препарати, які не здатні до дегідратації (метациклін, доксициклін).

Тетрацикліни не руйнуються під дією хлористоводневої кислоти шлунка і кишкової флори, однак у присутності дво- і тривалентних металів, з якими утворюються хелатні комплекси, різко знижується активність препаратів, зменшується їх всмоктуваність і, як наслідок, різко знижується активність.



Утворені комплексні сполуки можуть накопичуватися у вигляді солей у печінці, селезінці, кістках та емалі зубів під час тривалого їх використання. Тому тетрацикліни не рекомендують застосовувати одночасно з антацидами, препаратами феруму, кальцію, магнію, вісмуту. Під час прийому тетрациклінів не слід вживати також молочних продуктів.

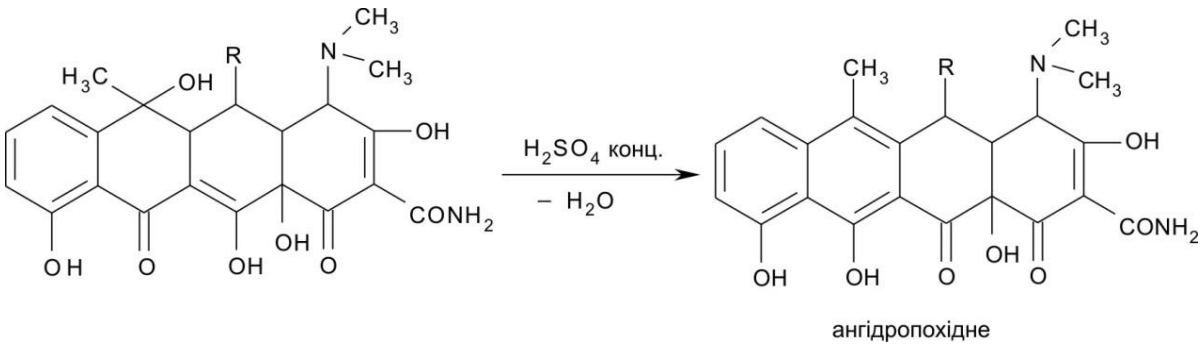
Метаболізм. В організмі тетрацикліни всмоктуються частково, проникають в органи, тканини й рідини. Виділяються в основному в незміненому стані із сечею і жовчю; доксициклін частково біотрансформується у печінці. Напівсинтетичні тетрацикліни є менш токсичними завдяки швидкому всмоктуванню і виведенню з організму.

Ідентифікація.

1. Методи УФ-спектрофотометрії, ТШХ.

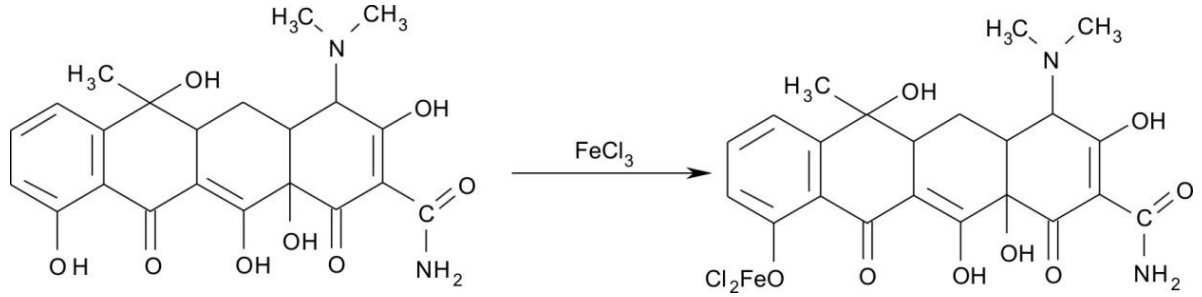
2. Визначення питомого оптичного обертання.

3. *Реакції дегідратації.* Тетрациклінові похідні, що містять ОН-групу в положенні 6 (тетрациклін і окситетрациклін), в присутності кислоти сульфатної концентрованої дегідратуються, перетворюючись на забарвлені неактивні ангідропохідні (тетрациклін — фіолетового кольору, окситетрациклін — червоного, що переходить у жовтий у разі додавання води).

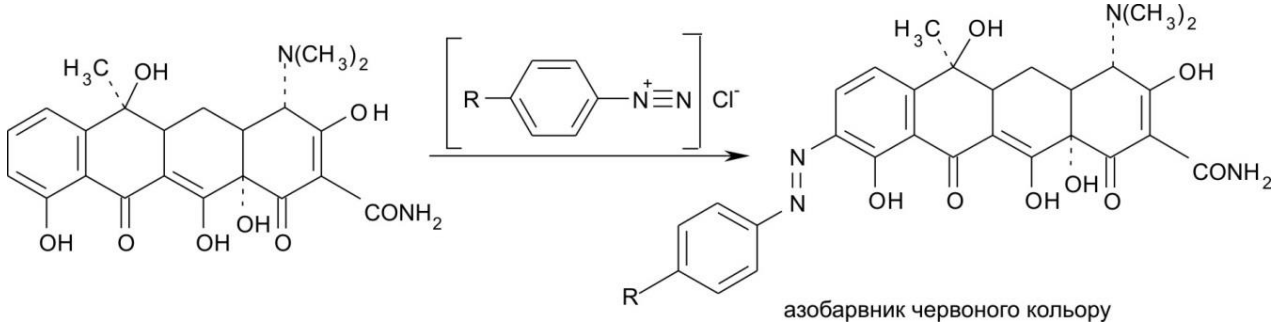


4. *Наявність фенольного гідроксилу в положенні С-10* зумовлює:

— і*дентифікацію тетрациклінів з використанням розчинів солей важких металів.* Розчин феруму (III) хлориду забарвлює етанольні розчини препаратів у коричневий або червоно-коричневий колір:



— *реакцію утворення азобарвника:*



5. Водні розчини тетрациклінів за певних умов утворюють продукти, здатні до флуоресценції.

6. Хлороводневі солі тетрациклінів дають позитивну реакцію на хлорид-іони.

В експрес-аналізі лікарських засобів тетрациклінового ряду застосовують кольорові реакції з нітропрусидом натрію, *п*-диметил-амінобензальдегідом, лужним розчином калію тетрайодомеркурату. Ці реакції обумовлені здатністю тетрациклінів до комплексоутворення та окиснення за рахунок фенольного гідроксилу.

Кількісне визначення антибіотиків тетрациклінового ряду:

1. УФ-спектрофотометрія, фотоколориметрія і флуориметрія.

2. Біологічний метод дифузії в агар.

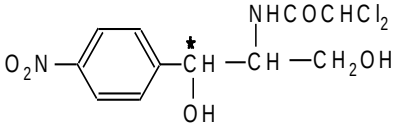
Застосування та зберігання. Лікарські засоби тетрациклінового ряду застосовують переважно як пероральні засоби в терапії пневмоній різної етіології, інфекцій верхніх дихальних шляхів, кишковика, сечостатевої системи, а також в офтальмології. Випускають у вигляді капсул, таблеток, мазей. Зберігають у сухих контейнерах, захищених від дії світла та впливу вологи, за кімнатної температури. У разі неправильного зберігання антибіотиків групи тетрацикліну може спостерігатися зміна кольору — потемніння унаслідок утворення домішок 4-епітетрацикліну, ангідротетрацикліну і 4-епіангідро-тетрацикліну. Ангідротетрацикліни мають більш глибокий (порівняно з вихідними сполуками) колір і більш виражені нефротоксичні властивості.

1.5. Антибіотики ароматичної структури

Основний представник антибіотиків ароматичної структури — *хлорамфенікол* був виділений з культури *Streptomyces venezuelae.*

Хлорамфенікол *(Chloramphenicolum)*

Левоміцетин (Laevomycetinum)

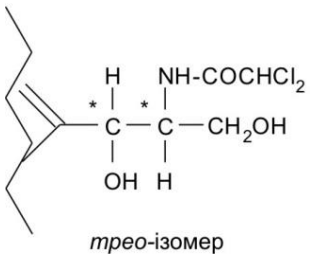


2,2-дихлор-N-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-2-(4-нітрофеніл)етил]ацетамід
D-(–)-*трео*-1-*п*-нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-1,3

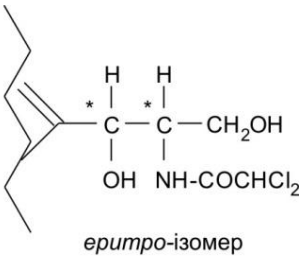
Хлорамфенікол (левоміцетин) діє бактеріостатично, вибірково пригнічуючи синтез білків на рибосомах бактерій, але у високих концентраціях здатний порушувати синтез протеїдів організму людини.

Суттєвим для прояву антимікробної дії, окрім пропандіольного фрагмента, є наявність нітрогрупи в пара-положенні фенільного кільця та незаміщених гідроксильних груп в боковому ланцюзі.

Молекула хлорамфеніколу має 2 асиметричні атоми Карбону, тому можливе існування 4 просторових ізомерів: D- і L-*трео*-, D- і L-*еритро*-ізомери. *Трео*- й *еритро*-ізомери відрізняються просторовим розташуванням функціональних груп.



трео-ізомер

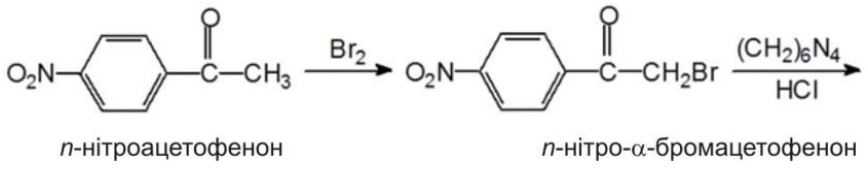


еритро-ізомер

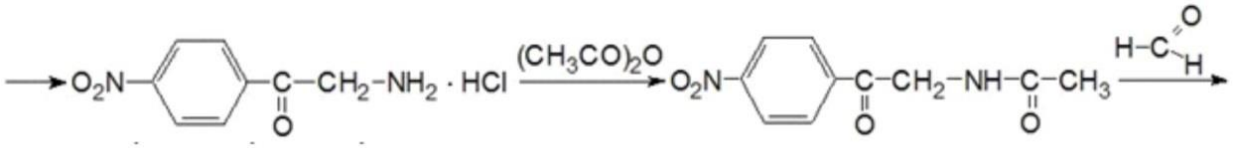
У медицині використовується D(–)*трео*-ізомер хлорамфеніколу, а також суміш D(–) і L(+) *трео*-ізомерів під назвою *синтоміцин* (виявляє 50 % фізіологічної активності хлорамфеніколу). *Еритро*-форми хлорамфеніколу токсичні, тому в медицині не використовуються.

Доволі проста хімічна структура хлорамфеніколу дозволила швидко синтезувати його в промислових масштабах. Наразі хлорамфенікол одержують синтетично, виділяючи на відповідних етапах синтезу необхідні ізомери.

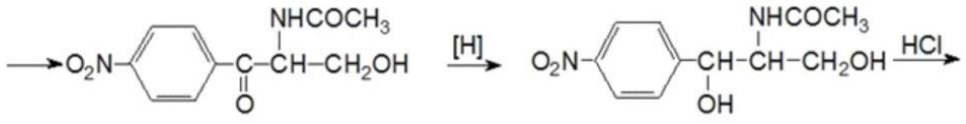
Вихідною сполукою у синтезі речовини є *п*-нітроацетофенон:



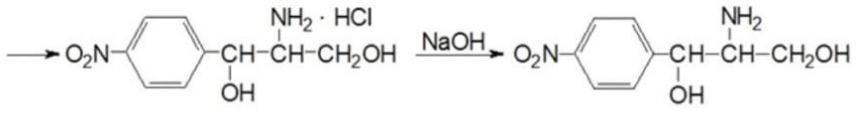
п-нітроацетофенон — *п*-нітро-α-бромацетофенон



п-нітро-α-аміноацетофенону гідрохлорид — *п*-нітро-α-ацетиламіноацетофенон



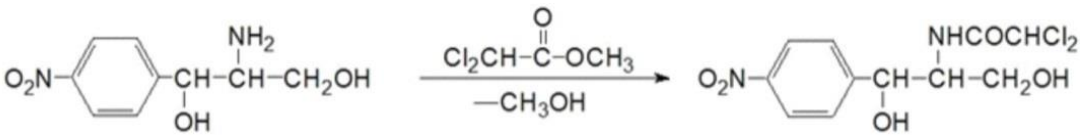
п-нітро-α-ацетиламіно-β-оксипропіофенон — *D,L-трео*-1-*п*-нітрофеніл-2-ацетиламінопропандіол-1,3



D,L-трео-1-*п*-нітрофеніл-2-амінопропандіолу-1,3-гідрохлорид

D,L-трео-1-*п*-нітрофеніл-2-амінопропандіол-1,3

Отриману на останній стадії основу хлорамфеніколу розділяють на оптичні антиподи кристалізацією з водного розчину або з використанням D-винної кислоти. Виділений D-трео-ізомер ацилюють метиловим естером дихлорооцтової кислоти та отримують хлорамфенікол.

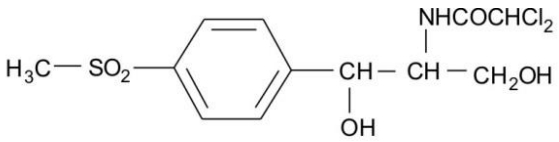


D-(-)-трео-1-*п*-нітрофеніл-2-амінопропандіол-1,3

левоміцетин

Антимікробні властивості хлорамфеніколу пов'язані зі здатністю нітрогрупи бути акцептором електронів, тому вони зберігаються у разі заміни нітрогрупи на інші сильні електроноакцептори — метилтіо-, азидо- або метилсульфоніл-групи. Метилсульфонільне похідне хлорамфеніколу застосовується в деяких країнах під назвою тіамфенікол:

Тіамфенікол *(Thiamphenicolum)*



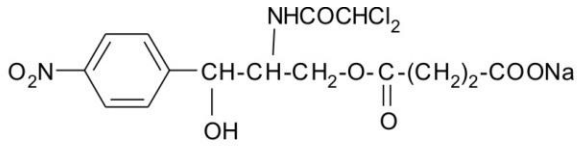
2,2-дихлор-N-{(1R,2R)-2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]етил}ацетамід

Препарат застосовують тільки внутрішньом'язово або місцево (промивання пазух, аерозольні інгаляції, закапування у вуха і ніс).

Хлорамфенікол не розчинний у воді, що обмежує його застосування в ін'єкційній формі. Це обмеження стало передумовою створення розчинного у воді етеру хлорамфеніколу з бурштиновою кислотою, що дозволило використовувати його в лікарських формах для ін'єкцій. Хлорамфеніколу сукцинат є проліками і в результаті метаболізму утворює в організмі хлорамфенікол.

Хлорамфеніколу сукцинат розчинний

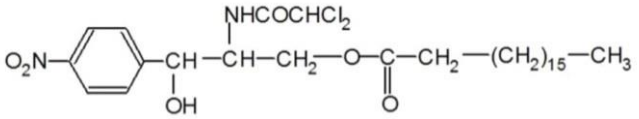
(Chloramphenicoli succinas solubile)



D-(–)-*трео*-1-*п*-нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-1,3–3-сукцинат натрію

Гіркий смак хлорамфеніколу не дозволяє використовувати його у дитячих лікарських формах. Але його вдалося замаскувати, синтезувавши хлорамфеніколу стеарат (у США та низці країн Європи з цією метою використовують хлорамфеніколу пальмітат). Хлорамфеніколу стеарат та пальмітат застосовують переважно у дитячий практиці. Під час перорального прийому вони повільно гідролізуються в 12-палій кишці під дією ліпаз, вивільнюючи вільний хлорамфенікол. Враховуючи, що хлорамфеніколу стеарат всмоктується повільніше і містить тільки 55 % хлорамфеніколу, його дозування, відповідно, збільшують у два рази. Тобто зазначені естери є проліками хлорамфеніколу, які в організмі виявляють аналогічний фармакологічний ефект.

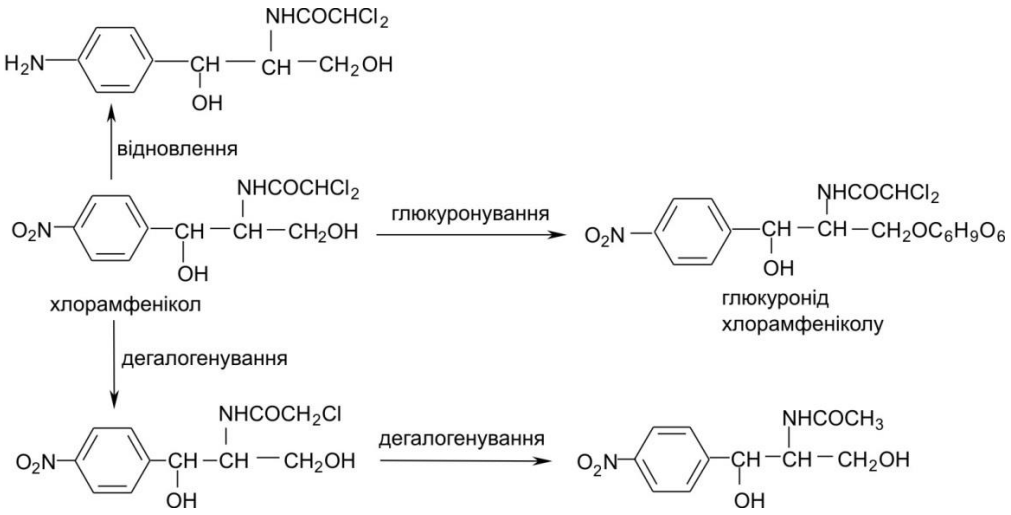
Хлорамфеніколу стеарат *(Chloramphenicoli stearas)*



D-(–)-*трео*-1-*п*-нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-1,3–3-стеарат

Властивості. Хлорамфенікол і хлорамфеніколу стеарат — білі з жовтуватим або жовтувато-зеленим відтінком речовини без запаху, не розчинні у воді; хлорамфенікол легко розчинний, стеарат — мало розчинний в етанолі. Хлорамфеніколу сукцинат розчинний — біла або біла з ледь жовтуватим відтінком пориста гігроскопічна маса зі слабким специфічним запахом, дуже легко розчинна у воді, мало розчинна в етанолі.

Метаболізм. Хлорамфенікол повністю всмоктується в кишковику. Метаболіти хлорамфеніколу неактивні. Основний метаболіт — кон'югат з глюкуроновою кислотою, у менших кількостях утворюються продукти дегалогенування та відновлення нітрогрупи до аміногрупи.



Резистентність по відношенню до хлорамфеніколу пов'язана з тим, що мікроорганізмами виробляється хлорамфеніколтрансацетилаза — специфічний фермент, який ацетилює хлорамфенікол за участю ацетил-КоА з утворенням неактивного ацетилпохідного:

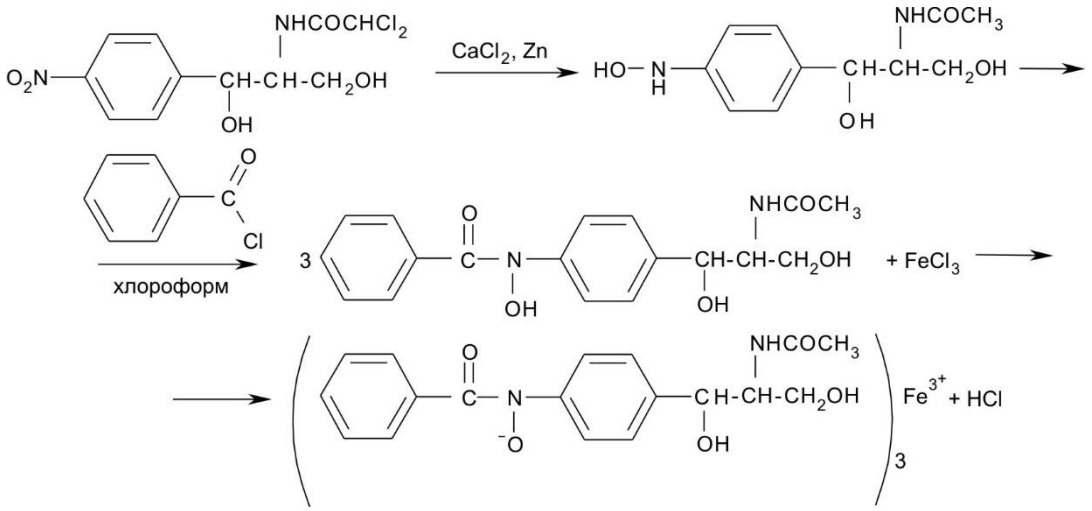


Ідентифікація:

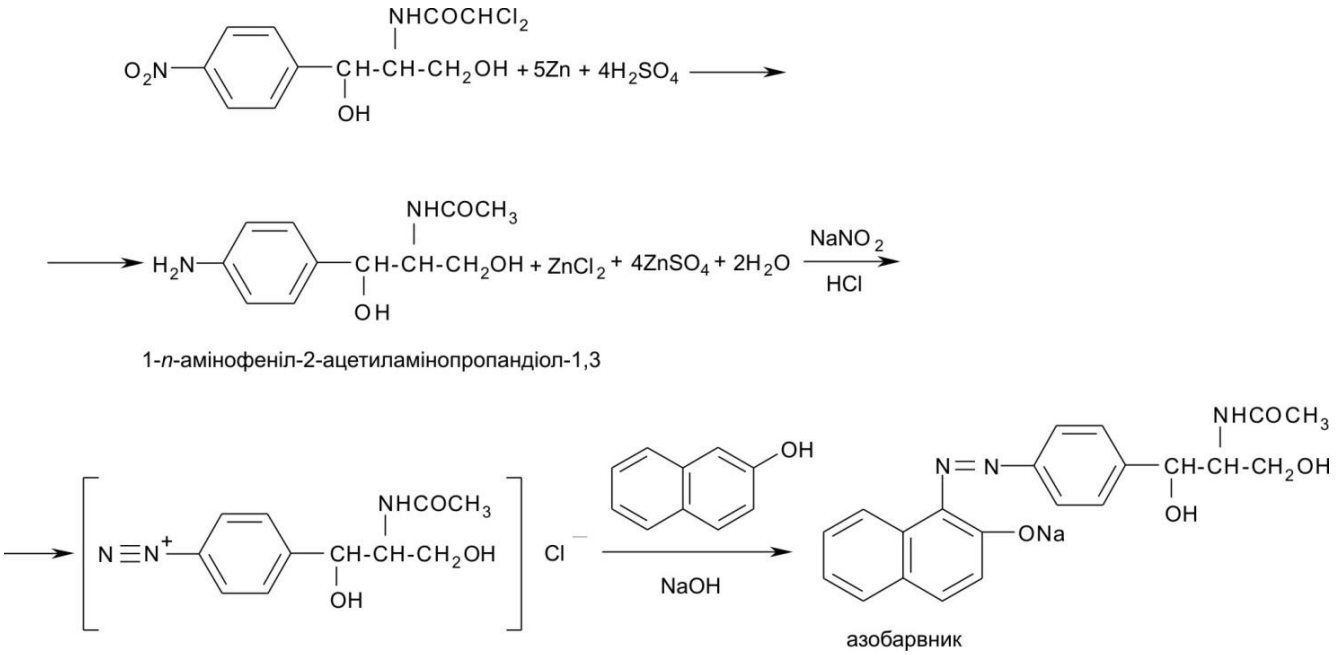
1. Методи ІЧ-спектрофотометрії, ТШХ, визначення температури плавлення.

2. Реакції *відновлення:*

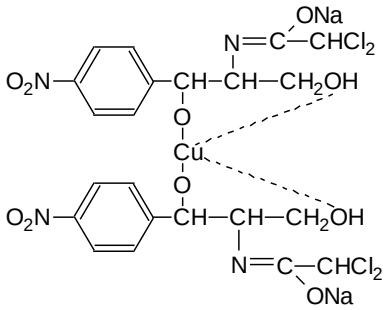
— у разі взаємодії хлорамфеніколу з цинковим порошком у присутності кальцію хлориду в етанольному середовищі утворюється гідроксиламінопохідне. У разі подальшого додавання бензоїлхлориду, розчину феруму(III) хлориду та хлороформу водний шар забарвлюється у фіолетово-червоний або пурпуровий колір внаслідок утворення феруму(III) гідроксамату:



— *реакція діазотування після відновлення нітрогрупи до аміногрупи:* нітрогрупа в молекулі хлорамфеніколу в присутності кислоти сульфатної відновлюється цинковим порошком до первинної аміногрупи, яку виявляють реакцією утворення азобарвника червоного кольору:

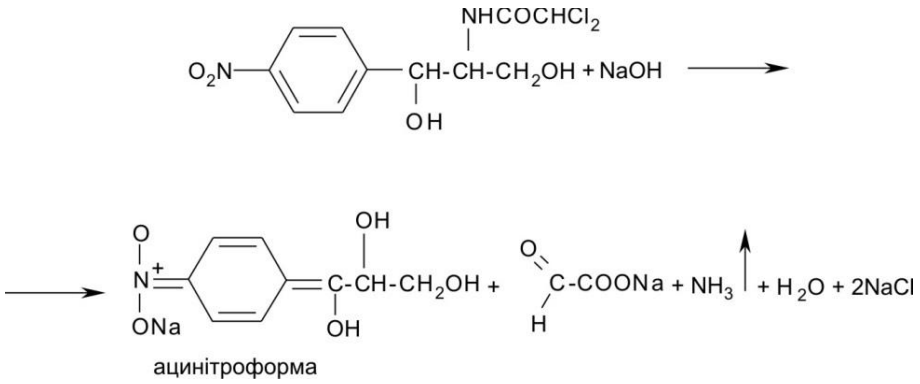


3. *Реакція з купруму (II) сульфатом.* За рахунок наявності в молекулі спиртового гідроксилу та вторинної аліфатичної аміногрупи хлорамфенікол може утворювати забарвлені комплексні сполуки із солями важких металів. У разі взаємодії хлорамфеніколу з купруму (II) сульфатом у лужному середовищі в присутності *н*-бутанолу бутанольний шар забарвлюється в синьо-фіолетовий колір за рахунок утворення комплексної солі:



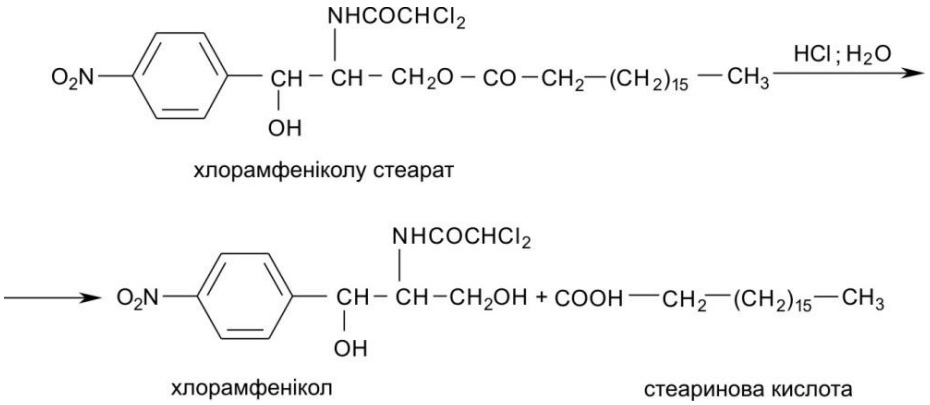
4. Реакції *гідролітичного розщеплення*: — нагрівання хлорамфеніколу з розчином натрію гідроксиду приводить до відщеплення дихлорацетамідного фрагменту молекули. За рахунок утворення ацинітроформи спочатку виникає жовте забарвлення,

що переходить у червоно-оранжеве; під час подальшого нагрівання виділяється цегляно-червоний осад та з'являється запах аміаку:



Реакційну суміш фільтрують, у фільтраті визначають хлориди:

— хлорамфеніколу стеарат під час нагрівання з кислотою хлоридною концентрованою гідролізується з утворенням кислоти стеаринової, яка спливає на поверхню у вигляді олійчастих крапель, що застигають під час охолодження:



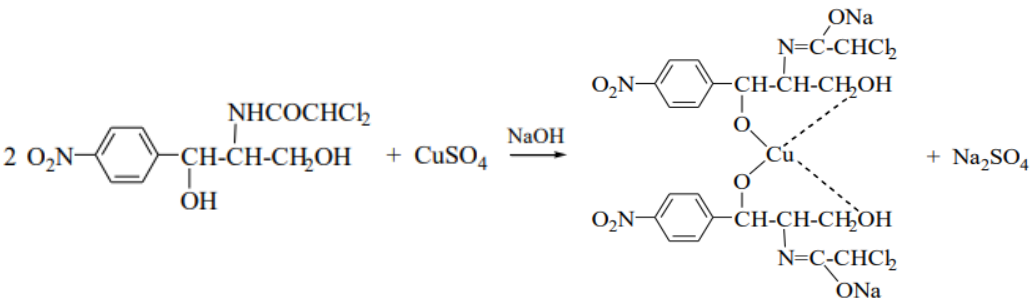
— хлорамфеніколу сукцинат розчинний, як натрієва сіль, дає позитивну реакцію на катіон натрію.

Кількісне визначення:

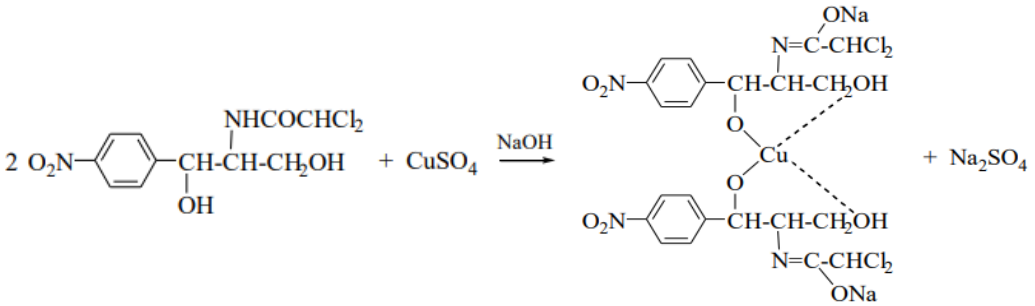
1. УФ-спектрофотометрія (за питомим показником поглинання). Кількісний вміст обчислюють за формулою:

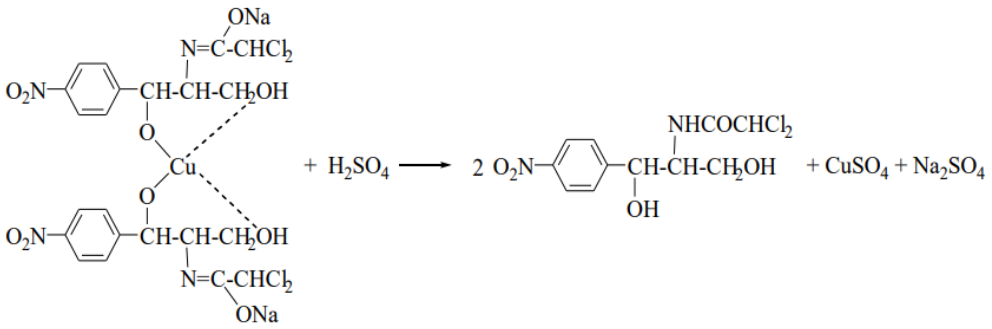
$$c,\% = \frac{A_x \cdot K_{розв.}}{A^{1\,\%}_{1\,см} \cdot m_{нав.}}.$$

2. Метод куприметрії. Пряме титрування розчином купруму (II) сульфату в лужному середовищі. Індикатор — мурексид. Титрують від фіолетового до коричнево-червоного забарвлення. S = 2.



3. Метод куприйодометрії. Пряме титрування за замісником. До розчину хлорамфеніколу в лужному середовищі додають надлишок розчину купруму (II) сульфату — утворюється розчинна комплексна сіль. Надлишок $CuSO_4$ дає осад гідроксиду міді (II), який відфільтровують, а у фільтраті розчинний комплекс руйнують під дією H_2SO_4 з виділенням еквівалентної кількості $CuSO_4$, яку визначають йодометрично. Індикатор — крохмаль. S = 2.

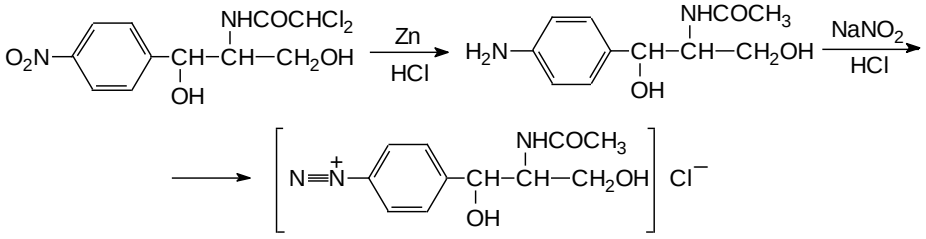




$$2CuSO_4 + 4KJ \rightarrow Cu_2J_2 \downarrow + J_2 + 2K_2SO_4$$

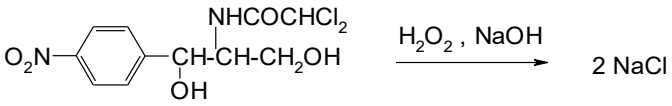
$$J_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaJ + Na_2S_4O_6$$

4. Метод нітритометрії після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи цинковим пилом у кислому середовищі. Каталізатор — калію бромід. Утворюється безбарвна сіль діазонію. Індикатор зовнішній — йодкрохмальний папір. Титрують розчином натрію нітриту до появи синьої плями на йодкрохмальному папері. S = 1.



$$2KJO_3 + 5NaNO_2 + 2HCl \longrightarrow J_2 + 5NaNO_3 + 2KCl + H_2O$$

5. Метод аргентометрії після попередньої мінералізації (нагрівання з розчином водню пероксиду в лужному середовищі).



Метод Фольгарда, зворотне титрування. Індикатор — заліза (III) амонію сульфат. S = 1/2.

$$2NaCl + 2AgNO_3 \text{ надл.} \rightarrow 2AgCl\downarrow + 2NaNO_3$$
$$AgNO_3 + NH_4SCN \rightarrow AgSCN\downarrow + NH_4NO_3$$
$$3NH_4SCN + Fe(NH_4)(SO_4)_2 \rightarrow Fe(SCN)_3 + 2(NH_4)_2SO_4$$

Застосування та зберігання. Хлорамфенікол застосовують у вигляді таблеток та капсул як антибіотик широкого спектра дії для лікування дизентерії, пневмонії, коклюшу, черевного тифу та інших інфекційних захворювань. Завдяки властивості добре проникати в рідке середовище ока, хлорамфенікол у вигляді очних крапель використовують для лікування інфекційних захворювань в офтальмології. Зберігають у щільно закупорених контейнерах.

1.6. Антибіотики глікозидної структури

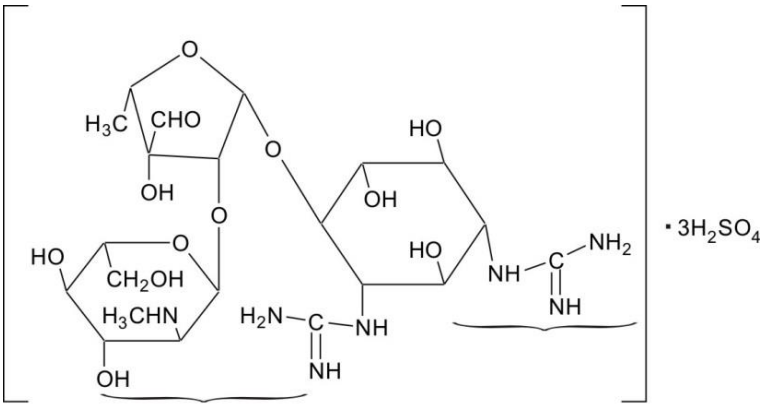
Антибіотики-аміноглікозиди

Антибіотики-аміноглікозиди містять у молекулі залишки аміноцукрів, що поєднані глікозидним зв'язком з агліконовим фрагментом.

Антибіотики цієї групи виявляють бактерицидну дію, механізм якої обумовлений їх незворотним зв'язуванням зі специфічними рецепторами бактеріальних рибосом і порушенням синтезу цитоплазматичних мембран. Порівняно з антибіотиками гетероциклічної структури антибіотики-аміноглікозиди мають ширший спектр антибактеріальної дії.

З-поміж антибіотиків аміноглікозидної структури виділяють препарати трьох поколінь, основними представниками яких є: I покоління — стрептоміцин, канаміцин; II покоління — гентаміцин; III покоління — амікацин.

Стрептоміцину сульфат *(Streptomycini sulfas)*



Стрептоміцин був виділений з культури гриба *Actinomyces globisporus streptomycini* в 1943 році. Він був другим після пеніциліну антибіотиком ефективним щодо широкого спектра бактерій, головним чином грамнегативних. Молекула стрептоміцину складається з аглікону — стрептидину (1,3-дигуанідино-2,4,5,6-тетрагідроксициклогексан) і цукрової частини — дисахариду стрептобіозаміну (N-метил-L-глюкозамін і L-стрептоза).

Властивості. Стрептоміцину сульфат — гігроскопічний порошок білого або майже білого кольору, дуже легко розчинний у воді, практично не розчинний в етанолі. За рахунок наявності в молекулі нітрогенвмісних груп (дві гуанідинові й одна N-метильна) стрептоміцин виявляє основні властивості і тому легко утворює солі з мінеральними кислотами.

У слабкокислому середовищі розчини стрептоміцину сульфату стійкі, а в сильнокислому й особливо в лужному стрептоміцин легко гідролізується, утворюючи стрептидин і стрептобіозамін, який далі розпадається на N-метил-L-глюкозамін і L-стрептозу.

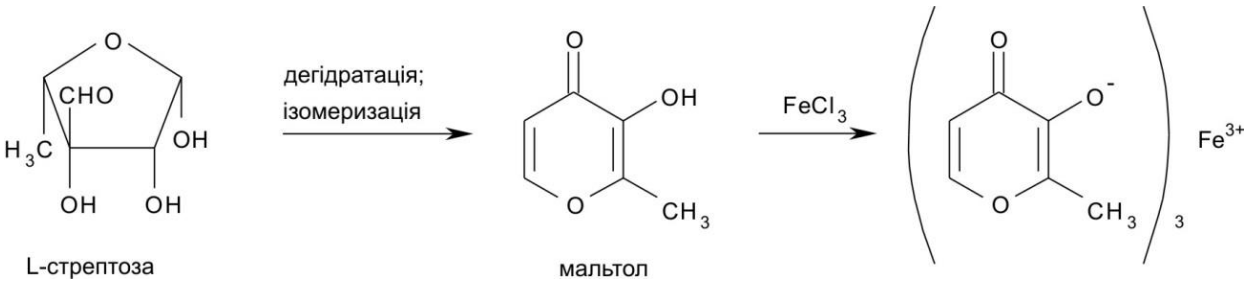
Метаболізм. Стрептоміцину сульфат погано всмоктується в кишковику, тому широко застосовується для лікування ШКТ. В організмі не метаболізується, виводиться нирками в незміненому вигляді.

Ідентифікація:

1. Метод тонкошарової хроматографії.

2. *Мальтольна проба.* Субстанцію піддають лужному гідролізу, в процесі якого вивільняється L-стрептоза, яка в результаті дегідратації та ізомеризації перетворюється

на мальтол (2-метил-3-гідроксипіролон-4). У разі взаємодії з іонами феруму (III) у кислому середовищі мальтол утворює сполуку, що має фіолетове забарвлення:



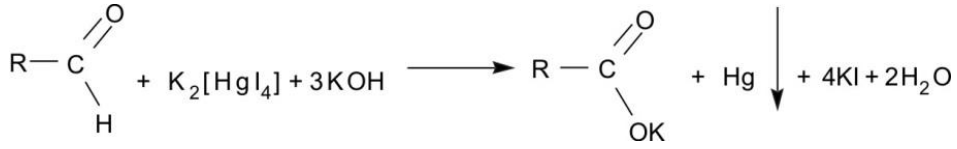
3. Реакції на залишок *гуанідину*:

— під дією лужного розчину α-нафтолу і розчину натрію гіпохлориту з'являється фіолетове-червоне забарвлення;

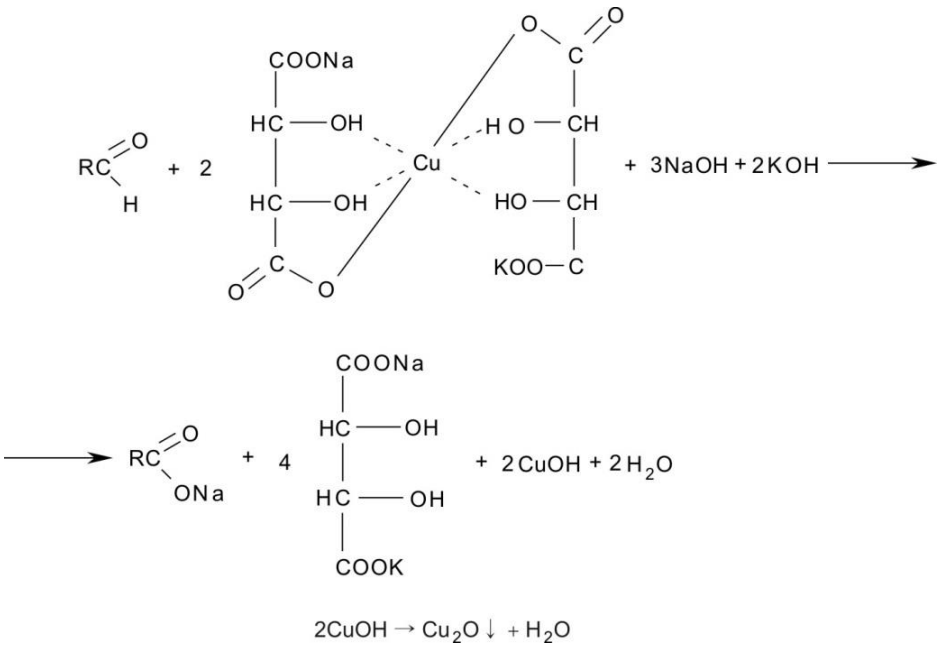
— під час нагрівання субстанції з розчином натрію гідроксиду виділяється аміак.

4. Реакції на *альдегідну групу*:

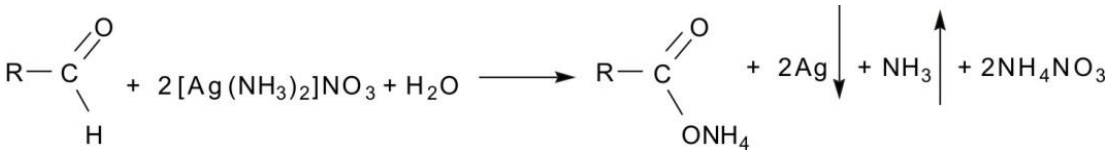
— субстанція утворює буре забарвлення у разі взаємодії з лужним розчином калію тетрайодмеркурату (реактивом Неслера):



— субстанція утворює червоний осад з мідно-тартратним реактивом (реактивом Фелінга):



— реакція «срібного дзеркала» (з реактивом Толенса):



5. Після кислотного гідролізу та додавання розчину α-нафтолу в лужному середовищі з'являється слабко-жовте забарвлення.

6. Реакція на сульфат-іони.

Кількісне визначення:

1. Мікробіологічний метод.

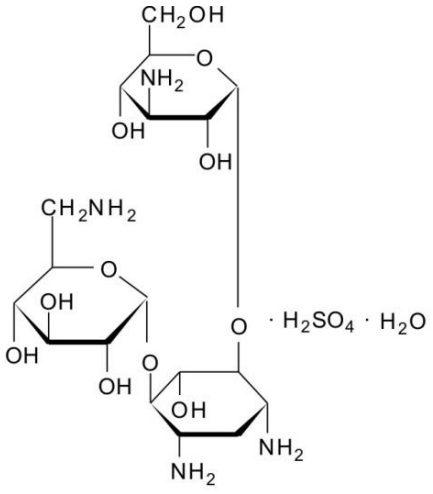
2. Фотоколориметрія, яка ґрунтується на використанні мальтольної проби.

3. Визначення сульфатів (методом комплексонометрії).

Застосування та зберігання. Стрептоміцину сульфат застосовується у вигляді порошку з метою приготування розчинів для ін'єкцій та у вигляді аерозолів для лікування туберкульозу, пневмонії, перитоніту, гонореї, бруцельозу. Під час роботи зі стрептоміцином потрібно дотримуватись техніки безпеки (можлива поява контактного дерматиту). Зберігають у сухому прохолодному місці.

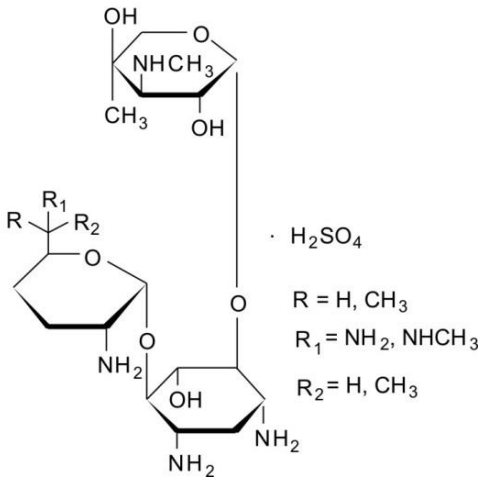
Канаміцину моносульфат

(Kanamicini monosulfas)



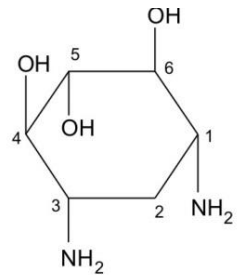
Гентаміцину сульфат

(Gentamycini sulfas)



Канаміцин та гентаміцин є подібними за своєю структурою до стрептоміцину. Вони мають спільний аглікон — 2-дезокси-D-стрептамін, тому їх властивості також подібні.

Вони є більш стабільними структурами, ніж стрептоміцин, стійкі в кислому та лужному середовищах, а також до дії високої температури:



2-дезокси-D-стрептамін

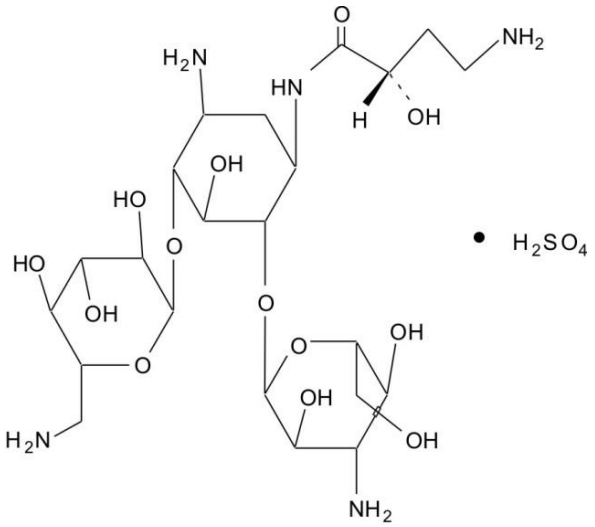
Група антибіотиків під назвою *канаміцини* продукується грибом *Streptomyces kanamiceticus*. До неї входить канаміцин А, В і С. Найменшу токсичність має *канаміцин А*, який в основному і застосовується в медицині у вигляді сульфату.

Цукрові фрагменти в молекулах канаміцинів представлені 6-аміно-6-дезокси-D-глюкозою і 3-аміно-3-дезокси-D-глюкозою.

Гентаміцин продукується променистими грибами *Micronospora*. У медицині під назвою гентаміцину сульфат використовують суміш структурних аналогів.

Причиною розвитку резистентності до антибіотиків цього ряду є здатність деяких мікроорганізмів N-ацетилювати та О-фосфорилювати функціональні групи, що забезпечують зв'язування аміноглікозидів з рибосомами. Вирішити цю проблему частково вдалось створенням синтетичного похідного — амікацину, що є синтетичним аналогом канаміцину моносульфату, в структурі якого аміногрупа в першому положенні 2-дезоксистрептаміну ацильована залишком *γ*-аміномасляної кислоти. У медицині використовується у вигляді сульфату.

Амікацину сульфат *(Amikacini sulfatum)*



NL-4-аміно-2-гідроксибутирилканаміцину сульфат

Властивості. Канаміцину, гентаміцину та амікацину сульфати — порошки білого або кремового кольору, легко розчинні у воді, практично не розчинні в більшості органічних розчинників, без запаху, гігроскопічні, оптично активні. Канаміцин та гентаміцин мають основні властивості, за фізіологічних значень pH існують у вигляді полікатіонів.

Метаболізм. У разі перорального введення канаміцин, гентаміцин та амікацин практично не всмоктуються, тому застосовуються тільки парентерально. Не метаболізуються, виводяться переважно нирками.

Ідентифікація:

1. Методи ТШХ, УФ-спектрофотометрії, рідинної хроматографії.

2. Визначення температури плавлення пікрату *канаміцину моносульфату.*

3. Реакція на аліфатичну аміногрупу. Під час нагрівання *канаміцину моносульфату* та *гентаміцину сульфату* з нінгідрином утворюється фіолетове забарвлення.

4. Реакції на сульфат-іони.

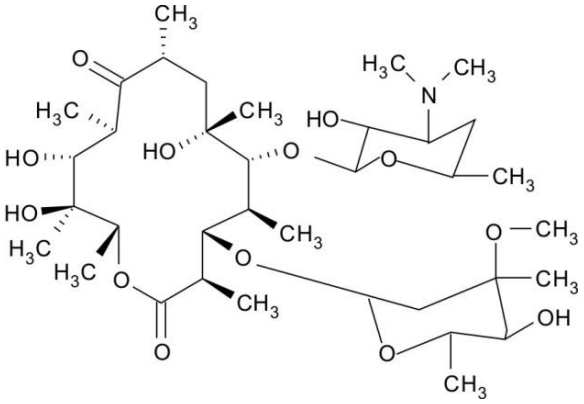
Застосування та зберігання. Канаміцин, гентаміцин та амікацин застосовують у вигляді розчинів для ін'єкцій, мазей, аерозолів для лікування захворювань ШКТ, інфекційних захворювань шкіри, сепсису, інфекцій сечових шляхів. Канаміцин також використовується як протитуберкульозний засіб. Зберігають у герметичному упакованні у прохолодному, захищеному від світла місці.

Антибіотики-макроліди

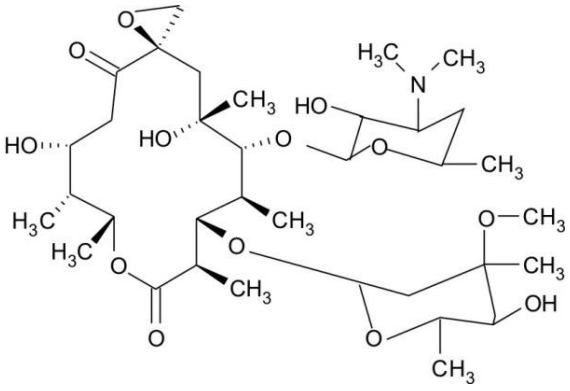
В основі будови антибіотиків-макролідів лежить макроциклічне лактонне кільце з 12–17 атомами Карбону в циклі, пов'язане з цукровими компонентами. Антибіотики макролідної групи виявляють бактеріостатичну, а у високих концентраціях бактерицидну дію.

Залежно від кількості атомів Карбону в кільці макроліди розділяють на 14-членні (*еритроміцин, кларитроміцин, олеандоміцин*), 15-членні (*азитроміцин*) і 16-членні (*мідекаміцин, спіраміцин, джозаміцин*). Найбільш широко відомі з них еритроміцин і олеандоміцин.

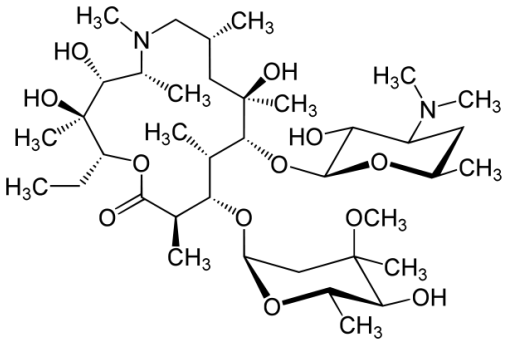
Еритроміцин *(Erithromycinum)*



Олеандоміцин *(Oleandomycinum)*



Азитроміцин *(Azithromycinum)*



Антимікробний ефект макролідів обумовлений порушенням синтезу білка рибосомами мікробної клітини. За спектром дії ці антибіотики близькі до пеніцилінів, але є менш токсичними і, на відміну від них, є кислотостійкими, що дає можливість застосовувати їх перорально у вигляді солей органічних кислот або гідрохлоридів.

Метаболізм. Макроліди швидко розподіляються в організмі, створюючи високі концентрації у різних органах і тканинах. Метаболічні перетворення відбуваються в печінці за участю мікросомальної системи цитохрому Р-450 з утворенням як активних, так і неактивних метаболітів, які виводяться з жовчю.

Застосування та зберігання. Антибіотики-макроліди призначають у вигляді таблеток, капсул, розчинів для ін'єкцій, суспензій для внутрішнього застосування для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, серця, сечостатевої системи, інфекцій шкіри тощо. Зберігають у герметичному упакованні у прохолодному, захищеному від світла місці.

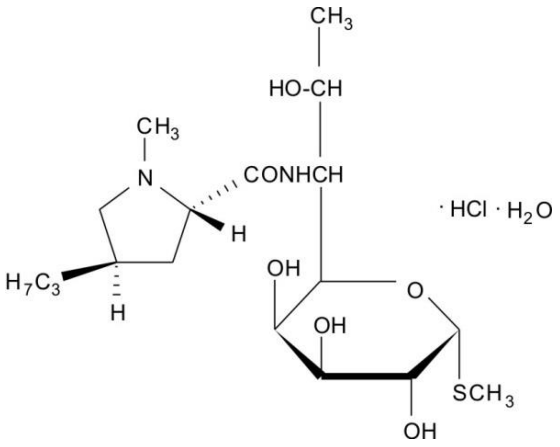
Лінкозаміди

Лінкозаміди — група антибіотиків, до якої входять природний антибіотик лінкоміцин та його напівсинтетичний аналог кліндаміцин. За механізмом дії обидва препарати пригнічують синтез білків мікробної клітини. Унаслідок цього розвивається бактеріостатичний ефект. У разі підвищення концентрації лінкозамідів вони виявляють бактерицидну дію відносно стафіло-, стрептококів та анаеробів. Клінічне застосування лінкозамідів насамперед визначається їх активністю у разі інфекційних процесів, викликаних змішаною аеробно-анаеробною флорою, стафілококами, зокрема і деякими метицилінорезистентними штамами, анаеробною флорою, яка продукує β-лактамази.

Лінкоміцин продукується штамом *Streptomyces lincolnesis* і виявляє бактеріостатичну або бактерицидну дію (залежно від чутливості мікроорганізмів), яка пов'язана з порушенням синтезу білка мікробних клітин на рівні рибосом.

За хімічною будовою лінкоміцин являє собою структуру, в якій цукровий компонент тіометиламінооктозид (О-тіолінкозамід) з'єднаний амідним зв'язком з N-метил-4-пропіл-2-піролідилкарбоновою кислотою.

Лінкоміцину гідрохлорид *(Lyncomycini hydrochloridum)*



Властивості. Лінкоміцину гідрохлорид — кристалічний порошок білого кольору, дуже легко розчинний у воді, дуже мало розчинний в ацетоні, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. Методи ІЧ-спектрофотометрії, ТШХ.

2. У разі взаємодії з розчином натрію нітропрусиду в присутності натрію карбонату поступово з'являється фіолетово-червоне забарвлення.

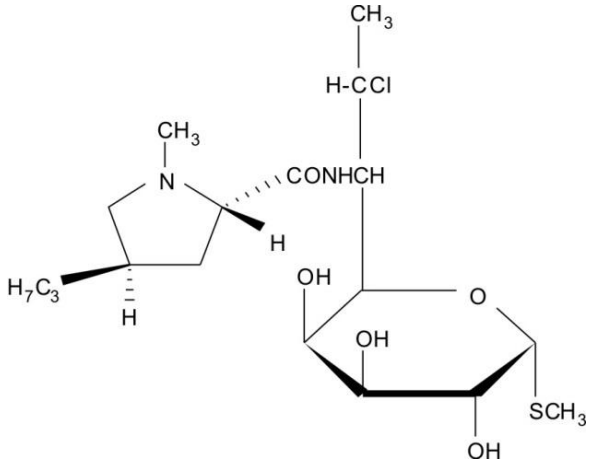
3. Реакції на хлориди.

Метаболізм. Лінкоміцину гідрохлорид всмоктується частково та надходить у різні органи і тканини, зокрема в кісткову тканину. Крізь гематоенцефалічний бар'єр проникає важко, але проникність підвищується у разі менінгіту. Біотрансформації піддається в печінці, в основному шляхом N-деметилювання.

Застосування та зберігання. Лінкоміцину гідрохлорид застосовують у вигляді таблеток, капсул та розчинів для ін'єкцій для лікування септичних станів, викликаних стафілококами, гострих і хронічних остеомієлітів, пневмоній, гнійних інфекцій шкіри та м'яких тканин, отитів. Зберігають у герметичному упакованні за кімнатної температури.

У медичній практиці застосовують також напівсинтетичний аналог лінкоміцину — кліндаміцин, який одержують шляхом заміни гідроксильної групи в положенні 7 на атом Хлору. Кліндаміцин (далацин) за механізмом дії та антимікробним спектром близький до лінкоміцину, але має більшу антианаеробну активність, ніж лінкоміцин, краще всмоктується в ШКТ, його біодоступність вище і не залежить від прийому їжі, препарат краще переноситься хворими.

Кліндаміцин *(Clindamycinum)*



Порівняно з лінкоміцином кліндаміцин має більш високу активність, а у високих дозах активний щодо деяких найпростіших (токсоплазм та ін.).

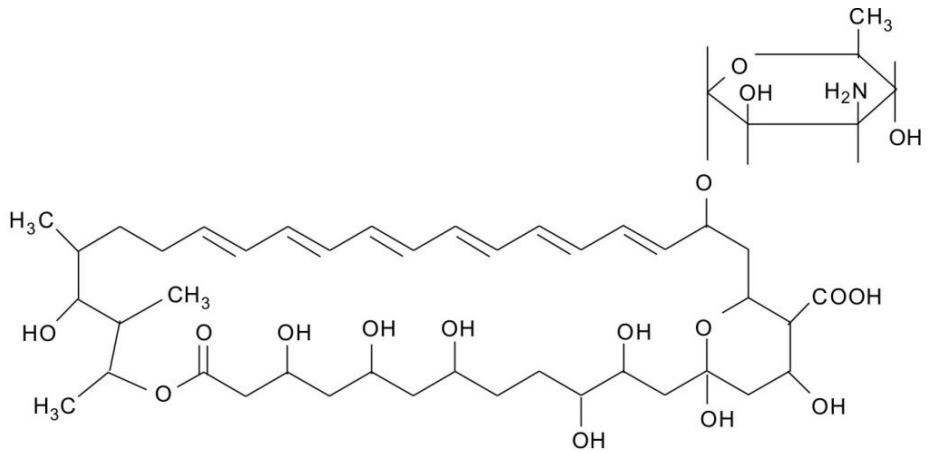
Полієнові антибіотики глікозидоподібної структури

Полієнові антибіотики відносять до мембраноактивних засобів, що в основному мають протигрибкову дію. Вони ефективні в лікуванні грибкових захворювань шкіри, волосся, нігтів, слизових оболонок ротової порожнини, кишковика, дихальних шляхів, сечостатевих органів.

Молекули поліенових антибіотиків складаються з макроциклічного поліенового аглікону й аміноцукру, які поєднані між собою глікозидним зв'язком. Поліенова структура аглікону містить 35–40 атомів Карбону, декілька гідроксильних груп і 6–7 супряжених подвійних зв'язків. Усі подвійні зв'язки не містять замісників і мають *транс*конфігурацію. Механізм дії поліенових антибіотиків полягає у пошкодженні цитоплазматичної мембрани клітин грибів. Унаслідок наявності у структурі препаратів кратних зв'язків, вони мають велику тропність до стеринових утворень цитоплазматичної мембрани грибів, здатні до зв'язування з ергостерином та ситостерином. Взаємодіючи з молекулами стеролів, що входять до складу мембран мікроорганізмів, поліенові антибіотики об'єднуються по 5–10 молекул і утворюють пори, які є подібними до іонних каналів. Утворення безлічі іонних каналів сприяє неконтрольованому транспорту води, електролітів та неелектролітів. Клітина втрачає стійкість до впливу зовнішніх осмотичних сил, цукри, білки, катіони калію залишають клітину, тим самим спричиняючи її загибель (фунгіцидний ефект).

У медичній практиці застосовують такі лікарські засоби цієї групи: ністатин, амфотерицин В, леворин, трихоміцин, кандицидин, мікогептин, гризеофульвін, амфоглюкамін та ін. Випускають у вигляді таблеток, мазей, вагінальних супозиторіїв, розчинів для ін'єкцій.

Ністатин *(Nystatinum)*



(1S,3R,4R,7R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E, 25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[(3-аміно-3,6-дидезокси-β-L-манопіранозил)окси]-1,3,4,7,9,11,17,37-октагідрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-діоксабіцикло[33.3.1]нонатріаконта-19,21,25,27,29,31-гексан-36-карбонова кислота

Ністатин продукується актиноміцетом *Streptonyces noursei.* Ністатин практично не розчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі; легко руйнується в кислому та лужному середовищі, чутливий до дії світла та високої температури.

Ністатин пригнічує ріст грибів роду *Candida*, його максимальна дія виявляється за pH 4,5–6,5 та температури 25 °С. Біологічна активність препарату знижується у присутності іонів двовалентних металів, жирних кислот, цистеїну, різних цукрів, визначається шляхом дифузії в агар.

Ністатин практично не всмоктується із шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і тому його резорбтивна дія не виражена.

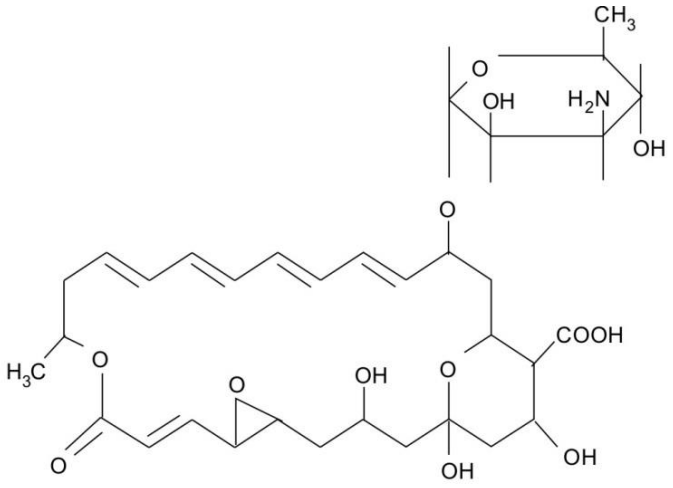
Ідентифікація:

1. *Наявність подвійних зв'язків* (знебарвлення розчину $KMnO_4$ та бромної води в хлороформі).

2. З концентрованою H_2SO_4 дає фіолетове забарвлення, що переходить у чорне.

3. З розчином $FeCl_3$ та $K_3[Fe(CN)_6]$ утворює комплекс синього кольору.

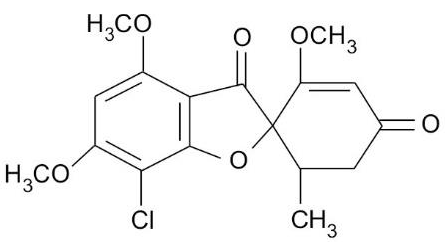
Натаміцин *(Natamycinum)*



22-[(3-аміно-3,6-дидезокси-β-D-манопіранозил)окси]1,3,26-тригідрокси-12-метил-10-оксо-6,11,28-триоксатрицикло [22,3,1,0/5,7]октанозу-8,14,16,18,20-пентаєн-25-карбонова кислота

Натаміцин має ширший спектр антигрибкової дії, ніж ністатин. Препарат не має системної дії, оскільки не всмоктується із ШКТ, поверхні шкіри та слизових оболонок.

Гризеофульвін *(Griseofulvinum)*



7-хлор-2',4,6-триметокси-6'-метилгризен-2'-діон-3,4'

Антибіотик продукується цвілевим грибом *Penicillum nigricans*. Механізм дії препарату пов'язаний з інгібуванням синтезу білка, порушенням формування клітинної стінки та мітотичного поділу грибкових клітин.

За перорального застосування препарат всмоктується у ШКТ (не інактивується у кислому середовищі шлунка), утворює із жовчю нерозчинні комплекси, а також розчиняється в жирах. Тому для ефективного всмоктування рекомендовано запивати його молоком.

Вибірково накопичується у роговому шарі шкіри, а також печінки, жировій клітковині, скелетній мускулатурі. У печінці гризеофульвін піддається біотрансформації з утворенням неактивних метаболітів — 4 та 6-диметилгризеофульвіну.

Активність гризеофульвіну певною мірою залежить від дисперсності його кристалів та пов'язаної з цим питомої поверхні порошку. Гризеофульвін форте (спеціально виготовлена високодисперсна форма) приблизно в 2 рази більше активна, ніж звичайна дрібнокристалічна форма препарату. Наразі застосовують препарат, у якого розмір частинок не більше 4 мкм.

1.7. Антибіотики інших груп

Анзаміцини

В основі будови анзаміцинів лежить ароматичне ядро, зв'язане з макроциклічним аліфатичним ланцюгом, названим анзаланцюг (лат. *ansa — ручка*). Аліфатичний ланцюг не містить характерних для антибіотиків-макролідів лактонних зв'язків і приєднується до ядра амідним атомом Нітрогену. Встановлено, що антимікробною активністю характеризуються анзаміцини, що містять, як мінімум, три гідроксильні групи в ароматичному ядрі молекулі.

Наразі відома низка антибіотиків групи анзаміцинів. Найбільш практичне значення мають рифаміцини, нафтоміцини, стрептоваріцини, толіпомицини, галоміцини та ін.

Антибіотики поліпептидної структури

Антибіотики поліпептидної структури представлені такими лікарськими препаратами, як граміцидин С, поліміксин М, ристоміцин та ін. Механізм дії цих сполук полягає в порушенні синтезу білка цитоплазматичних мембран клітин мікроорганізмів, що призводить до їх лізису. Антибіотики-поліпептиди мають бактеріостатичну дію, але у високих концентраціях діють бактерицидно.

Поліміксини є досить токсичними препаратами, тому призначаються лише у разі неефективності інших антибіотиків. Вони застосовуються у вигляді розчинів та мазей для лікування тяжких септичних і шлунково-кишкових захворювань, для промивання гнійних ран, виразок, пролежнів.

Граміцидин призначають лише для місцевого застосування у вигляді розчинів, паст для лікування гнійних та запальних станів шкіри і м'яких тканин, а також захворювань вуха та горла.

Протипухлинні антибіотики

Протипухлинні антибіотики продукуються різними видами актиноміцетів. З-поміж антибіотиків протипухлинної дії виділяють такі групи:

— похідні *ауреолової кислоти* (олівоміцин);

— похідні *антрацикліну* (рубоміцину гідрохлорид);

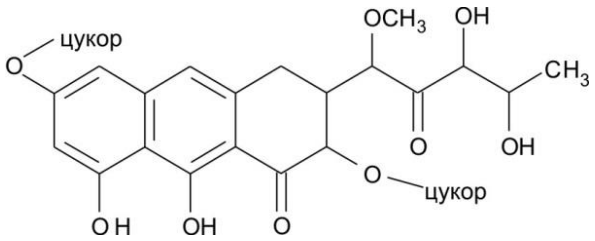
— похідні *хінолін 5,8-діону* (брунеоміцин).

В основі механізму протипухлинної дії антибіотиків полягає вибіркове пригнічення ДНК-залежного синтезу РНК (олівоміцин), утворення комплексу антибіотика з ДНК і порушення її матричної активності (рубоміцину гідрохлорид).

Слід зазначити, що протипухлинні антибіотики не є вибірково токсичними лише по відношенню до пухлинних клітин, однак у зв'язку з тим, що вони, як правило, діють на механізм реплікації, пухлинні клітини, що швидко діляться, вражаються ними більшою мірою, ніж звичайні.

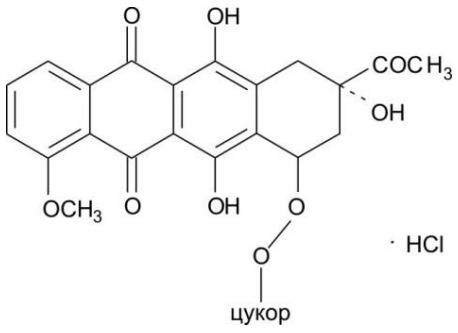
Олівоміцин

(Olivomycinum)



Рубоміцину гідрохлорид

(Rubomycinum hydrochloridum)



Призначають антибіотики протипухлинної дії у вигляді ін'єкційних розчинів для терапії онкологічних захворювань органів і тканин.

ТЕМА 2. СИНТЕТИЧНІ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

План лекції:

2.1. Класифікація синтетичних хіміотерапевтичних препаратів.

2.2. Лікарські речовини, похідні амідів сульфанілової кислоти (сульфаніламідні препарати).

Мета — надати системні знання щодо хімічних основ раціонального застосування та контролю якості сульфаніламідних препаратів, а саме: методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура — біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових сульфаніламідів.

2.1. Класифікація синтетичних хіміотерапевтичних препаратів

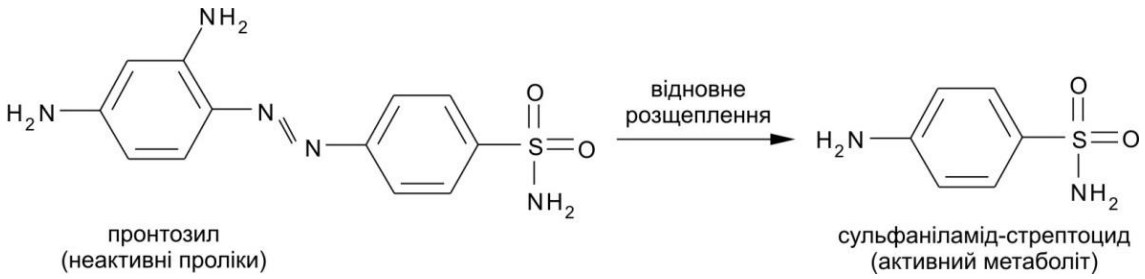
Синтетичні хіміотерапевтичні препарати розподіляють на:

- ✓ Сульфаніламіди.
- ✓ Похідні нітрофурану.
- ✓ Похідні 8-гідроксихіноліну та хінолонкарбонових кислот.
- ✓ Протитуберкульозні фармацевтичні препарати.
- ✓ Противірусні фармацевтичні препарати.
- ✓ Антипротозойні фармацевтичні препарати.
- ✓ Протигрибкові фармацевтичні препарати.
- ✓ Протипухлинні фармацевтичні препарати.

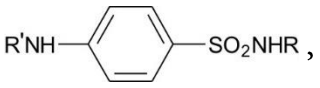
2.2. Лікарські речовини, похідні амідів сульфанілової кислоти (сульфаніламідні препарати)

Найстаріший представник цієї групи — стрептоцид — був синтезований ще в 1908 році, але вважалося, що ця сполука фармакологічно не активна. Першим сульфаніламідним препаратом вважають пронтозил, або червоний стрептоцид, синтезований

як барвник, але німецький вчений Домагк виявив його ефективність проти стрептококової інфекції у мишей. Пізніше було доведено, що ефект пронтозилу обумовлений сульфаніламідом, який утворюється в результаті його розщеплення.

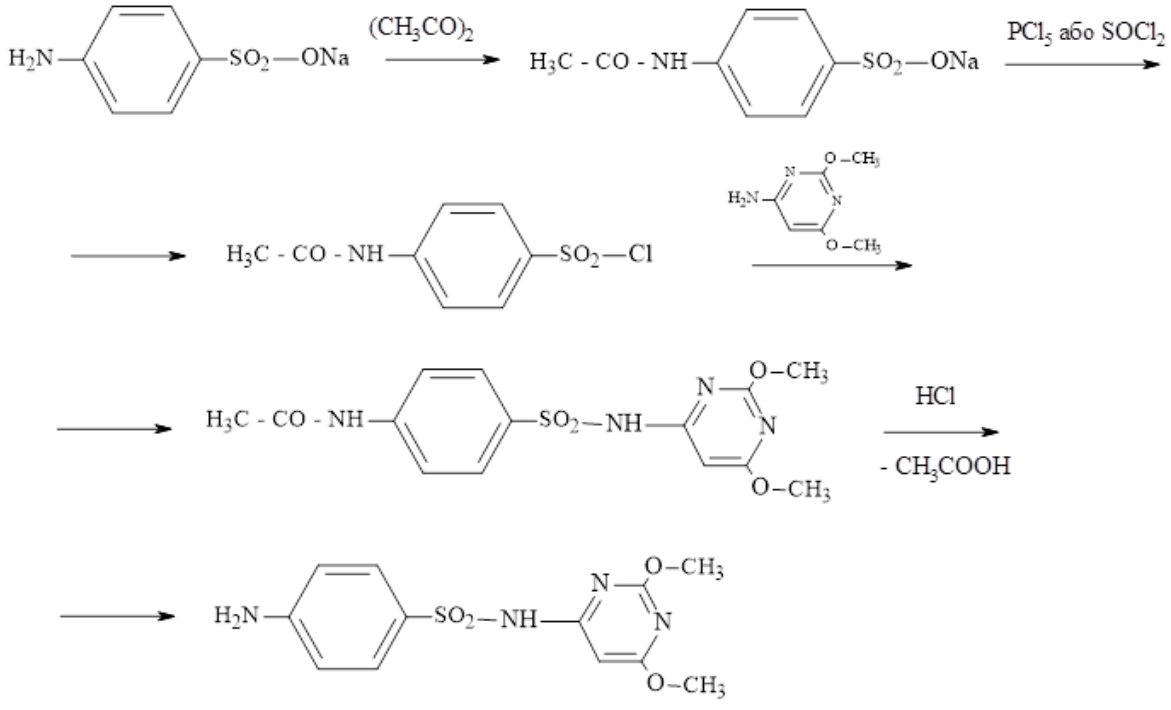


Згодом сульфанілова кислота стала джерелом для одержання великої кількості лікарських препаратів, що об'єднані за хімічною будовою та фармакологічною дією в одну групу сульфаніламідних препаратів загальної формули:

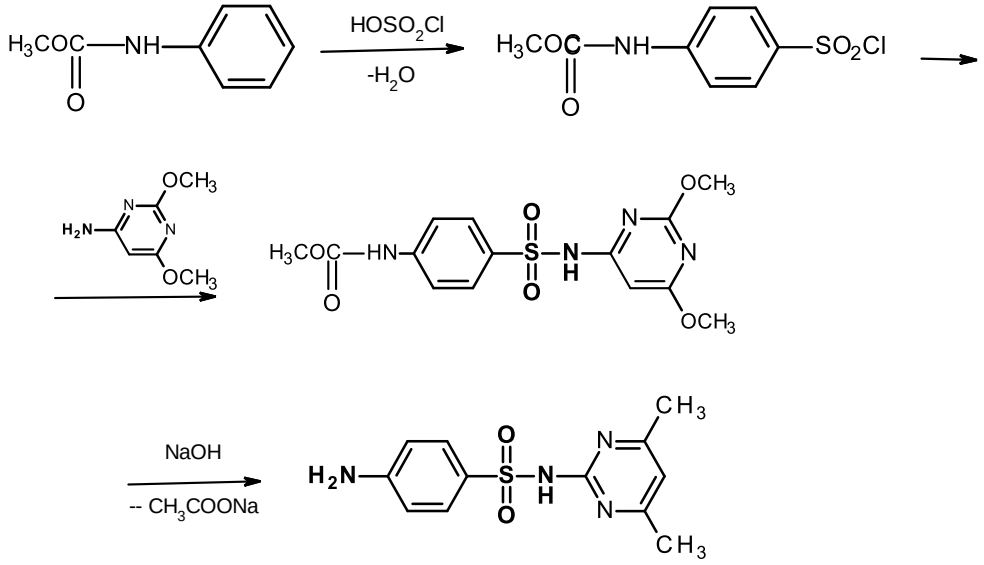


де R — замісник (аліфатичний, ароматичний або гетероциклічний) в ароматичній аміногрупі — NH_2; R_1 — замісник (аліфатичний або гетероциклічний) в сульфамідній групі — SO_2NH_2.

Вихідною речовиною в синтезі сульфаніламідів служить натрієва сіль сульфанілової кислоти. Синтез сульфаніламідних препаратів на прикладі сульфадиметоксину:



Синтез сульфаніламідних препаратів з N-карбометоксіаніліну, який отримують дією надлишку хлорсульфонової кислоти на N-фенілметилуретан. Цей спосіб є більш економічним і раціональним. На прикладі сульфадиметоксину:



Наведені схеми синтезу дають загальну уяву про процеси отримання сульфаніламідних препаратів. Фактично вони перебігають набагато складніше, враховуючи утворення різних побічних продуктів. Крім того, залежно від умов проведення синтезу, можуть утворитися таутомери (сульфаніламіди можуть існувати в амідо- та імідоформах). Більш ніж 60 % мають декілька поліморфних модифікацій. Наприклад, стрептоцид має чотири поліморфні модифікації. Утворення в процесі синтезу різних поліморфних форм відбувається залежно від умов кристалізації, природи розчинників, які використовуються, або за різних умов висушування кінцевих продуктів.

Зв'язок структури і фармакологічної дії сульфаніламідних препаратів

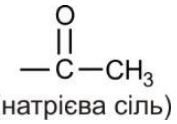
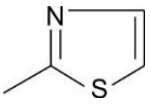
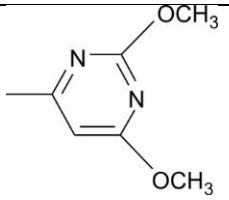
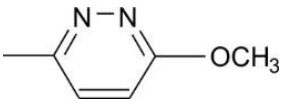
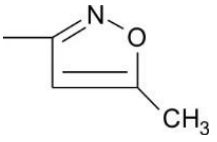
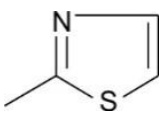
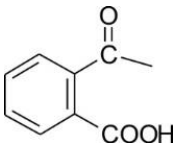
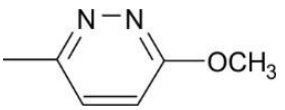
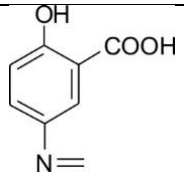
1. Необхідною умовою прояву сполукою антимікробної активності є наявність сульфанільного замісника.

2. Переміщення аміногрупи з положення 4 у положення 2 або 3 бензенового ядра або заміна атомів Гідрогену аміногрупи замісниками, за яких в організмі не зможе знову утворюватися вільна ароматична аміногрупа, призводить до повної втрати активності.

3. Уведення в бензенове ядро додаткових замісників призводить до значного зменшення активності.

4. Заміщення атома Гідрогену в сульфамідній групі різними замісниками залежно від замісника призводить до зменшення або до збільшення фізіологічної активності.

Сульфаніламідні препарати

Назва	Радикал -R- (у сульфамідній групі)	Радикал -R^1- (в ароматичній аміногрупі)
Аліфатичні похідні		
Сульфаніламід (Sulfanilamidum), Sulfanilamide Streptocidum, стрептоцид	H	H
Сульфацетамід натрію (Sulfacetamidum natricum), Sulfacetamide sodium Sulfacilum natrium, сульфацил натрію	 (натрієва сіль)	H
Гетероциклічні похідні (-R-)		
Сульфатіазол (Sulfathiazolum) Sulfathiazole Norsulfazolum, норсульфазол		H
Сульфадиметоксин (Sulfadimethoxinum) Sulfadimethoxine		H
Сульфапіридазин (Sulfapyridazinum) Sulfamethoxypyridazine		H
Сульфаметоксазол (Sulfamethoxazolum) Sulfamethoxazole		H
Фталілсульфатіазол (Phthalylsulfathiazolum) Phthalylsulfathiazole		
Салазопіридазин (Salazopyridazinum) Salazodine		

За тривалістю дії сульфаніламіди поділяються на чотири групи:

короткої дії: стрептоцид, сульфацетамід натрію, норсульфазол, етазол, сульфадимезин;

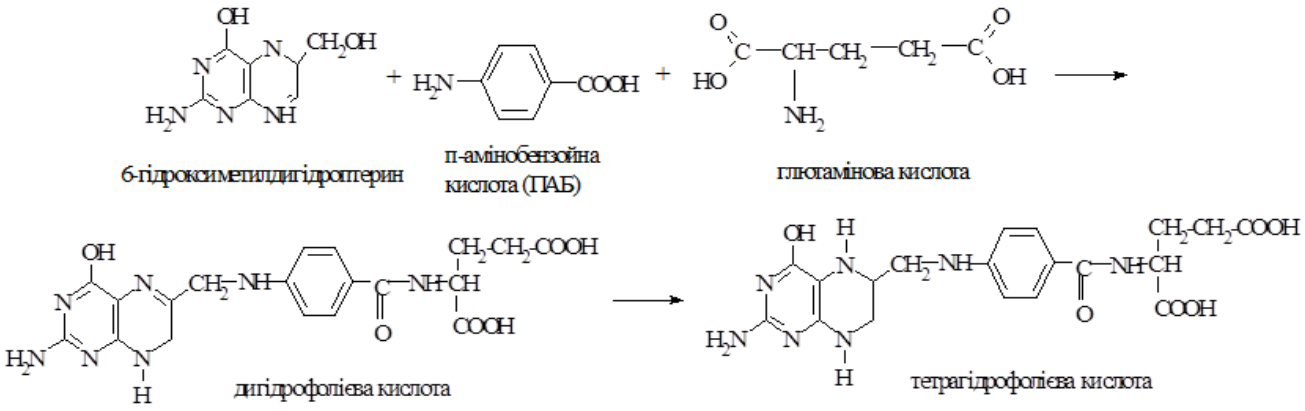
середньої дії: сульфазин, сульфаметоксазол;

тривалої дії: сульфапіридазин, сульфамонометоксин, сульфадиметоксин, салазодиметоксин;

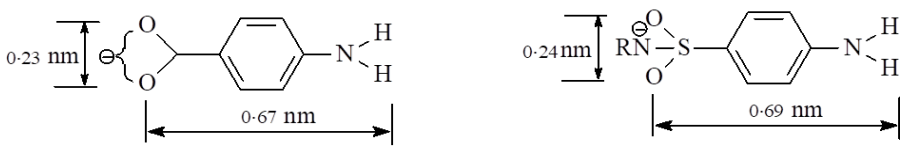
надтривалої дії: сульфален.

Хімічна структура сульфаніламідів суттєво впливає на тривалість їх дії. Так, тривалу або надтривалу дію мають препарати, в структурі яких є заміщена первинна ароматична аміногрупа. Також подовженню тривалості дії сприяє присутність у структурі метоксильних замісників, які можуть утворювати додаткові зв'язки з білками.

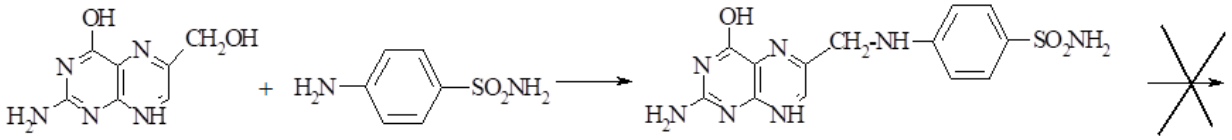
Механізм дії сульфаніламідів пояснюється теорією конкурентного антагонізму. Для синтезу ДНК бактерій необхідна дигідрофолієва кислота, яку вони можуть одержати лише за рахунок біосинтезу з природних субстратів — дигідроптерину, кислот глютамінової та *п*-амінобензойної:



Структури ПАБ та сульфаніламідів мають подібну будову (наявність однакових структурних фрагментів: бензольне кільце, аміногрупа в *п*-положенні, геометрія молекул та їх розмір, розподіл зарядів):



Через це молекули сульфаніламідів здатні витісняти ПАБК з активного місця її специфічного зв'язування на ферменті дигідрофолатсинтетазі, порушуючи синтез дигідрофолієвої кислоти, що, зі свого боку, призводить до загибелі бактерій:



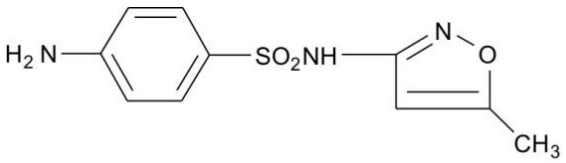
6-гідроксиметилдигідроптерин

Отже, сульфаніламіди виступають як антиметаболіти по відношенню до ПАБК. Зрозуміло, що конкурентний механізм вимагає для блокування активності синтезувального ферменту досить великих доз сульфаніламідів (перевищення кількості ПАБК у 300 і більше разів) та безперервності курсу лікування.

Численні дослідження, присвячені вивченню залежності фармакологічної активності лікарських речовин цієї групи від їх структури довели, що наявність вільної аміногрупи в положенні 4 є особливо важливою умовою антибактеріальної дії сульфаніламідних препаратів. У разі заміни атомів гідрогену в ароматичній аміногрупі на радикали, які не дають змоги вивільняти цю аміногрупу в організмі, речовини повністю втрачають антибактеріальну активність.

У медицині застосовують комбіновані сульфаніламіди, прикладом яких є котримоксазол (бактрим, бісептол). Цей препарат містить дві діючі речовини: сульфаметоксазол і похідне діамінопіримідину — триметоприм.

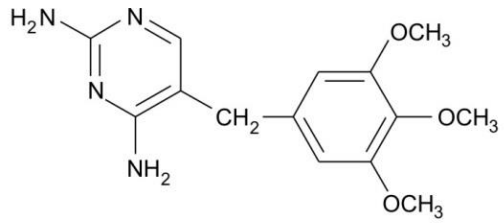
Сульфаметоксазол *(Sulfamethoxazoleum)*



4-аміно-N-(5-метил-3-ізоксазоліл)бензолсульфонамід

Триметоприм — протимікробний засіб групи діамінопіримідинів широкого спектра дії, що впливає на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми і токсоплазми. Механізм його дії полягає у пригніченні бактеріальної редуктази дигідрофолієвої кислоти.

Триметоприм *(Trimethoprimum)*



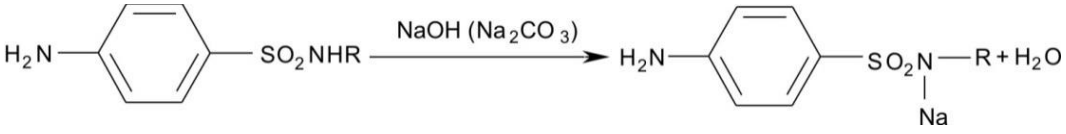
2-діаміно-5-(3,4,5-триметоксибензил)-піримідин

На відміну від самих сульфаніламідів, які є бактеріостатиками, ко-тримоксазол має бактерицидну дію, тому що здійснює подвійну блокаду метаболізму бактерій: сульфаметоксазол зупиняє синтез дигідрофолієвої кислоти, а триметоприм порушує наступну стадію метаболізму — відновлення дигідрофолієвої кислоти до тетрагідрофолієвої. Бактрим найбільш ефективний у лікуванні інфекцій дихальних, сечових шляхів, ШКТ та хірургічних інфекцій.

Властивості. Більшість сульфаніламідів — амфотерні сполуки (виняток — сульфагуанідин). Слабкі основні властивості обумовлені наявністю в їх структурі ароматичної аміногрупи, внаслідок чого вони розчиняються у кислотах, утворюючи солі:



Однак, піддаючись гідролізу, ці солі у воді практично не існують. Кислотні властивості сульфаніламідів виражені сильніше й обумовлені наявністю рухливого атома гідрогену в групі -SO_2NH-, який може заміщатися на катіони металів з утворенням солей. Тому субстанції легко розчиняються в гідроксидах та карбонатах лужних металів:

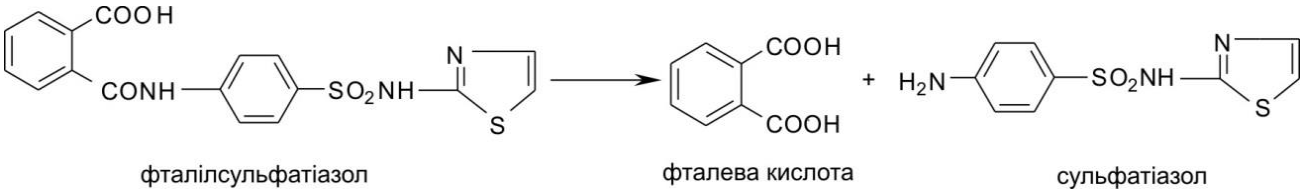


На здатність сульфаніламідів розчинятися в лугах впливає характер радикала. Якщо радикал має сильно виражені основні властивості — така речовина в лугах не розчиняється.

Метаболізм. Більшість сульфаніламідів легко всмоктується із ШКТ, переважним чином в тонкому кишковику (стрептоцид, сульфацетамід натрію, сульфатіазол, сульфадимезин, сульфапіридазин, сульфадиметоксин) і швидко накопичуються в крові, органах і тканинах у бактеріостатичних концентраціях; проникає крізь ГЕБ.

Швидкість всмоктування залежить від кислотно-основних властивостей сульфаніламіду. Так, дуже добре всмоктуються натрієві солі препаратів. Ефективність сульфаніламідів різко знижується під час прийому їжі. Тому прийом натщесерце має, як правило, значні переваги перед застосуванням їх під час або після їди.

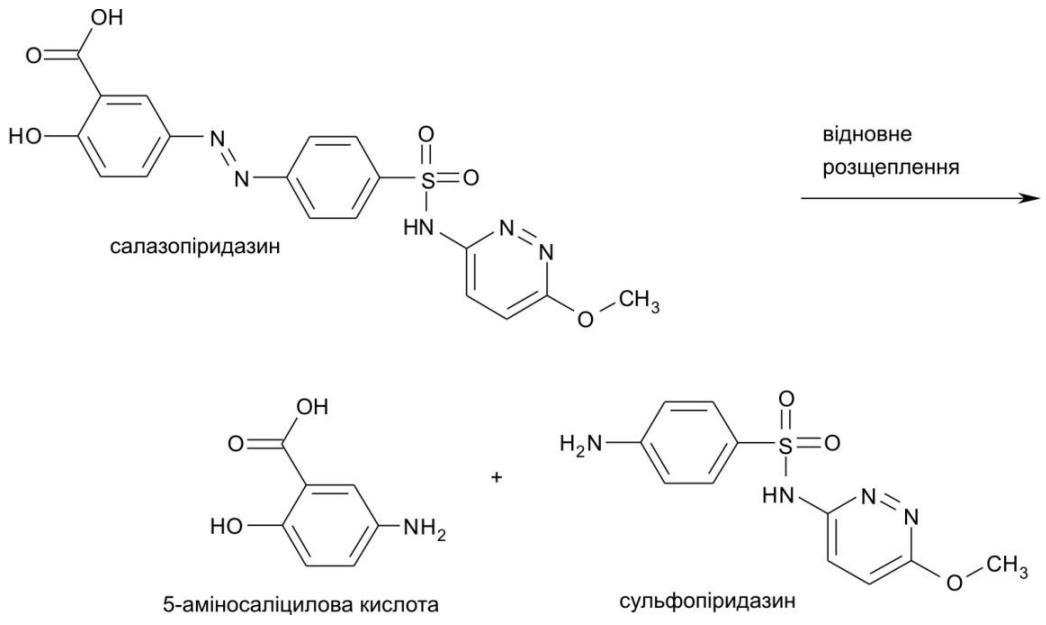
Сульфаніламіди, які погано всмоктуються в тонкому відділі кишковика, доходять у великих кількостях до товстого кишковика. Прикладом такого препарату є фталілсульфатіазол, який у товстому кишковику повільно піддається хімічним перетворенням, пов'язаним з вивільненням аміногрупи та утворенням таким чином активного сульфаніламіду:



фталілсульфатіазол фталева кислота сульфатіазол

Аналогічно поводять себе сульфаніламіди салазоряду (наприклад, салазопіридазин зазнає відновного розщеплення, вивільнюючи сульфапіридазин антибактеріальної дії та 5-аміносаліцилову кислоту, яка забезпечує протизапальний ефект).

З огляду на такі фармакокінетичні властивості зазначені препарати використовують для лікування кишкових інфекцій:



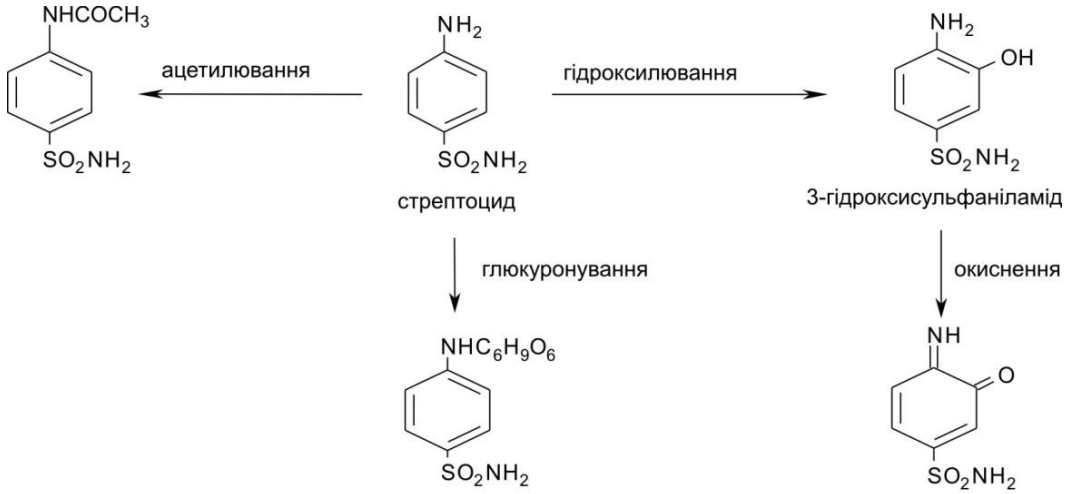
салазопіридазин 5-аміносаліцилова кислота сульфопіридазин

У печінці сульфаніламідні препарати метаболізуються переважно шляхом ацетилювання, утворюючи неактивні ацильні похідні. Схема метаболізму на прикладі сульфатіазолу:



сульфатіазол ацетильне похідне

Також можливим шляхом метаболізму цієї групи препаратів є глюкуронування аміногрупи анілінового залишку, як це видно на прикладі сульфаніламіду, який також піддається гідроксилюванню з наступним окисненням:



Внаслідок поганої розчинності, особливо в кислій сечі, ацетильовані похідні сульфаніламідів випадають в осад з утворенням конгломератів, що закупорюють просвіт ниркових канальців з подальшим порушенням діурезу.

Тому в разі застосування сульфаніламідних препаратів рекомендовано лужне пиття, яке підвищує pH сечі та запобігає розвитку кристалурії. Сульфаніламіди не сумісні також з кислотами аскорбіновою, нікотиновою та продуктами харчування з великим вмістом вітаміну С. У разі сумісного застосування з ними через підвищення кислотності сечі збільшується ризик кристалурії (хімічна несумісність).

Застосування з антагоністами сульфаніламідів (лікарськими засобами, що є похідними *п*-амінобензойної кислоти: прокаїном, анестезином, фолієвою кислотою) знижує антимікробну дію сульфаніламідів.

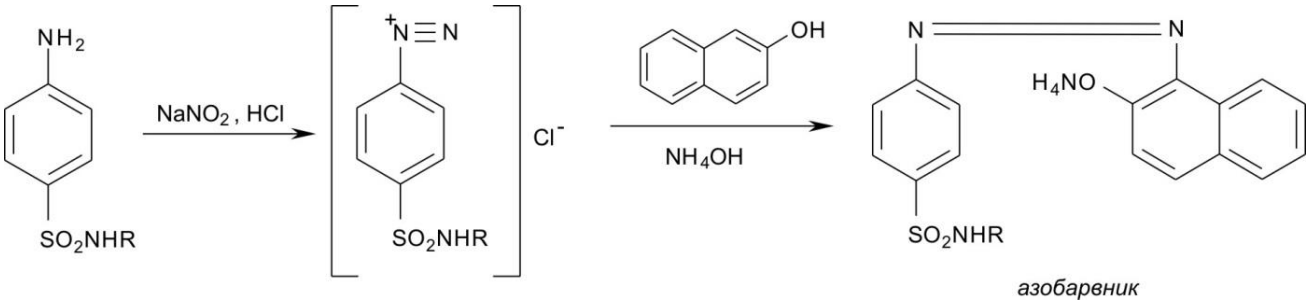
Негативна взаємодія може відмічатися у разі сумісного застосування з препаратами, що конкурують із сульфаніламідами за зв'язок з протеїнами плазми (НПЗЗ, метотрексат, непрямі антикоагулянти, синтетичні протидіабетичні засоби). Сульфаніламіди, які ацетилюються незначно, виводяться з організму в активній формі і мають значну протимікробну активність у сечових шляхах (етазол, уросульфан). Метаболіти сульфаніламідів не мають протимікробної активності. Виводяться нирками шляхом клубочкової фільтрації і частково канальцевої секреції. Препарати тривалої і надтривалої дії мало інактивуються в організмі і в значних кількостях реабсорбуються в канальцях, чим і пояснюється тривалість їх дії.

Ідентифікація:

✓ Інструментальні методи аналізу (ІЧ-,УФ-,ТШХ та ін.).

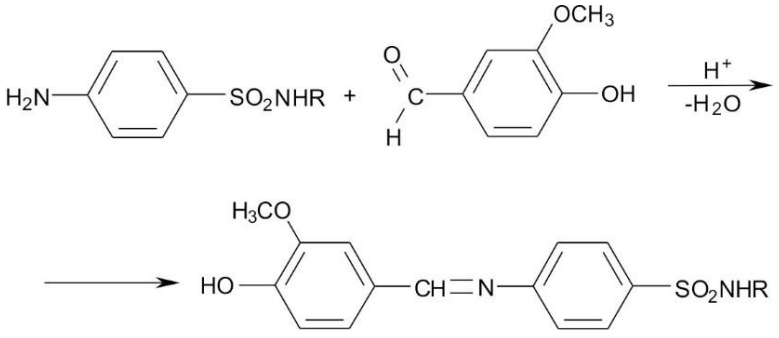
✓ Хімічні реакції ідентифікації (загальні):

1. За рахунок первинної ароматичної аміногрупи сульфаніламіди утворюють азобарвники (вишнево-червоне забарвлення або помаранчевий осад):



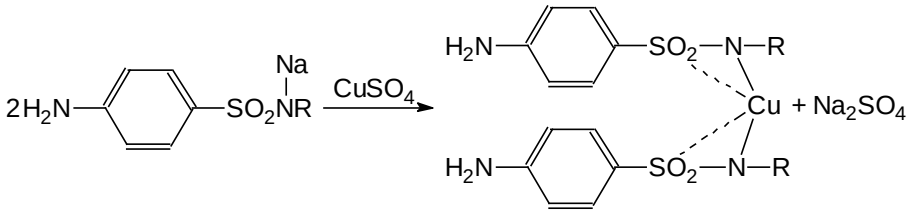
Сульфаніламіди (стрептоцид розчинний, фталілсульфатіазол та ін.), у яких ароматична аміногрупа ацильована, дають цю реакцію після гідролізу.

2. Лігнінова проба. Під час гідролізу лігніну утворюються ароматичні альдегіди, які реагують з первинною ароматичною групою з утворенням основ Шифа. Реакція використовується в експрес-аналізі. Після нанесення на газетний папір розчину сульфаніламіду і краплі кислоти хлористоводневої з'являється помаранчево-червоне забарвлення.



3. Кислотні властивості гідрогену в сульфамідній групі обумовлюють можливість взаємодії із солями важких металів ($CuSO_4$, $CoCl_2$, $FeCl_3$).

Ця реакція дає можливість відрізнити сульфаніламіди один від одного:



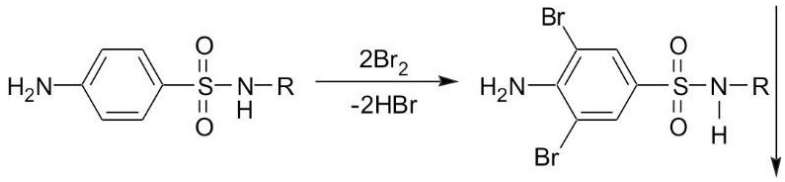
Субстанцію сульфаніламідного препарату розчиняють у 0,1 М розчині лугу та потім додають розчин солі важкого металу. При цьому утворюються забарвлені в різний колір комплексні солі, переважно не розчинні у воді (табл. 2.1). Не має бути надлишку лугу для запобігання випадіння в осад гідроксидів важких металів.

Таблиця 2.1

Кольорові реакції деяких сульфаніламідів із солями важких металів

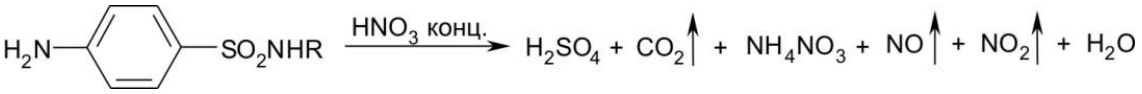
Сульфаніламід	Комплекс з $CuSO_4$	Комплекс з $CoCl_2$
Сульфаніламід	Стабільних комплексів не утворює	Стабільних комплексів не утворює
Сульфацетамід-натрій	Блакитно-зелений осад	Темно-синій колір
Сульфатіазол-натрій	Брудно-фіолетовий осад	Бузковий осад, що переходить у брудно-фіолетовий
Сульфадимезин	Жовто-зелений осад, що переходить у коричневий	
Сульфадиметоксин	Аморфний осад брудно-жовтого кольору із зеленим відтінком	Яскраво-рожевий осад з ліловим відтінком
Салазопіридазин	Зелений осад	Зелений осад
Сульфазин	Брудно-зелений осад з жовтуватим відтінком, що переходить у брудно-ліловий	Бузковий осад

4. За рахунок наявності ароматичного кільця сульфаніламіди можуть вступати в реакції галогенування, нітрування, сульфурування. Наприклад, реакція бромування:



5. *Піроліз субстанцій сульфаніламідів.* Під час нагрівання субстанцій у сухій пробірці утворюються плави різного забарвлення, водночас виділяються також газоподібні продукти. Ця реакція для окремих сульфаніламідів є специфічною. Наприклад, сульфаніламід внаслідок піролізу утворює плав фіолетового кольору, при цьому виділяється аміак. Сульфатіазол, який має атом сульфуру в гетероциклічному замісникy, утворює плав темно-бурого кольору, при цьому виділяється сірководень.

6. Усі сульфаніламіди мають атом Сульфуру в сульфамідній групі, завдяки чому після мінералізації препарату кислотою азотною концентрованою або сплавлення із 10-кратною кількістю калію нітрату утворюються сульфат-іони SO_4^{2-}:



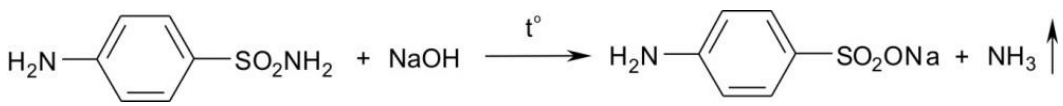
Сульфат-іони SO_4^{2-} виявляють з допомогою реакції з розчином барій хлориду в середовищі розведеної хлоридної кислоти. Для цього залишок після мінералізації розчиняють у воді і фільтрують. До фільтрату додають розведену хлоридну кислоту і розчин барій хлориду. Утворюється білий осад:

$$SO_4^{2-} + Ba^{2+} \rightarrow\downarrow BaSO_4$$

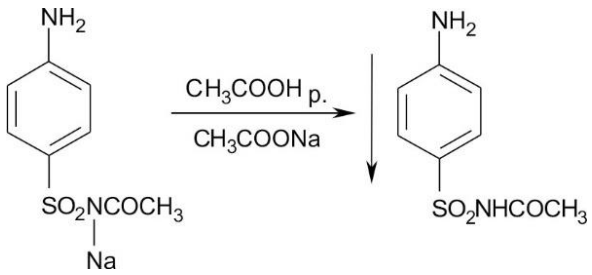
7. У разі додавання до лужних розчинів сульфаніламідів 1 % розчину натрію нітропрусиду і наступному підкисленні утворюються червоні або червоно-коричневі розчини або осади.

Окремі реакції ідентифікації сульфаніламідів:

1) сульфаніламід під час нагрівання з лугом виділяє аміак:

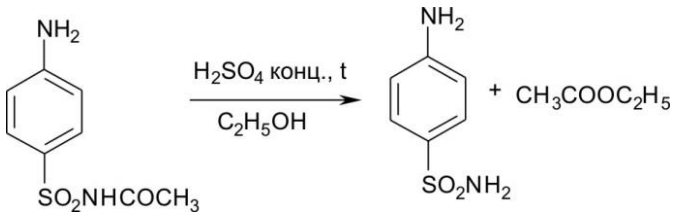


2) сульфацетамід натрію. Визначають температуру плавлення кислотної форми субстанції після осадження кислотою оцтовою:



Осад відфільтровують та проводять реакції:

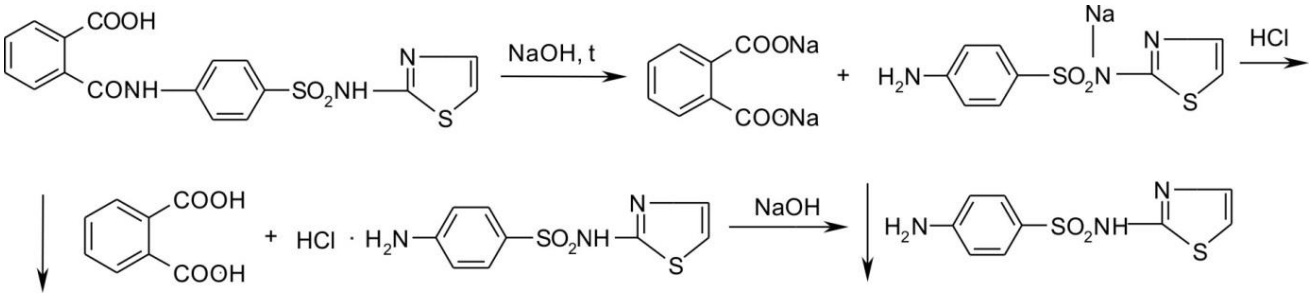
— на залишок оцтової кислоти, яку визначають (за утворенням етилацетату):



— на первинну ароматичну аміногрупу;

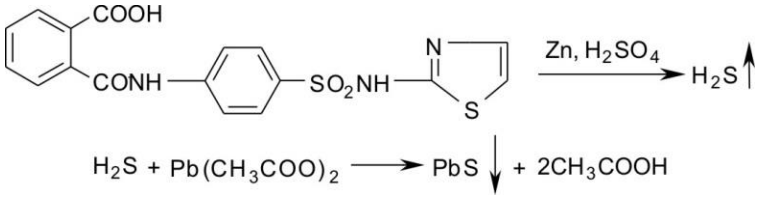
3) фталілсульфатіазол:

• до субстанції додають розчин натрію гідроксиду і кип'ятять, потім додають розчин кислоти хлористоводневої і фільтрують. Одержаний фільтрат нейтралізують розчином натрію гідроксиду. Температура плавлення осаду, що утворився, від 200 до 203 °С:

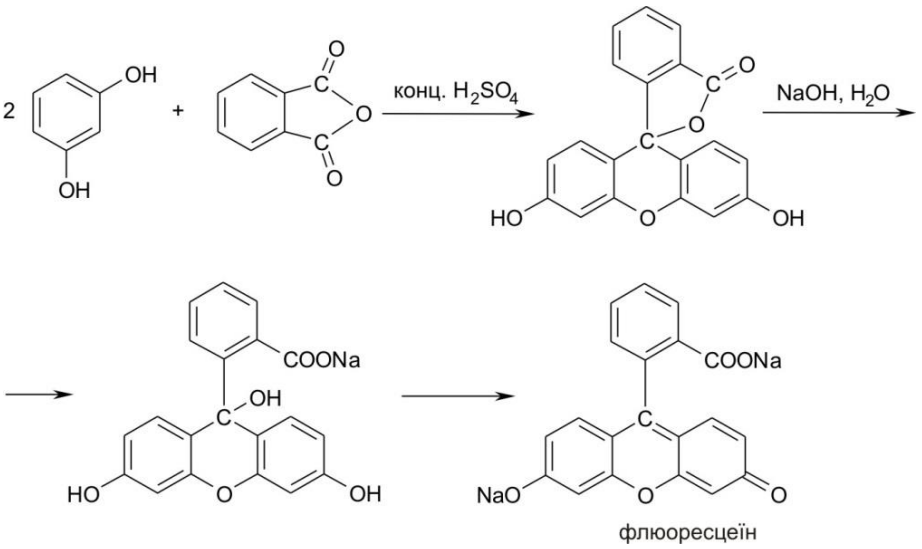


Одержаний осад дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу:

• до субстанції додають розчин кислоти сірчаної розведеної та порошок цинку. Пара, що утворюється, забарвлює свинцево-ацетатний папір у чорний колір:

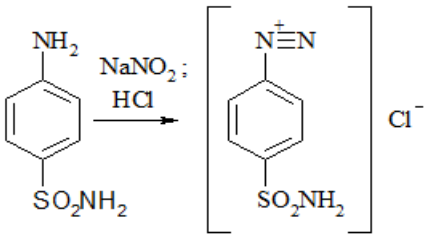


• у результаті кислотного гідролізу лікарського засобу виділяється фталева кислота, яку можна виявити за реакцією утворення флуоресцеїну. Після нагрівання з резорцином у присутності кислоти сульфатної концентрованої і додавання розчину натрію гідроксиду з'являється яскраво-зелена флуоресценція:



Кількісне визначення:

1. Метод нітритометрії. В основі визначення лежить діазотування вільної ароматичної аміногрупи. Титрування проводять, охолоджуючи до 0–10 °С:



Кінцеву точку титрування визначають з допомогою:

• внутрішніх індикаторів: тропеоліну 00 — до жовтого забарвлення; суміші тропеоліну 00 і метиленового синього (4 краплі і 2 краплі) перехід червоно-фіолетового забарвлення до блакитного; нейтрального червоного — до синього забарвлення;

• зовнішніх індикаторів: йодкрохмального (йодид крохмального, йодаткрохмального) паперу — до синього забарвлення:

$$2KIO_3 + 5NaNO_2 + 2HCl \rightarrow I_2 + 5NaNO_3 + 2KCl + H_2O;$$

• потенціометрично (без застосування індикаторів).

Паралельно проводять контрольний дослід.

Для кількісного визначення стрептоциду розчинного, фталілсульфатіазолу, салазодиметоксину тощо, в молекулах яких немає вільної ароматичної аміногрупи, метод нітритометрії можна застосовувати тільки після попереднього гідролізу.

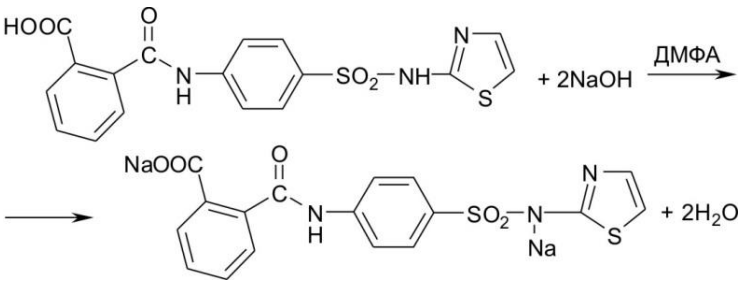
2. Метод алкаліметрії. Придатний для кількісного визначення кислотних форм сульфаніламідів, які мало розчинні у воді. Органічний розчинник екстрагує з водної фази нерозчинну субстанцію і тим самим в процесі титрування не буде спостерігатися помутніння. S = 1:



3. Метод ацидиметрії (нефармакопейний метод). Його можна використовувати для кількісного визначення сольових форм сульфаніламідів, що містять у структурі вільну первинну ароматичну аміногрупу (натрієвих солей сульфаніламідів — сульфацетамід-натрій, сульфатиазол-натрій тощо). Титрування проводять у присутності органічних розчинників (суміш спирту й ацетону) та індикаторів метилового оранжевого або суміші метилового оранжевого і метиленового синього. S = 1:



4. Метод алкаліметрії в неводному середовищі використовується для кількісного визначення сульфаніламідів, що містять у структурі заміщену первинну ароматичну аміногрупу. Субстанцію розчиняють у диметилформаміді та титрують розчином натрію гідроксиду:



Індикатор — тимоловий синій (титрують до блакитного забарвлення). S = 1/2. Пряме титрування з контрольним дослідом.

Похідні нітрофурану, нафтиридину, 8-гідроксихіноліну та хінолонкарбонових кислот. Фторхінолони

План:

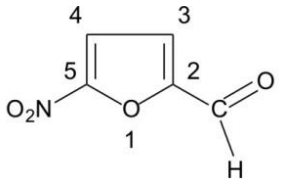
1. Похідні нітрофурану. Механізм антимікробної дії, властивості, ідентифікація, методи кількісного визначення нітрофуранів. Синтез нітрофуралу.
2. Похідні нафтиридину, 8-гідроксихіноліну та хінолонкарбонових кислот. Властивості, ідентифікація, методи кількісного визначення окремих представників.
3. Фторхінолони. Добування, механізм дії. Властивості, ідентифікація, методи кількісного визначення окремих представників.

Мета — надати системні знання щодо хімічних основ раціонального застосування та забезпечення якості лікарських засобів — похідних нітрофурану, нафтиридину, 8-гідроксихіноліну, хінолонкарбонових кислот, фторхінолонів, а саме: структури, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура — біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових похідних нітрофурану, 8-гідроксихіноліну, хінолонкарбонових кислот, фторхінолонів.

Похідні нітрофурану

Успіхи в розвитку хімії сульфаніламідних препаратів викликали активний пошук протимікробних синтетичних речовин іншої структури та вивчення впливу певних функціональних груп на рівень їх активності. Так, раніше вважалося недоцільним вводити нітрогрупу в молекулу біологічно активної речовини у зв'язку з підвищенням її токсичності. Причиною цього стали часті випадки метгемоглобінемії у робочих військових заводів, що займалися виробництвом тринітротолуолу, який в організмі відновлюється до аніліну, що є причиною захворювання. Пізніше було встановлено, що у разі введення нітрогрупи в гетероциклічне, а не в ароматичне кільце, ризик розвитку метгемоглобінемії зникає. У 1946 році до медичної практики вперше були введені лікарські

речовини — похідні 5-нітрофурану. За своєю будовою препарати цієї групи є заміщеними гідразонами (семикарбазонами) 5-нітрофурану або 2-фуральдегіду:

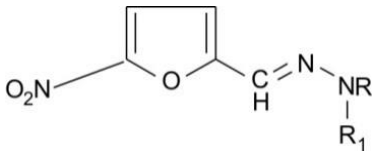


5-нітро-2-фуральдегід (5-нітрофурфурол)

До найбільш відомих препаратів цієї групи належать нітрофурал, нітрофурантоїн, фуразолідон. Ці лікарські речовини мають багато спільного в будові, тому виявляють подібні фізичні та хімічні властивості.

Похідні нітрофурану діють на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, деякі віруси, трихомонади. Нітрофурал діє на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, застосовується перорально для лікування дизентерії та зовнішньо для промивання ран. Фуразолідон діє переважно на грамнегативні мікроорганізми. Фуразолідон має здатність сенсибілізувати організм до дії алкоголю та іноді використовується для лікування алкоголізму. Іноді нітрофурани затримують ріст мікроорганізмів, стійких до сульфаніламідів та антибіотиків

Загальна формула препаратів, похідних нітрофурану:



Переміщення нітрогрупи з положення 5 у положення 3 або введення додаткової нітрогрупи у фуранове кільце призводить до значного зниження антимікробних властивостей нітрофуранів.

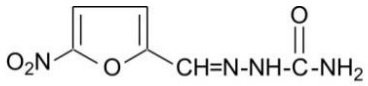
Механізм антимікробної дії нітрофуранів пов'язаний з відновленням нітрогрупи до аміногрупи та впливом відновлених форм на транспорт електронів у мікробній клітині. Крім того, нітрофурани здатні утворювати комплекси з нуклеїновими кислотами за допомогою електростатичних і водневих зв'язків, що призводить до зміни структури цих кислот та інгібування біосинтезу білків.

Властивості. Похідні 5-нітрофурану — це жовті або зеленкувато-жовті кристалічні речовини без запаху, гіркі на смак (нітрофурал). Залежно від довжини бічного ланцюга вони забарвлені в жовті кольори різних відтінків: від світло- до помаранчево-жовтого, цегельного та жовто-цегельного. Майже всі препарати цього ряду погано розчинні у воді. Трохи краще нітрофурани розчинні в етанолі та інших органічних

розчинниках, а також у лугах. Розчинність нітрофуралу у воді підвищується в присутності натрію хлориду. Унаслідок розчинення похідних нітрофуранів у лугах спостерігається утворення забарвлених у різні кольори розчинів, що пояснюється явищем ацинітротаутомерії, характерної для цих сполук. Нітрофуранові сполуки чутливі до дії світла, тому навіть розведені їх розчини слід оберігати від денного світла. Особливо сильний вплив виявляє ультрафіолетове випромінювання, що призводить до глибокого необоротного руйнування молекули. Звідси випливають умови зберігання цих препаратів — у склянках з темного скла.

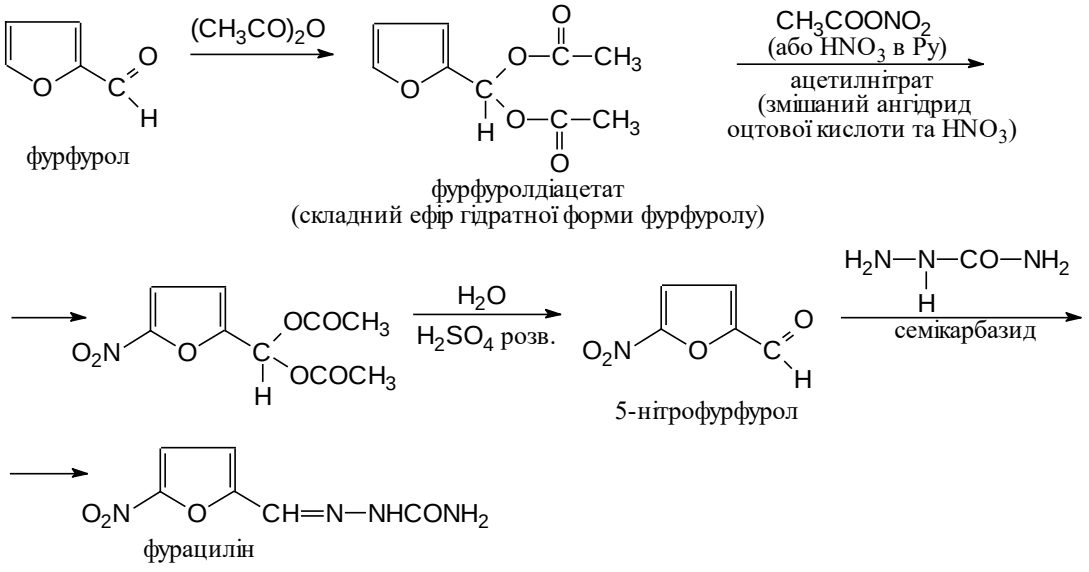
Метаболізм. Під час перорального введення вони швидко та майже повністю абсорбуються в травному тракті. Швидкість всмоктування збільшується у разі використання дрібнокристалічних препаратів або розчинів. Метаболізуються майже у всіх тканинах організму, окрім крові, з утворенням неактивних метаболітів. Виділяються через нирки. Внаслідок зниження pH сечі активність нітрофуранів різко зростає, але з'являється можливість їх реабсорбції й унаслідок цього кумуляції в організмі та токсичного ефекту. У разі отруєнь нітрофуранами необхідно підлужувати сечу для прискорення виведення препаратів.

Нітрофурал *(Nitrofuralum), Nitrofural*



5-нітро-2-фуральдегіду семикарбазон

Синтез нітрофуралу проводять, використовуючи як вихідну речовину фурфурол. Враховуючи, що похідні фурану — ацидофобні речовини, для нітрування фурфуролу застосовують ацетилнітрат або суміш кислоти нітратної і піридину. 5-Нітрофурфурол, який утворився, піддають конденсації з семікарбазидом:



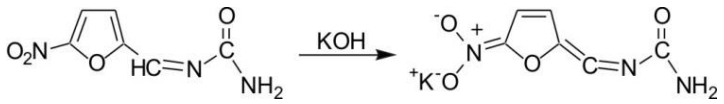
Властивості. Жовтий або зеленкувато-жовтий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Дуже погано розчинний у воді, мало розчинний у 96 % етанолі. Випускають у вигляді етанольних та водних розчинів (1:5000), таблетках та мазях. Завдяки наявності в структурі нітро- та імідної групи нітрофурал виявляє в розчинах кислотні властивості.

З метою поліпшення розчинності нітрофуралу його водні розчини готують, нагріваючи з додаванням натрію хлориду (в ізотонічній концентрації). Після охолодження до кімнатної температури розчин можна використовувати та зберігати протягом тривалого часу. Стерилізують розчини нітрофуралу впродовж 30 хвилин за температури 100 °С.

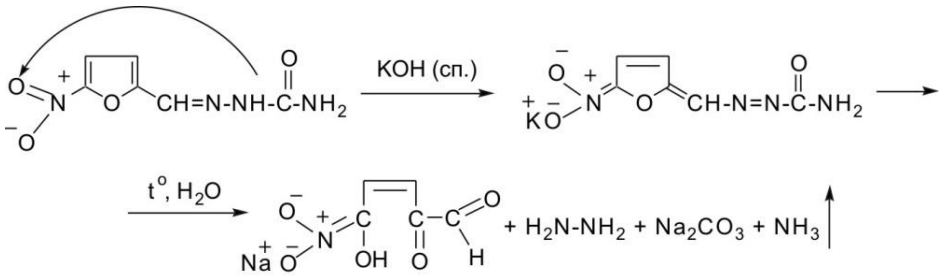
Ідентифікація:

1. ІЧ-, УФ-спектроскопія, методом ТШХ.

2. *Реакція з калію гідроксидом.* Особливістю фармакопейної ідентифікації нітрофуралу є застосування апротонного розчинника диметилформаміду і сильної основи калію гідроксиду. Структура утворених продуктів реакції залежить від умов проведення реакції. У разі додавання до розчину субстанції спиртового розчину калію гідроксиду в диметилформаміді з'являється фіолетово-червоне забарвлення:



3. У результаті розчинення наважки субстанції у водному розчині лугу з'являється помаранчево-червоне забарвлення. Нагрівання отриманого лужного розчину нітрофуралу супроводжується виділенням амоніаку:



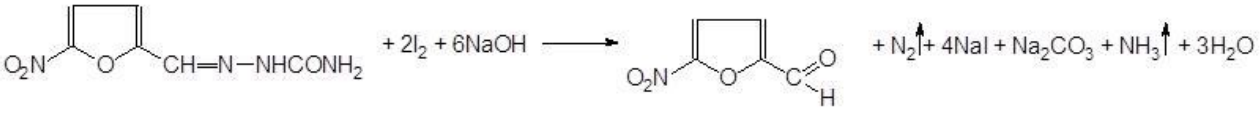
4. У результаті нагрівання в кислому середовищі з цинковим пилом нітрофурал повільно розчиняється; розчин, що утворився, знебарвлюється внаслідок відновлення нітрогрупи до аміногрупи.

Кількісне визначення:

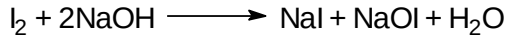
1. Спектрофотометрія.

2. Фотоколориметрія (заснована на використанні кольорових реакцій з натрію або калію гідроксидами).

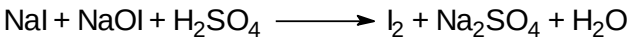
3. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор — крохмаль, S = 1/2. Наважку лікарської речовини розчиняють у воді, нагріваючи в мірній колбі. Нагрівання проводять у присутності натрію хлориду. До певної кількості розчину додають розчин лугу та надлишок титрованого розчину йоду. Відбувається окисно-відновна реакція:

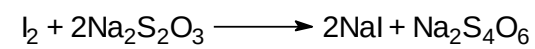


У лужному середовищі йод перебуває у вигляді йодиду та гіпойодиду:



Після підкислення йод, що виділився, відтитровують розчином натрію тіосульфату:





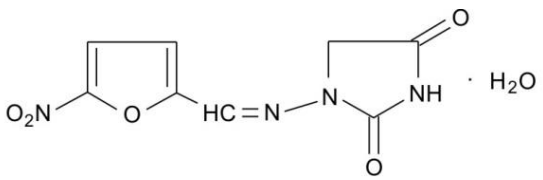
Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка захищає від дії світла та вологи.

Нітрофурал входить до складу препарату «Фурапласт», мазей «Фастин» та «Фулевіл».

Нітрофурантоїн *(Nitrofurantoin)*,

Фурадонін *(Furadoninum)*, *Nitrofurantoinum*



1-[[(нітрофуран-2-іл)метилен]аміно]імідазоліден-2,4-діон

або N-(5-нітро-2-фурфуриліден)-1-аміногідантоїн

Властивості. Жовтий кристалічний порошок або жовті кристали, без запаху або зі слабким запахом. Дуже важко розчинний у воді та етанолі, розчинний у диметилформаміді.

Ідентифікація:

1. Розчин нітрофурантоїну в диметилформаміді, забарвлений у жовтий колір, у разі додавання декількох крапель 0,5 М спиртового розчину калію гідроксиду набуває коричнево-жовтого забарвлення.

2. Під час взаємодії водного розчину субстанції з розчином натрію гідроксиду з'являється темно-червоне забарвлення.

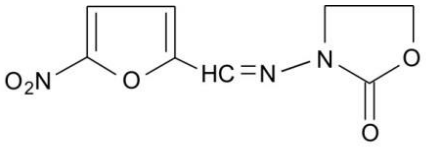
Кількісне визначення:

1. Фотоколориметрія.

2. Алкаліметрія в неводному середовищі, титрант — розчин натрію метилату в суміші диметилформаміду і діоксану, індикатор — тимоловий синій. S = 1.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка захищає від дії світла та вологи.

Фуразолідон *(Furazolidonum), Furazolidone*



N-(2-фурфуриліден)-амінооксазолідон-2

Властивості. Жовтий або зеленкувато-жовтий порошок без запаху, слабкогіркий на смак; практично не розчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі.

Ідентифікація:

1. Метод ІЧ-спектрофотометрії.

2. Нагрівання водного розчину субстанції з розчином натрію гідроксиду — з'являється буре забарвлення.

3. Розчин фуразолідону в диметилформаміді забарвлений у жовтий колір; у разі додавання декількох крапель етанольного розчину калію гідроксиду стає фіолетовим.

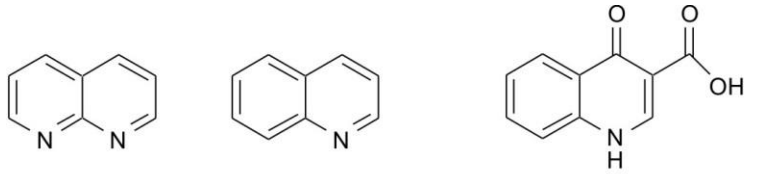
Кількісне визначення:

Фотоколориметрія, УФ-спектрофотометрія.

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

Похідні нафтиридину, 8-гідроксихіноліну та хінолонкарбонових кислот

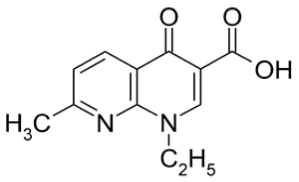
Поштовхом до розвитку групи протимікробних засобів похідних хінолонкарбонових кислот був синтез кислоти налідиксової, яка за своєю структурою є похідним нафтиридину.



нафтиридин хінолін хінолонкарбонова кислота

Незважаючи на те, що кислота налідиксова є похідним нафтиридину, а не хіноліну, її традиційно відносять до першого представника групи хінолінів, враховуючи їх спільний механізм дії. Похідні нафтиридину та 8-гідроксихіноліну використовуються в медицині з 1960-х років і виявляють антимікробну та протигрибкову активність. Вони характеризуються високою бактерицидною активністю. Механізм їх дії полягає в блокуванні синтезу ДНК мікробної клітини шляхом інгібування двох ферментів, необхідних для нормального росту та розмноження бактеріальної клітини — ДНК-гірази та її гомолога — топоізомерази-IV.

Кислота налідиксова *(Acidum nalidixicum), Неграм, Невіграмон*

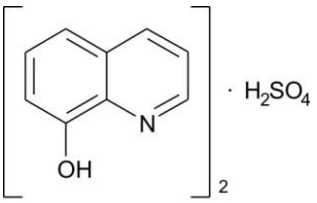


1-етил-7-метил-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбонова кислота

Кислота налідиксова — антимікробний препарат, ефективний по відношенню до грамнегативних бактерій (переважно кишкової і дизентерійної паличок), що є стійкими до антибіотиків та сульфаніламідних препаратів. Застосовують кислоту налідиксову у вигляді таблеток і капсул, переважно для лікування інфекцій нирок та сечовидільних шляхів.

Першим представником 8-гідроксихінолінів є хінозол, який зараз в Україні не використовується, але представлений на міжнародному фармацевтичному ринку у вигляді препаратів для зовнішнього застосування.

Хінозол *(Chinosolum)*



8-гідроксихіноліну сульфат

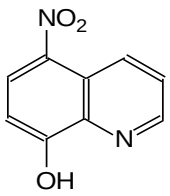
Властивості. Хінозол — дрібнокристалічний порошок лимонно-жовтого кольору з температурою плавлення 175–176 °С, зі специфічним запахом і пекучим смаком. Він легко розчиняється у воді, важко розчиняється в етанолі, не розчиняється в етері та низці інших органічних розчинників. Термостійкість хінозолу є важливою його властивістю з погляду зручності приготування стерильних лікарських форм.

Надзвичайно важливою сприятливою властивістю хінозолу є й те, що він не з'єднується з білками, а отже, не інактивується останніми, добре проникає в тканини. Метаболізується шляхом глюкурунування. Виявляє антисептичну (знезаражувальну) і сперматоцидну дію. Малотоксичний, застосовується для промивання ран, виразок, дезінфекції рук, спринцювань.

Хлоровмісні сполуки 8-гідроксихіноліну (хлорхінальдол), окрім антимікробної, характеризуються також антипротозойною дією, але через високу токсичність використовуються досить обмежено. Наразі найбільш відомим з-поміж похідних 8-гідроксихіноліну є нітроксолін, який діє на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми, а також на гриби роду *Candida.*

Нітроксолін *(Nitroxolinum)*

5-НОК (5-NOC)



5-нітро-8-гідроксихінолін

Властивості. Нітроксолін — дрібнокристалічний порошок жовтого кольору, практично не розчинний у воді, мало розчинний в етанолі.

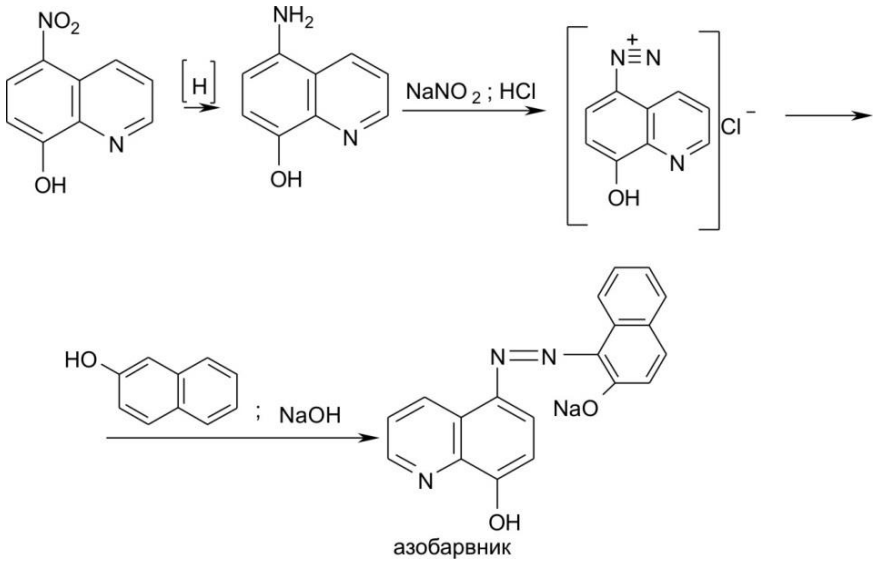
Метаболізм. Нітроксолін швидко всмоктується у ШКТ, виводиться з організму нирками в незміненому вигляді, тому він використовується для лікування інфекцій сечостатевої системи.

Ідентифікація:

1. Методи ІЧ-, УФ-спектрофотометрії, ТШХ.

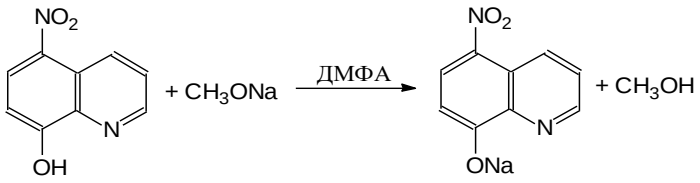
2. *Реакція на фенольний гідроксил.* Взаємодіючи з розчином $FeCl_3$, нітроксолін утворює комплекс чорно-зеленого кольору.

3. *Реакція утворення азобарвника* помаранчево-червоного кольору після відновлення нітрогрупи до аміногрупи:

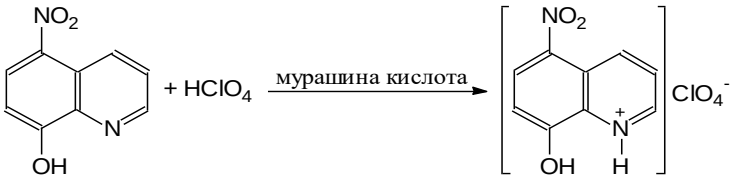


Кількісне визначення:

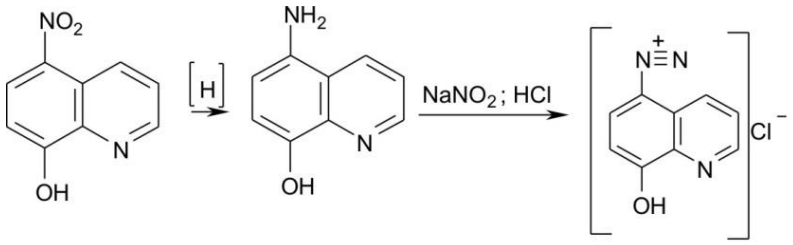
1. Алкаліметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом. Наважку речовини розчиняють у ДМФА і титрують розчином натрію метилату від жовтого до синьо-зеленого забарвлення, індикатор — розчин тимолового синього в ДМФА. S = 1:



2. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування. Наважку речовини розчиняють у мурашиній кислоті і титрують розчином кислоти хлорної до жовтого забарвлення, індикатор — малахітовий зелений. S = 1:



3. Нітритометрія після відновлення нітрогрупи до аміногрупи. S = 1:

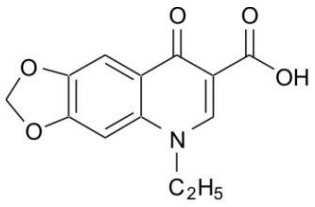


Застосування та зберігання. Нітроксолін застосовують у вигляді таблеток як антибактеріальний засіб для лікування інфекцій сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, простатит тощо). Зберігають у сухому, захищеному від світла місці.

Похідні хінолонкарбонових кислот

Представником хінолонкарбонових кислот є кислота оксолінова, яка виявляє антимікробну активність переважно відносно грамнегативних мікроорганізмів (зокрема, *Proteus* spp., *Escherichia coli* тощо), а також *Staphylococcus aureus.*

Кислота оксолінова *(Acidum oxolinicum)*



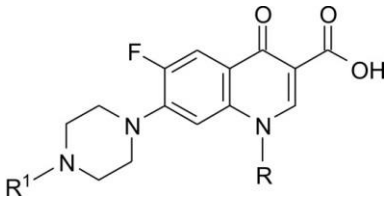
5-етил-8-оксо-5,8-дигідро-1,3-діоксоло
[4,5-g]хінолін-7-карбонова кислота

Застосовується для лікування пієлітів, нефритів, циститів, простатитів та з метою профілактики інфекцій сечовивідних шляхів. Наразі кислота оксолінова має обмежене використання.

Фторхінолони

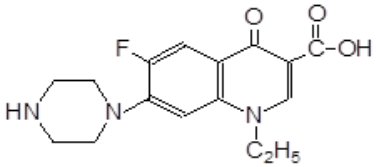
Завдяки вивченню широкого кола аналогів кислоти оксолінової вченими було встановлено, що найвищою активністю та широким спектром дії з хінолонкарбонових кислот характеризуються фторхінолони — сполуки, що мають атоми фтору в біциклічній хіноліновій системі. Висока активність фторхінолонів пояснюється їх кращою здатністю проникати всередину бактеріальної клітини, що обумовлено їх більшою ліпофільністю порівно з іншими похідними хінолонкарбонових кислот. Усі фторхінолони активні до більшості грамнегативних мікроорганізмів, багатьох штамів стафілококів, леглонел та мікоплазм.

До цієї групи лікарських засобів належать фторпохідні 3-хінолонкарбонової кислоти загальної формули:



Першим представником групи фторхінолонів є норфлоксацин. Він є активним відносно деяких грампозитивних мікроорганізмів і мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази.

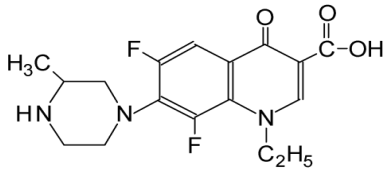
Норфлоксацин *(Norfloxacinum),* ***Норбактин*** *(Norbactinum)*



1-етил-6-фтор-1,4-дигідро-7-(1-піперазиніл)-4-оксо-
3-хінолінкарбонова кислота

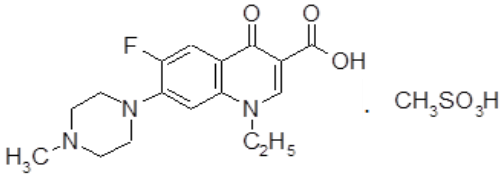
Наступний представник цього ряду ломефлоксацин має вищий ступінь усмоктування, краще проникає в тканини й органи. Його стійка концентрація в плазмі зберігається за одноразового щоденного прийому.

Ломефлоксацин *(Lomefloxacinum),* ***Максаквін*** *(Maxaquin)*



1-етил-6,8-дифтор-1,4-дигідро-7-(3-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолін-карбонова кислота

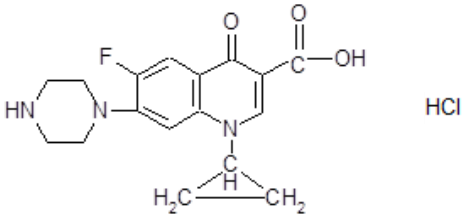
Пефлоксацин *(Pefloxacinum),* ***Абактал*** *(Abaktalum)*



1-етил-6-фтор-7-(4-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (у вигляді мезилату)

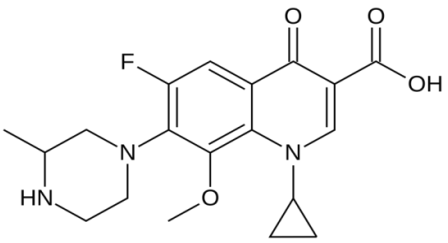
Заміна етильного радикала в 1 положенніна циклопропільний призводить до збільшення активності фторхінолонів у 3–8 разів (Ципрофлоксацин, Гатифлоксацин).

Ципрофлоксацину гідрохлорид *(Ciprofloxacini hydrochloridum),*
Ципробай *(Ciprobay),* ***Цифран*** *(Cifran)*



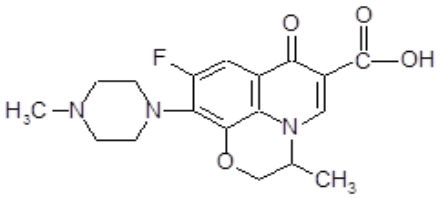
1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти гідрохлорид

Гатифлоксацин *(Gatifloxacinum),* ***Бігафлон*** *(Bigaflon)*



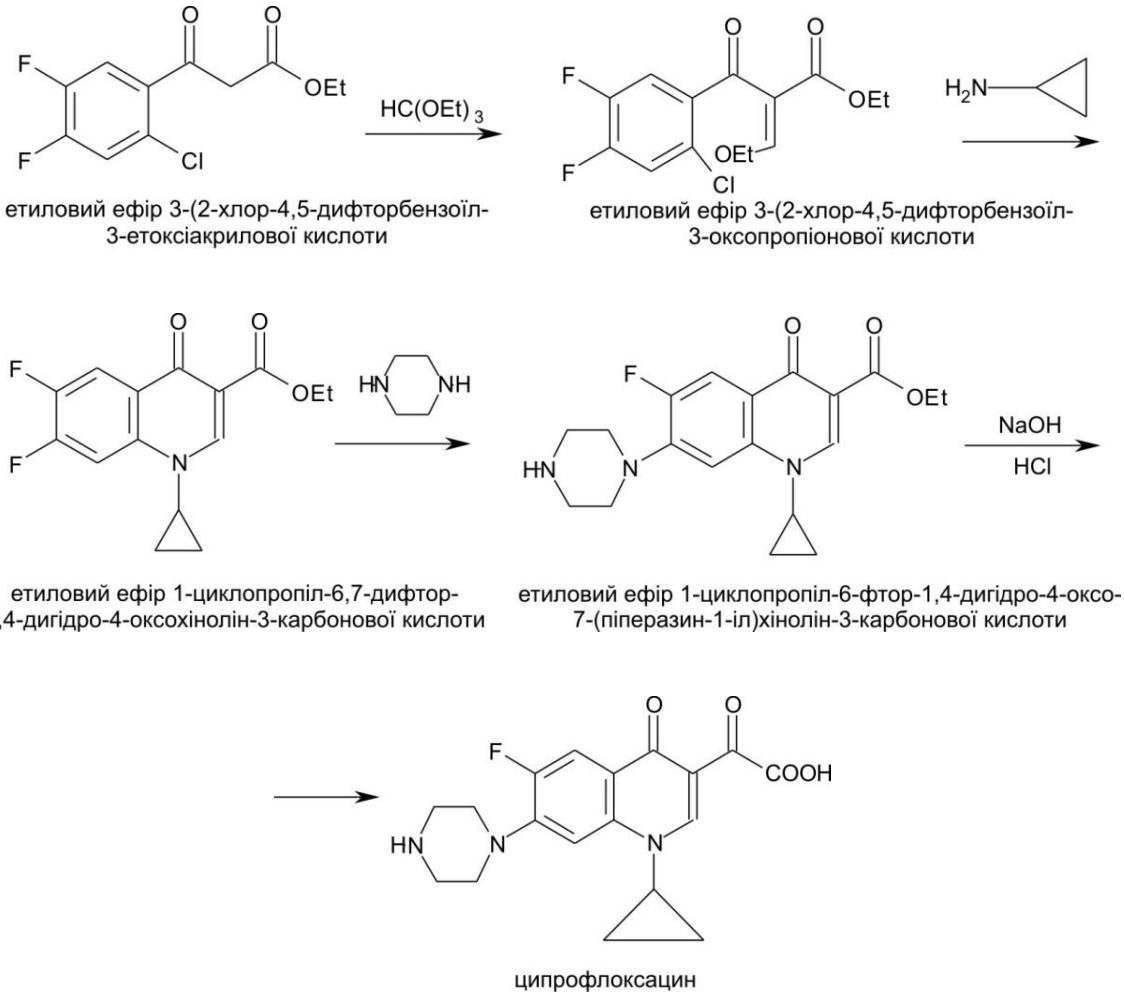
1-циклопропіл-6-фтор-8-метокси-7-(3-метилпіперазин-1-іл)-4-оксохінолін-3-карбонова кислота

Офлоксацин *(Ofloxacinum),* ***Таривід*** *(Tarivid),* ***Зіноцин*** *(Zinocin)*



9-фтор-2,3-дигідро-3-метил-10-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-7Н-піридо / 1,2,3-de / 1,4-бензоксазинкарбонова кислота

Добування. Ципрофлоксацин одержують хімічним синтезом за схемою:

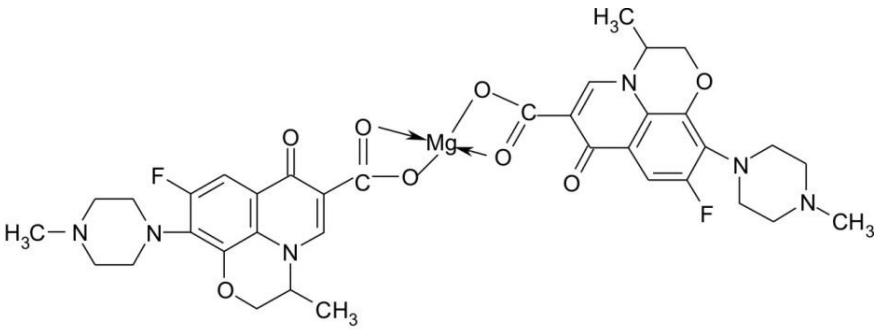


Властивості. Фторхінолони — блідо-жовті кристалічні порошки (норфлоксацин і ципрофлоксацин гігроскопічні), дуже мало або практично не розчинні у воді, мало розчинні в етанолі та ацетоні. Хлороводневі солі офлоксацину та ципрофлоксацину розчинні у воді та практично не розчинні в етанолі, ацетоні та метиленхлориді.

Тенденція деяких фторхінолонів (норфлоксацин, ципрофлоксацин) у високих дозах спричиняти кристалурію в лужній сечі пояснюється утворенням малорозчинної

цвітер-іонної форми. Тому ці препарати не призначають одночасно з розчинами препаратів, що мають лужне середовище.

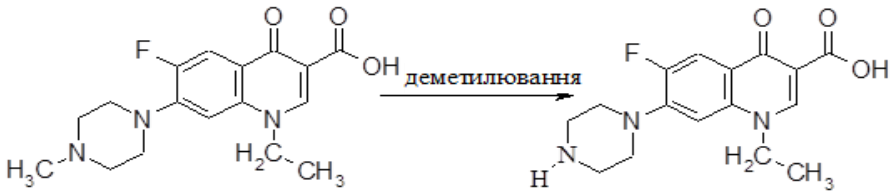
Фторхінолони несумісні з речовинами, які містять солі дво- та тривалентних металів, зокрема мінераловмісними вітамінами, антацидними препаратами та ін. Причиною несумісності є їх здатність до комплексоутворення, прикладом може бути утворення комплексу офлоксацину з катіонами магнію:



комплекс офлоксацину з Mg^{2+}

Аналогічні комплекси із фторхінолонами утворюють катіони кальцію, феруму, вісмуту та цинку.

Метаболізм. Фторхінолонові препарати мають високу біодоступність у разі перорального прийому. В організмі не метаболізуються за винятком пефлоксацину, який піддається деметилюванню. Активним метаболітом пефлоксацину є норфлоксацин:



пефлоксацин норфлоксацин

Ідентифікація:

1. Метод ІЧ-спектрофотометрії.

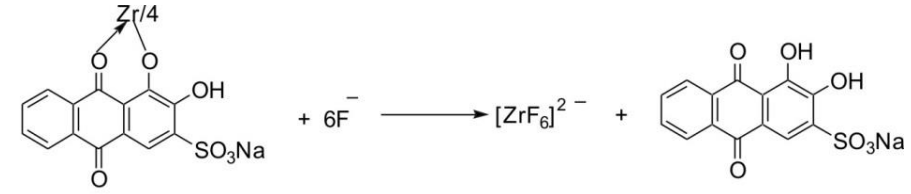
2. *Реакції утворення забарвлених осадів із загальноалкалоїдними реактивами* (розчин калію йодовісмутату, кислота пікринова тощо).

Реакції на фториди:

а) після попередньої мінералізації субстанції та додавання розчину кальцію хлориду спостерігається біла опалесценція:

$$2F^- + CaCl_2 \rightarrow CaF_2\downarrow + 2Cl^-$$

б) після мінералізації субстанції шляхом сплавлення з металевим натрієм, фториди виявляють реакцією з розчином алізарину в присутності цирконію (IV) нітрату в середовищі кислоти хлоридної. Забарвлення з червоно-фіолетового переходить у жовте:

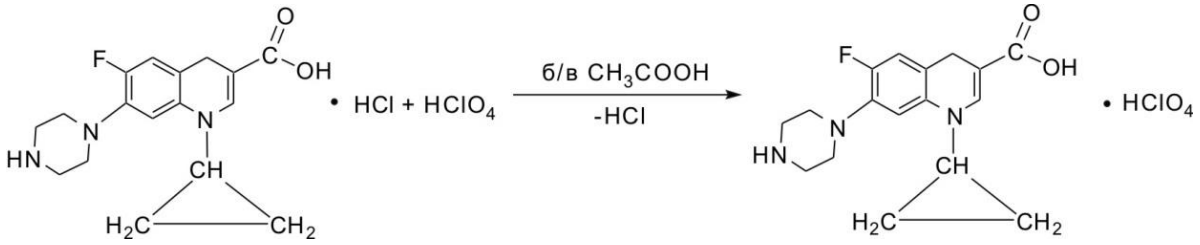


комплекс алізарину з цирконієм (червоно-фіолетовий) — алізарин (жовтий)

4. *Реакції на хлориди* (для хлористоводневих солей).

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування. Визначення кінцевої точки титрування проводять потенціометрично. S = 1.



2. Хлористоводневі солі визначають методом рідинної хроматографії.

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

Застосування. Усі фторхінолони випускають у вигляді таблеток, розчинів у флаконах для інфузій і розчинів в ампулах (концентрат, що підлягає розведенню). Застосовують препарати для лікування інфекцій дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, шлунково-кишкового тракту, післяопераційних інфекцій, інших гнійно-запальних процесів.

Фторхінолони не призначають особам віком до 18 років через ризик розвитку артротоксичних ефектів (патологічних змін у тканині хряща у дітей).

ТЕМА 3. ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

План лекції:

3.1. Протитуберкульозні препарати. Класифікація. Механізм дії.

3.2. Основні протитуберкульозні препарати.

3.3. Резервні протитуберкульозні препарати.

Мета — надати системні знання щодо хімічних основ раціонального застосування та забезпечення якості протитуберкульозних фармацевтичних препаратів, а саме: структури, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура — біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових протитуберкульозних лікарських засобів.

Туберкульоз — інфекційне захворювання людини і тварин, яке викликається мікобактерією туберкульозу і може вражати всі органи людини. Найчастіше вражаються легені, оскільки саме через них відбувається зараження організму. Мікобактерія (паличка Коха) була відкрита в 1882 році Робертом Кохом. Вона стійка на поверхні ґрунту до 2 років, у вуличному пилу — до 10 днів, у річковій воді — до 5 місяців, на навколишніх предметах (меблі, книги, посуд, постільна білизна, рушники тощо) — кілька місяців. Мікобактерія туберкульозу стійка також до дії спирту, кислот і лугів, але гине під дією сонячних променів і високих температур протягом декількох хвилин.

До 1940 року терапія туберкульозу була спрямована лише на створення повноцінних умов життя та поліпшення харчування хворих. Хіміотерапевтичні засоби протитуберкульозної дії були одержані пізніше. Першими препаратами протитуберкульозної дії стали тіосемикарбазони, а потім були синтезовані протитуберкульозні препарати інших хімічних груп. Також широке застосування здобули антибіотики протитуберкульозної дії. Більшість протитуберкульозних препаратів виявляють туберкулостатичний ефект (пригнічують розмноження та вірулентність збудника), деякі (ізоніазид, стрептоміцин та рифампіцин) у високих концентраціях діють бактерицидно.

На сьогодні протитуберкульозні препарати поділяють на дві групи — основні та резервні. До основних належать препарати першого ряду, які мають максимальну дію за мінімальної шкідливості. Також сюди входять препарати другого ряду, які застосовують за резистентності мікобактерій до фармацевтичних препаратів першого ряду. Вони менш ефективні та більш токсичні.

3.1. Протитуберкульозні препарати. Класифікація. Механізм дії

Основні протитуберкульозні препарати:

1. Похідні *пара-аміносаліцилової кислоти* (ПАСК-Na, кальцію бензамідосаліцилат).
2. Похідні *гідразиду ізонікотинової кислоти* (ізоніазид, фтивазид).
3. Похідні *піразину* (піразинамід).
4. Похідні *аліфатичних амінів* (етамбутолу гідрохлорид).
5. *Антибіотики I ряду* (стрептоміцин, рифампіцин).

До резервних відносять інші препарати, які призначають у разі неефективності основних протитуберкульозних лікарських засобів. Резервні препарати використовуються насамперед тоді, коли вже розвинулась стійкість мікобактерій до препаратів основного ряду.

Резервні протитуберкульозні препарати:

1. *Тіоаміди ізонікотинової кислоти* (етіонамід, протіонамід).
2. *Антибіотики II ряду* (канаміцин, циклосерин та ін.).
3. *Фторхінолони* (ломефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин).

Резистентність мікобактерій настає значно повільніше за одночасного вживання декількох моно- або комбінованих препаратів протитуберкульозної дії.

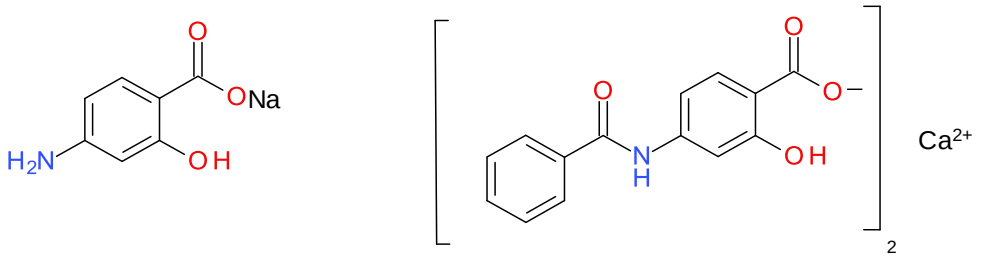
3.2. Основні протитуберкульозні препарати

Похідні *пара*-аміносаліцилової кислоти

Пара-аміносаліцилова кислота була першим синтетичним препаратом, який був запропонований для лікування туберкульозу в 1946 році. *Пара*-аміносаліцилова кислота сприяє утворенню каменів у сечовивідних шляхах, тому її використовують

у вигляді солей. У медичній практиці використовують два препарати цієї групи — натрію *пара*-аміносаліцилат і кальцію бензамідосаліцилат:

Натрію пара-аміносаліцилат ***Бепаск***

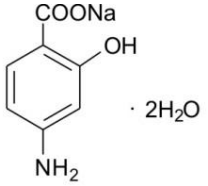


Похідні *пара*-аміносаліцилової кислоти мають селективну бактеріостатичну дію відносно мікобактерії туберкульозу.

Механізм фармакологічної дії похідних *пара*-аміносаліцилової кислоти пов'язаний з конкурентним інгібуванням та перешкоджанням входження *пара*-амінобезойної кислоти до складу фолієвої кислоти, яка необхідна для росту та розмноження бактерій. *Пара*-аміносаліцилова кислота завдяки своїй ліпофільності та структурній схожості з *пара*-амінобезойною кислотою включається до складу фолієвої кислоти мікобактерій, після чого фолієва кислота втрачає притаманну їй функцію брати участь у синтезі ДНК та РНК. Враховуючи конкурентний механізм дії, для лікування туберкульозу необхідно призначення похідних *пара*-аміносаліцилової кислоти в ударних дозах.

У шлунку кислота хлоридна, як більш сильна, витісняє *пара*-аміносаліцилову кислоту з її солей. Через це їх пероральне застосування може призводити до зниження кислотності шлункового соку та виникнення диспептичних явищ. З метою запобігання виникнення цієї побічної дії, у разі прийому натрію *пара*-аміносаліцилату і кальцію бензамідосаліцилату доцільною є необхідність запивати їх молоком або лужною мінеральною водою.

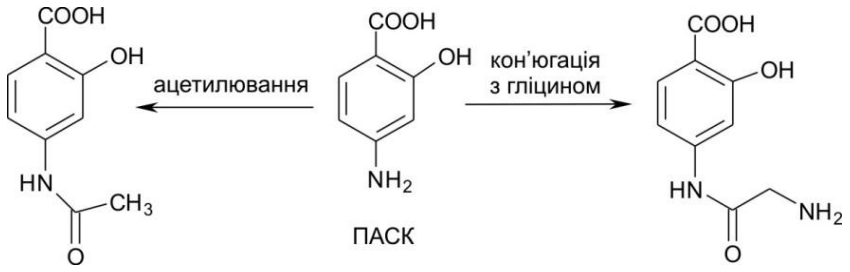
Натрію пара-аміносаліцилат *(Natrii paraaminosalicylas)*



натрієвої солі *пара*-аміносаліцилової кислоти дигідрат

Властивості. Натрію *пара*-аміносаліцилат — білий або білий зі злегка рожевим відтінком дрібнокристалічний порошок, легко розчинний у воді, мало розчинний в етанолі. Водні розчини натрію *пара*-аміносаліцилату нестабільні: залежно від pH середовища можуть відбуватися процеси окиснення або декарбоксилювання субстанції. За температури вище 80 °С натрію *пара*-аміносаліцилат у водному розчині розкладається, тому його розчини для ін'єкцій готують, дотримуючись певних умов стерилізації та з додаванням стабілізаторів.

Метаболізм. У разі перорального прийому натрію *пара*-аміносаліцилат добре всмоктується в ШКТ та проникає в кров і внутрішні органи. В подальшому натрію *пара*-аміносаліцилат ацетилюється (~50 %) і піддається кон'югації з гліцином (~30 %).

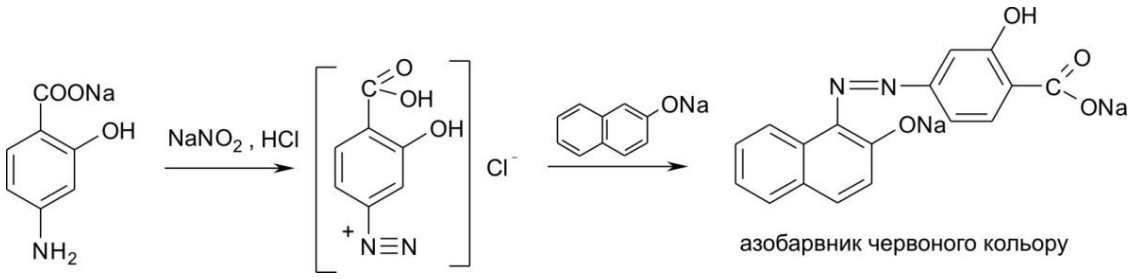


Натрію *пара*-аміносаліцилат та ізоніазид є конкурентами в реакціях ацетилювання, тому за їх одночасного застосування в крові та сечі підвищується рівень активного ізоніазиду.

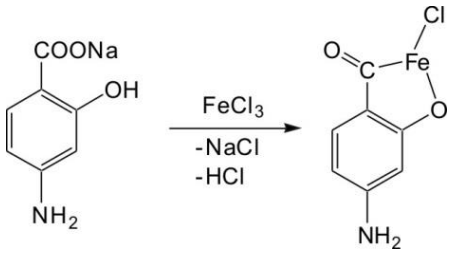
Ідентифікація:

1. Методи ІЧ- та УФ-спектрофотометрії.

2. *Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.*



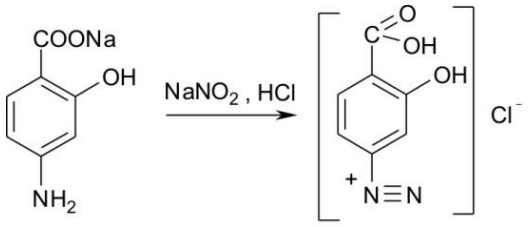
3. *Реакція на фенольний гідроксил.* У разі додавання до розчину субстанції натрію *пара*-аміносаліцилату розчину $FeCl_3$ спостерігається фіолетово-червоне забарвлення:



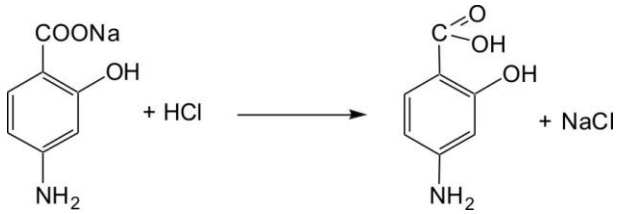
4. Субстанція дає *реакції на натрій.*

Кількісне визначення:

1. Нітритометрія із зовнішнім індикатором (йодкрохмальний папір). S = 1.



2. Ацидиметрія, пряме титрування. S = 1.



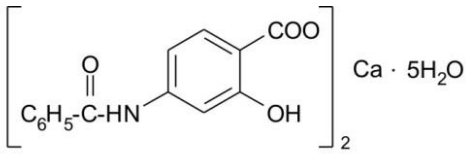
3. Броматометрія. S = 1,5.

4. Йодхлорометрія. S = 1/2.

Застосування та зберігання. Натрію *пара*-аміносаліцилат застосовують у вигляді таблеток та розчинів для ін'єкцій з метою лікування туберкульозу різних форм та локалізації. Зберігають у щільно закупореному контейнері, який захищає від дії світла.

Кальцію бензамідосаліцилат

(Calcii Benzamidosalicylas), ***Бепаск*** *(Bepascum)*



пара-бензоїламіносаліцилату кальцію пентагідрат

Властивості. Кальцію бензамідосаліцилат — білий або білий з кремуватим відтінком порошок, практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі з утворенням каламутних розчинів.

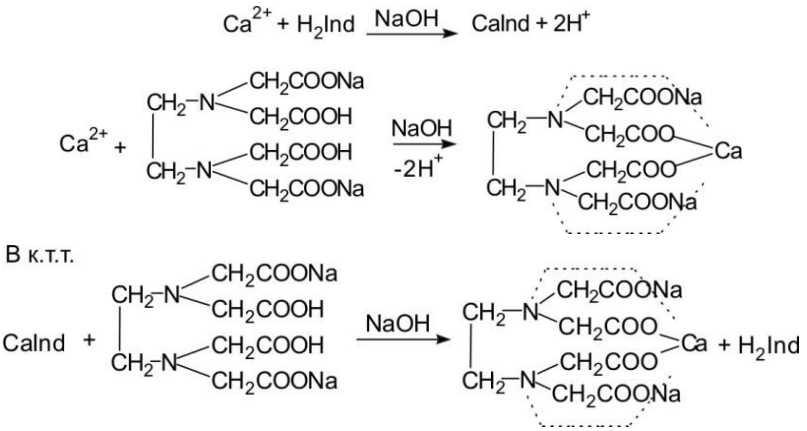
Метаболізм. У ШКТ кальцію бензамідосаліцилат вивільняє *пара*-аміносаліцилову кислоту дуже повільно, враховуючи його погану розчинність у воді. Це сприяє меншому подразненню слизової оболонки шлунка та кращій переносимості препарату порівняно з натрію *пара*-аміносаліцилатом. *Пара*-аміносаліцилова кислота, яка утворилась в процесі гідролізу кальцію бензамідосаліцилату, піддається ацетилюванню та кон'югації з гліцином.

Ідентифікація:

1. *Реакції на іон кальцію.* Проводять після попереднього нагрівання субстанції в кислоті хлоридній розведеній.

2. *Реакція на фенольний гідроксил* з розчином $FeCl_3$.

Кількісне визначення. Комплексонометрія. Субстанцію попередньо спалюють і прожарюють у муфелі, залишок розчиняють у кислоті хлористоводневій і титрують розчином натрію едетату. Наприкінці титрування додають розчин натрію гідроксиду і індикатор — мурексид. S = 1.



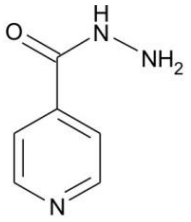
Застосування та зберігання. Кальцію бензамідосаліцилат призначають у вигляді таблеток для лікування туберкульозу різних форм та локалізації. Зберігають у щільно закупореному контейнері.

Похідні гідразиду ізонікотинової кислоти

Менш токсичними та більш ефективними, ніж похідні *пара*-аміносаліцилової кислоти, є похідні гідразиду ізонікотинової кислоти (ізоніазид, фтивазид, салюзид, салюзид розчинний). Їх фармакологічна дія пов'язана з пригніченням процесу синтезу міколевих кислот — компонентів клітинної оболонки мікобактерій. Похідні гідразиду ізонікотинової кислоти утворюють хелатні комплекси з іонами важких металів, які входять до складу дихальних ферментів і таким чином пригнічують дихання мікобактерій, порушують будову фосфоліпідів та синтез міколевої кислоти у клітинній мембрані мікобактерій. Важливу роль у прояві похідними гідразиду ізонікотинової кислоти бактеріостатичного ефекту пов'язують саме з наявністю гідразидної групи, яка забезпечує проникнення препаратів в мікобактерію туберкульозу, з одного боку, і є мало токсичною для організму, з іншого боку.

Деякі мікроорганізми не містять у клітинній оболонці міколевих кислот, що обумовлює високу вибірковість дії похідних ізонікотинової кислоти. Стійкість мікобактерій до них розвивається повільно.

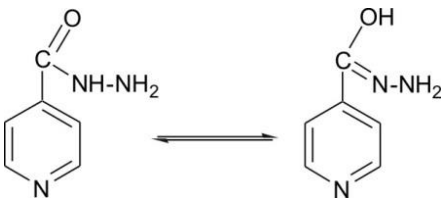
Ізоніазид *(Isoniazidum)*



гідразид ізонікотинової кислоти

Властивості. Ізоніазид — білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак, легко розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі. Завдяки наявності в структурі залишку гідразину виявляє відновні властивості, є активним хелатувальним агентом (утворює хелатні комплекси з катіонами металів).

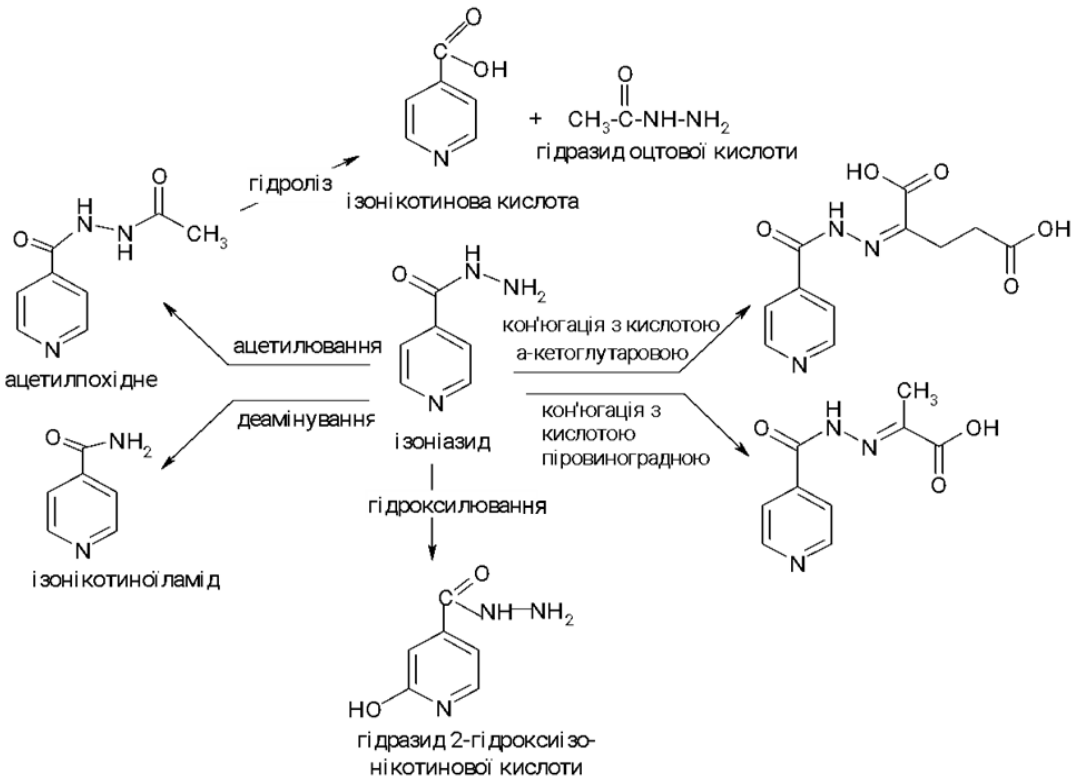
Похідні ізонікотинової кислоти мають здатність до таутомерних перетворень:



При цьому вони можуть проявляти в розчинах як кислотні, так і основні властивості, які характеризуються константами іонізації. Наприклад, ізоніазид за pH нижче за 1,6 проявляє себе в розчині як основа, а за pH вище ніж 13,15 поводить себе як кислота.

Активну роль у дії ізоніазиду відіграє мідь, що міститься в крові, утворення хелату з якою надає речовині додаткової ліпофільності, потрібної для проникнення крізь найбільш гідрофобну з бактеріальних оболонок.

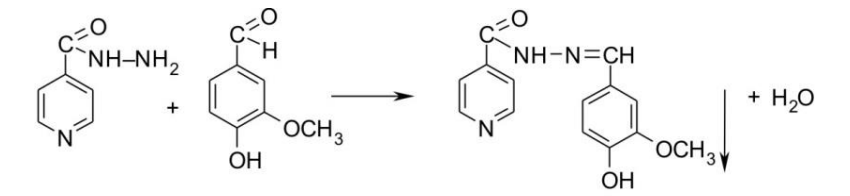
Метаболізм. Ізоніазид швидко всмоктується у ШКТ, легко проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр і виявляється в різних тканинах і рідинах організму. У різних людей швидкість метаболізму ізоніазиду контролюється генетично і може суттєво відрізнятися. Ізоніазид у кількості 50–70 % виводиться нирками в незміненому вигляді, решта метаболізується за декількома напрямками. Основним метаболітом є неактивне ацетилпохідне. Активним метаболітом ізоніазиду є ізонікотиноїламід. Крім того, ізоніазид гідроксилюється та утворює гідразони з піровиноградною і α-кетоглутаровою кислотами.



Ідентифікація:

1. Визначення температури плавлення субстанції (170–174 °C).
2. Метод ІЧ-спектрофотометрії.

3. *Реакція конденсації з ваніліном.* Визначення температури плавлення гідразону (жовтий осад), отриманого за взаємодії ізоніазиду з ваніліном:

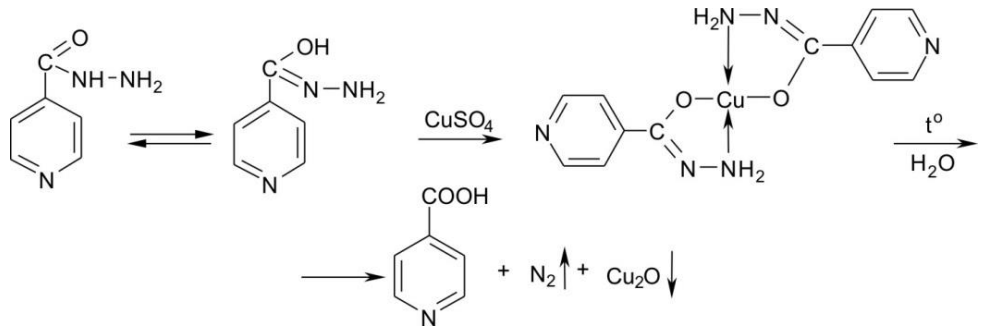


3-метокси-4-гідроксибензальдегід (ванілін)

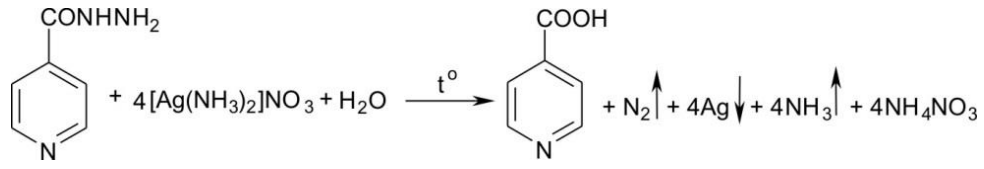
3-метокси-4-гідроксибензиліденгідразид ізонікотинової кислоти

Ванілін можна також ідентифікувати, використовуючи якісні реакції на альдегіди.

4. *Реакція з розчином купруму (II) сульфату.* Під час взаємодії ізоніазиду з $CuSO_4$ утворюється блакитний осад і блакитне забарвлення, які у разі нагрівання набувають жовто-зеленого кольору; також спостерігається виділення бульбашок газу:

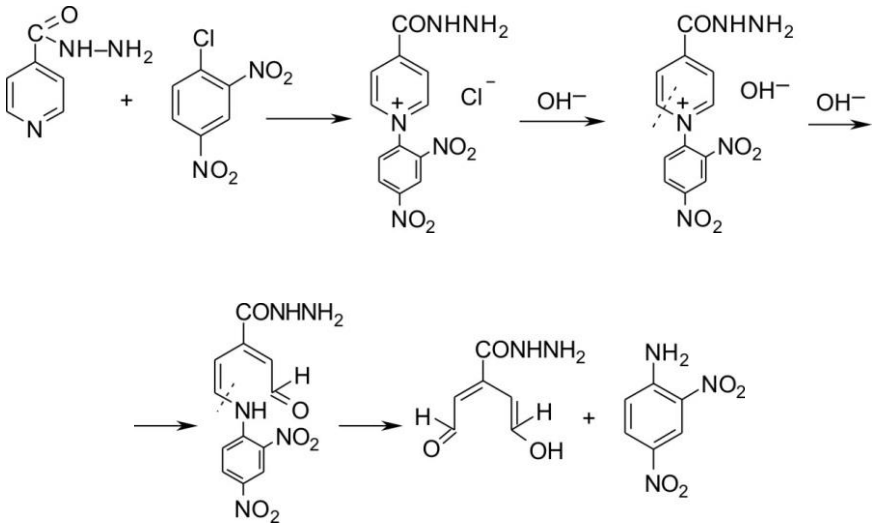


5. *Реакція з аміачним розчином аргентуму нітрату.* Реакція базується на відновних властивостях ізоніазиду, які зумовлені наявністю залишку гідразину в молекулі препарату. Під час взаємодії ізоніазиду з аміачним розчином аргентуму нітрату спочатку утворюється жовтуватий осад, потім — наліт металевого срібла на стінках пробірки:



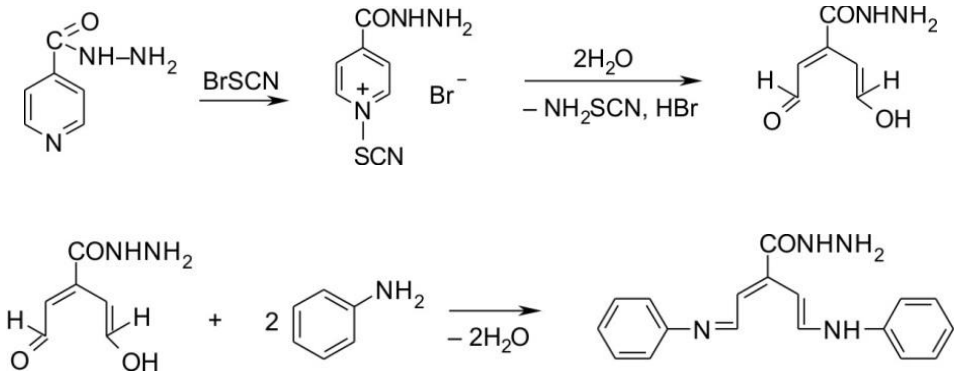
6. *Реакції на піридиновий цикл*:

а) з розчином 2,4-динітрохлорбензолу з'являється червоно-буре забарвлення, яке швидко переходить у червоно-коричневе:



б) з розчинами ціанброміду та аніліну утворюється жовте забарвлення (див. нікетамід):

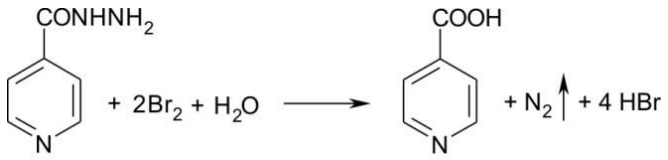
$$Br_2 + NH_4SCN \rightarrow BrSCN + NH_4Br$$



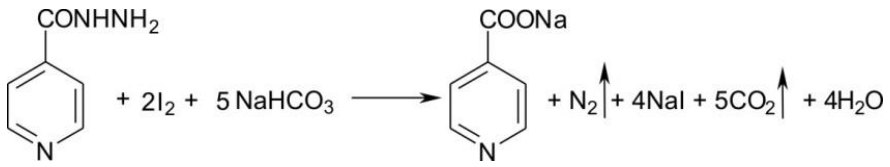
Кількісне визначення. Методи кількісного визначення препаратів похідних ізонікотинової кислоти (ізоніазиду, фтивазиду тощо) базуються на окисненні продуктів гідролізу препаратів. З цією метою використовують окисно-відновні методи — йодометрію та броматометрію.

1. Броматометрія, пряме титрування, індикатор — метиловий червоний. S = 1,5. Метод ґрунтується на окисненні субстанції бромом:

$$KBrO_3 + 5KBr + 6HCl \rightarrow 3Br_2 + 6KCl + 3H_2O$$



2. Йодометрія в присутності натрію гідрокарбонату, зворотне титрування, індикатор — крохмаль. S = 1/2:



$$I_2 + 2\ Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

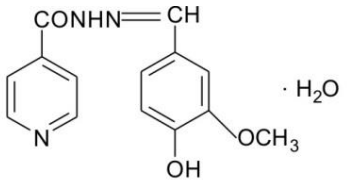
Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Ацидиметрія в неводному середовищі.

Застосування та зберігання. Ізоніазид застосовують у вигляді таблеток та розчинів для ін'єкцій для профілактики і лікування різних форм туберкульозу. Зберігають у щільно закупорених контейнерах у сухому, захищеному від світла місці.

З метою зменшення токсичності ізоніазиду була проведена хімічна модифікація його молекули шляхом конденсації з ароматичними альдегідами. У результаті були отримані фтивазид та опініазид, які, зберігаючи високу терапевтичну активність ізоніазиду, мають меншу токсичність.

Фтивазид *(Phthivazidum)*



3-метокси-4-гідроксибензиліденгідразид ізонікотинової кислоти, моногідрат

Властивості. Фтивазид — порошок світло-жовтого або жовтого кольору зі слабким запахом ваніліну, без смаку, дуже мало розчинний у воді, мало розчинний в етанолі, легко розчинний у мінеральних кислотах та розчинах лугів (завдяки амфотерним властивостям).

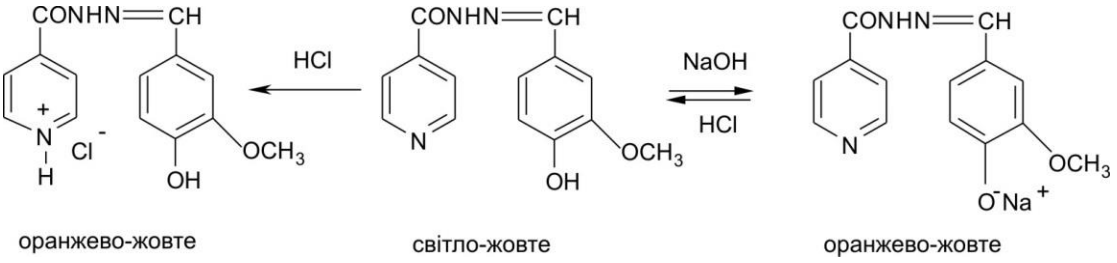
Метаболізм. В організмі фтивазид поступово гідролізується з утворенням ізоніазиду, який піддається біотрансформації за схемою, наведеною для ізоніазіду.

Ідентифікація:

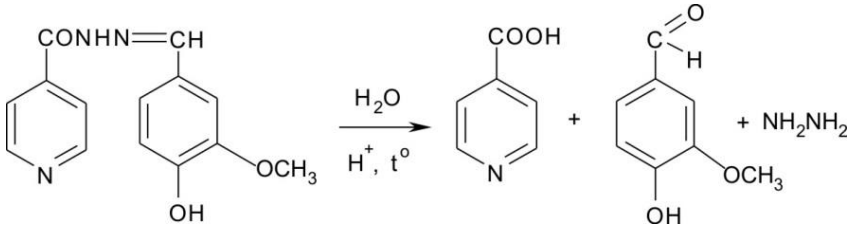
1. Метод ІЧ-спектрофотометрії.

2. Реакції *на піридиновий цикл* (див. ізоніазид).

3. *Реакції з розчинами натрію гідроксиду та кислоти хлоридної.* У разі додавання розчину натрію гідроксиду до етанольного розчину фтивазиду світло-жовте забарвлення переходить у помаранчево-жовте (утворення феноляту). У разі подальшого додавання кислоти хлоридної розчин спочатку стає знову світло-жовтим, а потім жовтим (утворення солі за рахунок гетероциклічного нітрогену). Ці реакції ілюструють амфотерні властивості фтивазиду.

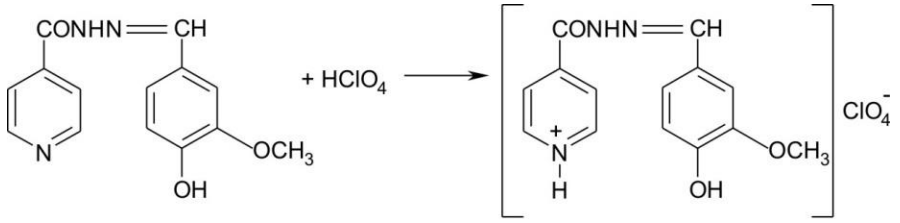


4. *Реакція гідролізу.* Під час нагрівання фтивазиду з кислотою хлоридною розведеною з'являється запах ваніліну:



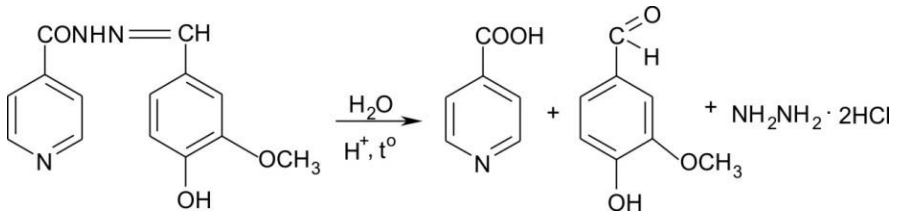
Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор — кристалічний фіолетовий. Титрування проводять до переходу червоно-коричневого забарвлення в сіро-зелене, оскільки солі фтивазиду мають оранжево-жовтий колір. S = 1:



Паралельно проводять контрольний дослід (перехід забарвлення від фіолетового до синього).

2. Йодатометрія після гідролізу. S =1:



$$5NH_2NH_2 + 4KIO_3 + 4HCl \rightarrow \uparrow 5N_2 + 2I_2 + 4KCl + 12H_2O$$

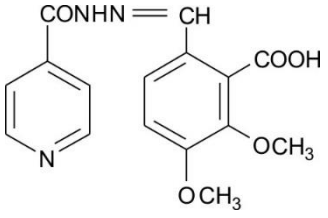
$$KIO_3 + 2I_2 + 6HCl \rightarrow 5ICl + KCl + 3H_2O$$

$$5NH_2NH_2 + 5KIO_3 + 10HCl \rightarrow 5N_2 + 5ICl + 5KCl + 15H_2O$$

$$NH_2NH_2 + KIO_3 + 2HCl \rightarrow N_2 + ICl + KCl + 3H_2O$$

Застосування та зберігання. Фтивазид застосовують у вигляді таблеток для лікування туберкульозу. Зберігають у щільно закупореному контейнері.

Опініазид *(Opiniazidum),* ***Салюзид*** *(Saluzidum)*

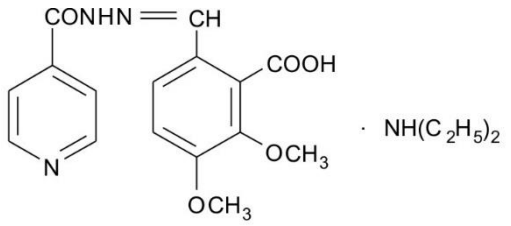


2-карбокси-3,4-диметоксибензиліденгідразид ізонікотинової кислоти

Опініазид у вигляді порошку застосовується для лікування туберкульозу різних форм та локалізації. За будовою та активністю близький до фтивазиду.

Опініазид розчинний *(Opiniazidum solubile),*

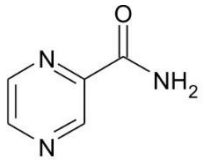
Салюзид розчинний *(Saluzidum solubile)*



діетиламонієва сіль 2-карбокси-3,4-диметоксибензиліденгідразиду ізонікотинової кислоти

Опініазид розчинний створений шляхом модифікації опініазиду шляхом утворення солі з діетиламонієм. Його перевага в можливості використання у вигляді ін'єкційних розчинів, що розширює можливості його застосування.

Похідні піразину, Піразинамід *(Pyrazinamidum)*

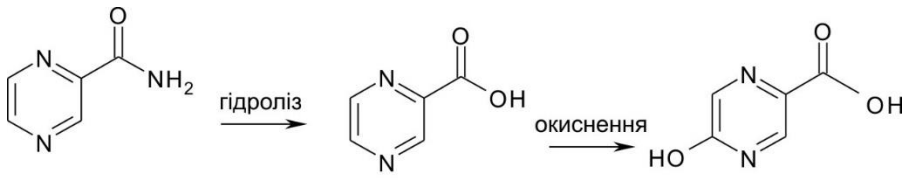


піразин-2-карбоксамід

Механізм дії піразинаміду полягає у порушенні синтезу РНК мікробної клітини.

Властивості. Піразинамід — білий кристалічний порошок, помірно розчинний у воді, мало розчинний в етанолі та метиленхлориді.

Метаболізм. Піразинамід швидко та повністю всмоктується в ШКТ, проникає до різних органів і тканин, метаболізується в печінці шляхом гідролізу та окиснення:



піразинамід — піразин-2-карбонова кислота — 5-гідроксипохідне

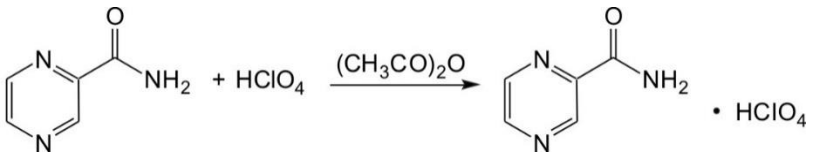
Ідентифікація:

1. Визначення температури плавлення (188–191 °С).

2. Методи УФ- та ІЧ-спектрофотометрії.

3. *Реакція з розчином $FeSO_4$.* У разі взаємодії піразинаміду з розчином $FeSO_4$ з'являється оранжеве забарвлення, що у разі додавання розчину NaOH переходить у темно-синє.

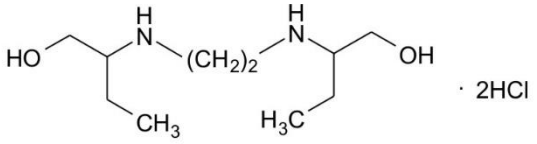
Кількісне визначення. Ацидиметрія у середовищі оцтового ангідриду, з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування. S = 1:



Застосування та зберігання. Піразинамід застосовують у вигляді таблеток для лікування туберкульозу у разі неперенесення або неефективності інших протитуберкульозних препаратів. Зберігають у повітронепроникному контейнері.

Похідні аліфатичних амінів, Етамбутолу гідрохлорид

(Ethambutoli hydrochloridum)



(2*S*,2′*S*)-2,2'-(етилендііміно)дибутан-1-ол дигідрохлорид

Етамбутолу гідрохлорид виявляє туберкулостатичну дію, уповільнюючи ріст та розмноження мікобактерій туберкульозу. Механізм дії етамбутолу після його проникнення в мікобактерію пов'язують з пригніченням синтезу РНК і білків, здатністю взаємодіяти з іонами міді і магнію, порушенням структури рибосом та пригніченням інтенсивності ліпідного обміну.

Властивості. Етамбутолу гідрохлорид — білий кристалічний гігроскопічний порошок, легко розчинний у воді, розчинний в етанолі, мало розчинний в етері. Є оптично активною речовиною; протитуберкульозну дію виявляє лише правообертальний ізомер.

Метаболізм. Етамбутолу гідрохлорид добре всмоктується в ШКТ, виділяється переважним чином із сечею. Близько 80 % препарату виводиться в незміненому

вигляді, решта метаболізується в печінці шляхом окиснення до неактивних метаболітів — діальдегіду та дикарбонової кислоти:

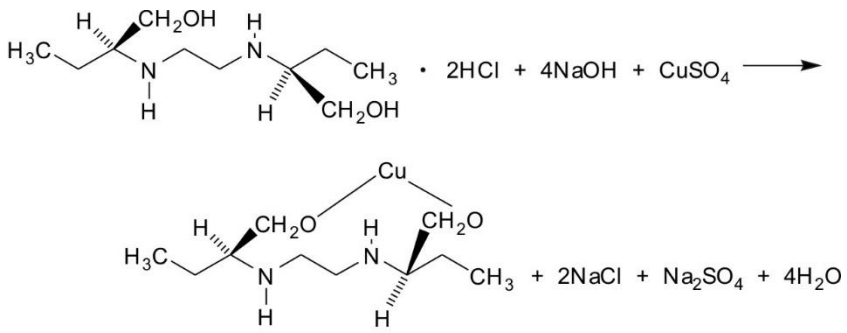


Нераціональним є одночасне використання з антацидними засобами, що може спричинити погіршення всмоктування етамбутолу.

Ідентифікація:

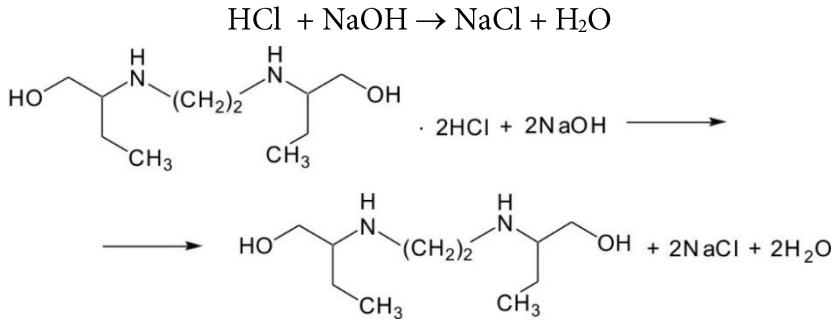
1. Методи ІЧ-спектрофотометрії та ТШХ.

2. *Реакція з купруму(II) сульфатом.* Під час взаємодії з розчином $CuSO_4$ в лужному середовищі етамбутолу гідрохлорид утворює комплекс синього кольору.



3. Реакції на хлориди.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в суміші 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, пряме титрування, потенціометричне визначення кінцевої точки титрування, S = 1. До розрахунку беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.



Застосування та зберігання. Етамбутолу гідрохлорид застосовують у вигляді таблеток та розчинів для ін'єкцій для лікування туберкульозу різних форм та локалізації. Зберігають у повітронепроникному контейнері.

Антибіотики протитуберкульозної дії

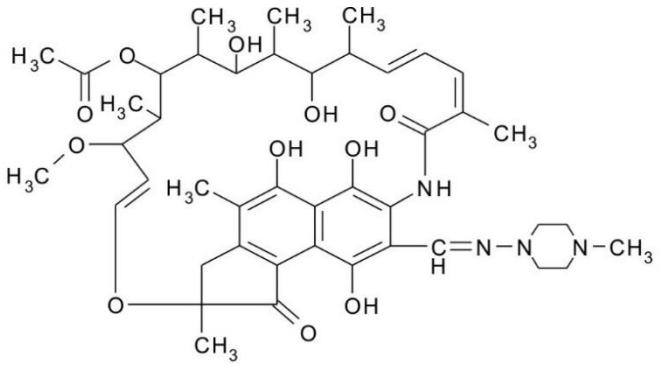
До антибіотиків протитуберкульозної дії відносять рифаміцини. Рифаміцини діють бактерицидно і виявляють широкий спектр протимікробної дії у поєднанні з високою ефективністю. Їх характерною особливістю є висока активність відносно мікобактерій туберкульозу. Механізм дії рифаміцинів пов'язаний з блокуванням синтезу РНК мікробної клітини за рахунок пригнічення ДНК-залежної РНК-полімерази.

Природні рифаміцини (п'ять споріднених структур — рифаміцини A, B, C, D, E), виділені з культури *Nocardia mediterranea*, причому мікроорганізмами продукуються лише правообертальні ізомери цих сполук. Анза-ланцюг природних рифаміцинів містить 9 асиметричних атомів Карбону і два подвійні зв'язки.

Найцікавіший у біологічному плані — рифаміцин *B*, сам не є активним, але здатний «активуватися» у розчинах, перетворюючись на рифаміцини O, S і SV. Рифаміцин *SV* (рифоцин) виявляє найвищу активність.

У медицині застосовуються як природні рифаміцини, так і їхні напівсинтетичні аналоги: рифампіцин, рифабутин та ін.

Рифампіцин *(Rifampicinum)*



(7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,17S,18S,19E,21Z)-2,15,17,27,29-пентагідрокси-11-метокси-3,7,12,14, 16,18,22-гептаметил-26-{(E)-[(4-метилпіперазин-1-іл)іміно]метил}-6,23-діоксо-8,30-діокса-24-азатетрацикло [23.3.1.14, 7.05,28]триаконта-1(28),2,4,9,19,21,25(29),26-октаен-13-ілацетат

Властивості. Рифампіцин — кристалічний порошок цегляного або коричнево-червоного кольору без запаху, чутливий до дії світла, кисню та вологи повітря. Дуже мало розчинний у воді, легко розчинний у хлороформі, розчинний у метанолі, мало розчинний в етанолі.

Метаболізм. Рифампіцин добре всмоктується із ШКТ, метаболізується в печінці з утворенням О-деацетильного похідного (активного метаболіту) і кількох неактивних метаболітів. В основному екскретується з жовчю та сечею у вигляді метаболітів; 6–15 % препарату виводиться у незміненому вигляді із сечею.

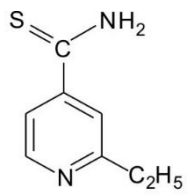
Застосування та зберігання. Рифампіцин застосовують у вигляді таблеток, капсул та розчинів для ін'єкцій під час лікування всіх форм туберкульозу, пневмонії, менінгіту, пієлонефриту, захворювань жовче- та сечовидільних шляхів, остеомієліту, лепри. Недоліком препарату є швидкий розвиток резистентності мікроорганізмів до нього, тому призначають рифампіцин тоді, коли інші антибіотики не є ефективними. Під час лікування рифампіцином можливе забарвлення сечі, сліз, слини та мокротиння в червоно-жовті кольори. Зберігають у герметичному упакуванні за кімнатної температури в захищеному від світла місці.

3.3. Резервні протитуберкульозні препарати

Тіоаміди ізонікотинової кислоти

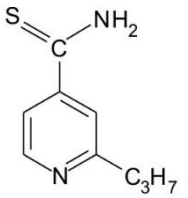
Із тіоамідів ізонікотинової кислоти в медичній практиці застосовують етіонамід та протіонамід. Вони відрізняються тільки радикалами в 2 положенні. Похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти (етіонамід, протіонамід) зв'язують іони двовалентних металів, що являють собою ферменти, що сприяє пригніченню росту та розвитку туберкульозної палички.

Етіонамід *(Ethionamidum)*



2-етилпіридин-4-карботіоамід

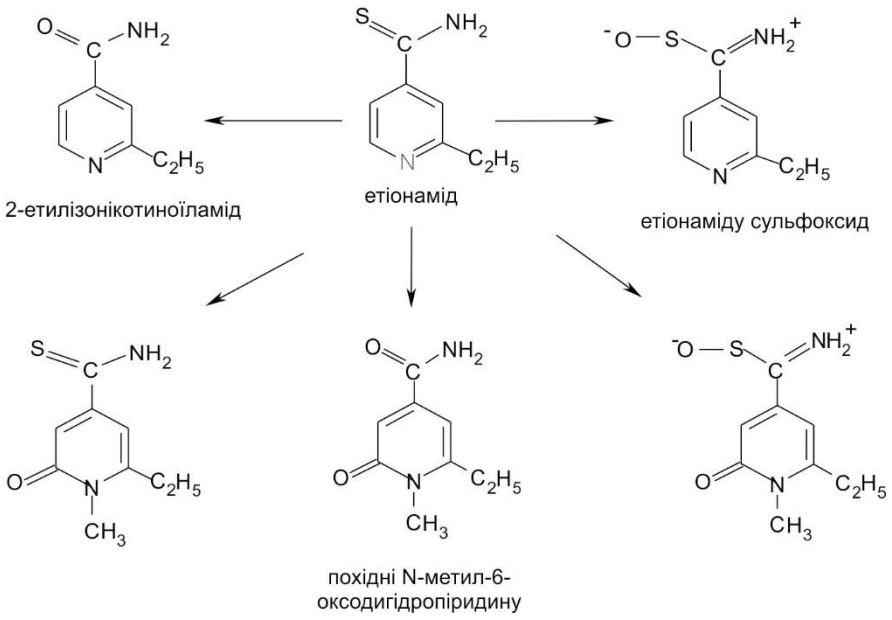
Протіонамід *(Protionamidum)*



2-пропілпіридин-4-карботіоамід

Властивості. Етіонамід та протіонамід — жовті порошки або дрібні жовті кристали; практично не розчинні у воді, розчинні в метанолі, розчинні в етанолі, мало розчинні в ефірі.

Метаболізм. Етіонамід в організмі біотрансформується з утворенням метаболітів: 2-етилізонікотиноїламіду, етіонамід сульфоксиду, похідних N-метил-6-оксодигідропіридину:



У незміненому вигляді виводиться менш ніж 1 % лікарської речовини. Протіонамід метаболізується в організмі аналогічним чином.

Важливим є призначення цих препаратів до прийому їжі. Призначення після їжі може зменшити активність препаратів за рахунок утворення міцних зв'язків між іонами важких металів (мідь, цинк, залізо), які є в продуктах харчування, з сіркою, що входить до складу молекул етіонаміду та протіонаміду.

Ідентифікація:

1. Методи ІЧ- та УФ-спектрофотометрії.

2. *Реакція з розчином $AgNO_3$.* Метанольний розчин субстанції утворює з розчином аргентуму нітрату темно-коричневий осад.

Застосування та зберігання. Етіонамід і протіонамід застосовують у вигляді таблеток за різних форм туберкульозу в разі неефективності основних протитуберкульозних препаратів. Зберігають у щільно закупореному контейнері.

ТЕМА 4. АНТИПРОТОЗОЙНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

План лекції:

4.1. Протималярійні фармацевтичні препарати природного походження.

4.2. Протималярійні фармацевтичні препарати синтетичного походження.

4.3. Засоби для лікування трихомонозу.

Мета — надати системні знання щодо хімічних основ раціонального застосування та забезпечення якості антипротозойних фармацевтичних препаратів, а саме: структури, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура — біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових антипротозойних лікарських засобів.

Найпростіші (Protozoa) — це тип мікроскопічних одноклітинних тварин з більш складною клітинною організацією ніж бактерії. Антипротозойні фармацевтичні препарати — лікарські засоби, що пригнічують життєдіяльність найпростіших; їх застосовують у лікуванні протозойних інфекцій.

До антипротозойних засобів належать хіміотерапевтичні препарати різної хімічної будови, призначені для лікування малярії, трихомонозу, амебіазу, токсоплазмозу, балантидіазу, лямбліозу, хламідіозу, лейшманіозу і трипаносомозу.

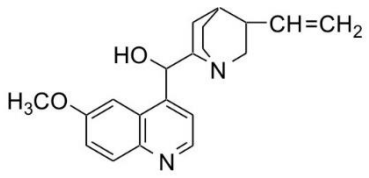
4.1. Протималярійні фармацевтичні препарати природного походження

Малярія, або «болотна лихоманка» — це інфекційне захворювання, яке передається людині під час укусів найпростіших роду *Plasmodium* так званих «малярійних комарів» (*Anopheles*).

Особливістю протималярійних фармацевтичних препаратів є їх здатність впливати на різні форми збудника малярії — плазмодія (залежно від стадії його розвитку). Відповідно до цього розрізняють шизонтоцидні та гаметоцидніпротималярійні препарати. Шизонтоцидні препарати впливають на безстатеві форми плазмодію, а гаметоцидні — на статеві.

Здавна для лікування малярії застосовували кору хінного дерева, діючою речовиною якої є алкалоїд хінін. Природним джерелом хініну є хінна кора, яку отримують з різних видів хінного дерева. Протималярійні властивості хінної кори відомі з початку XVII століття. Її склад досліджувався професором Харківського університету Ф. І. Гізе в 1814 році. Пізніше вченими з кори хінного дерева був виділений хінін, досліджена його хімічна структура та властивості, а також отримані його синтетичні аналоги.

Хінін



(R)-(6-метоксихінолін-4-іл)((2S,4S,8R)-
8-вінілхінуклідин-2-іл)метанол

Молекула хініну складається з двох конденсованих гетероциклічних систем — хіноліну (конденсоване ядро піридину і бензолу) та хінуклідину (конденсована система, що містить два піперидинові цикли). Хінолін і хінуклідин поєднані між собою гідроксиметиленовим містком.

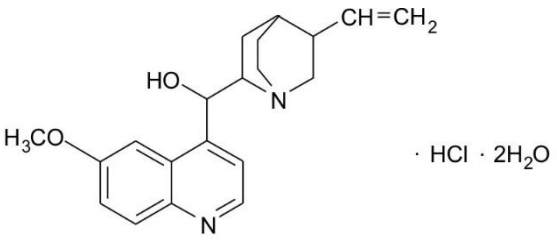
Хінін є шизонтоцидним препаратом, механізм дії якого пов'язують з порушенням функції лізосом та блокуванням синтезу нуклеїнових кислот у клітинах плазмодію. Наразі він обмежено використовується, враховуючи токсичність і вузький спектр дії. За хімічними властивостями хінін — це двотретинна нітрогенвмісна основа, що здатна давати два типи солей:

а) з одним еквівалентом кислоти (водні розчини мають нейтральну реакцію);

б) з двома еквівалентами кислоти (водні розчини мають кислу реакцію).

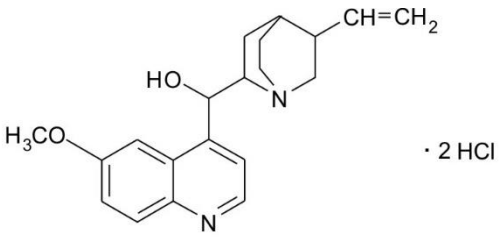
Передусім солеутворення проходить за атомом Нітрогену хінуклідинового циклу, оскільки він має більшу основність. У медицині використовують солі хініну — хініну гідрохлорид, хініну дигідрохлорид і хініну сульфат.

Хініну гідрохлорид *(Chinini hydrochloridum)*



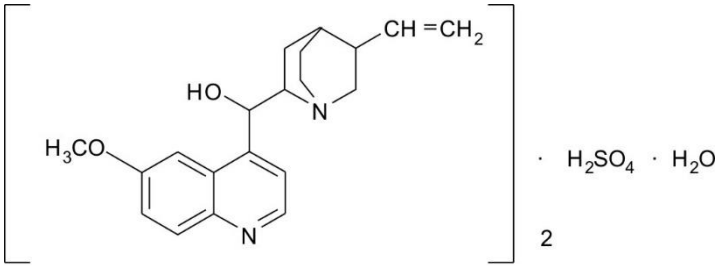
(*R*)-(6-метоксихінолін-4-іл)(2*S*,4*S*,5*R*)-5-вініл-1-азабіцикло
[2,2,2]окт-2 іл] метанолу гідрохлорид дигідрат

Хініну дигідрохлорид *(Chinini dihydrochloridum)*



(R)-(6-метоксихінолін-4-іл)(2S,4S,5R)-5-вініл-1-азабіцикло
[2,2,2]окт-2 іл] метанолу дигідрохлорид

Хініну сульфат *(Chinini sulfas)*



(R)-(6-метоксихінолін-4-іл)(2S,4S,5R)-5-вініл-1-азабіцикло
[2,2,2]окт-2 іл] метанолу сульфат моногідрат

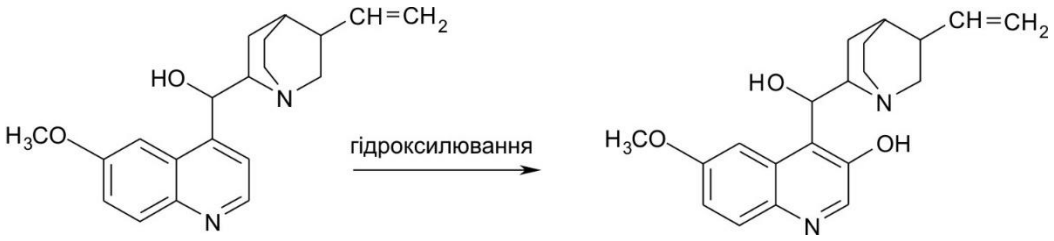
Властивості. Солі хініну — безбарвні кристалічні речовини, без запаху, дуже гіркі на смак. Під дією світла поступово жовтіють. Солі хініну відрізняються за розчинністю: хініну дигідрохлорид — дуже легко розчинний, гідрохлорид — розчинний, а сульфат — мало розчинний у воді.

Хінін має чотири асиметричні атоми Карбону і є оптично активною речовиною. Усі солі хініну є лівообертальними оптичними ізомерами.

Два стереоізомери кори хінного дерева виявляють різну фармакологічну дію: хінін (трео-ізомер) — антималярійну, а хінідин (еритро-ізомер) — антиаритмічну.

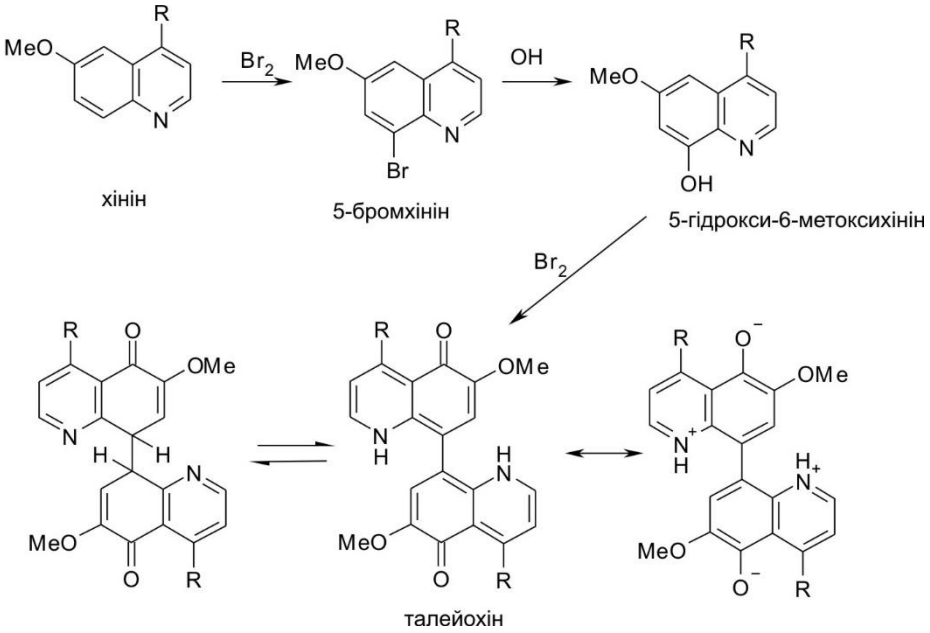
Історія відкриття та застосування в кардіології хінідину та антиаритмічних препаратів розпочалась у 1749 році, коли було встановлено, що ефективним за «постійного серцебиття» є алкалоїд хінного дерева хінін, який на той час застосовувався тільки для лікування малярії.

Метаболізм. Хінін метаболізується в печінці з утворенням 3-гідроксипохідного, який є активним метаболітом та швидко виводиться нирками.



Ідентифікація:

1. *Загальною реакцією на солі хініну є талейохінна проба.* Вона полягає в окисненні хініну бромною водою з подальшим додаванням розчину аміаку — з'являється смарагдово-зелене забарвлення:



2. *Характерною особливістю солей хініну є наявність блакитної флуоресценції у разі підкислення їх розведеною сульфатною кислотою.* У присутності окисників колір флуоресценції може змінюватися.

3. *Реакції на хлориди та сульфати:*

$$SO_4^{2-} + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2Cl^-$$

$$Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NO_3^-$$

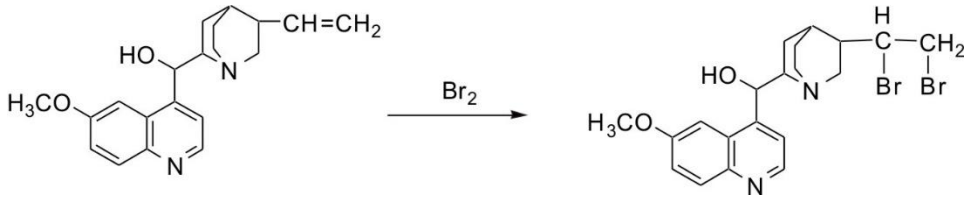
$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O$$

4. Під час взаємодії підкисленого сульфатною кислотою етанольного розчину солі хініну з етанольним розчином йоду утворюються характерні кристали у вигляді блискучих зелених листочків (герепатит):

$$[\text{хінін}]_4\cdot(H_2SO_4)_2\cdot(HI)_2\cdot I_4\cdot 6H_2O.$$

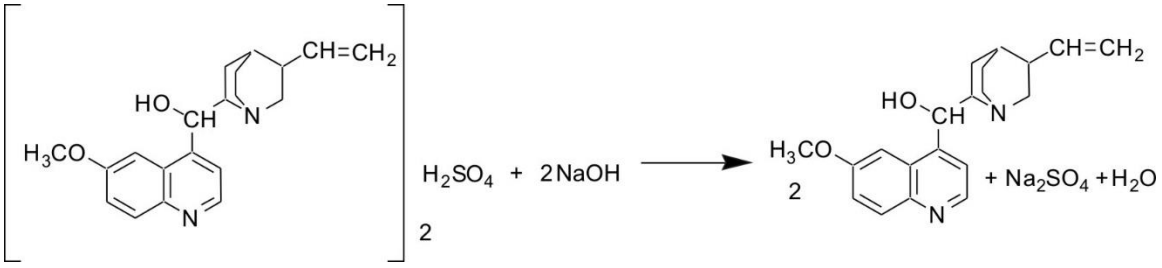
5. *Реакції із загальноалкалоїдними реактивами.* З розчином калію йодовісмутату (реактиву Драгендорфа) у присутності хлористоводневої кислоти з'являється оранжево-червоний осад.

6. Реакція знебарвлення бромної води:

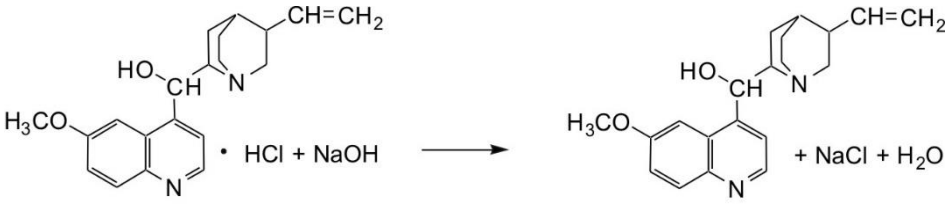


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у спирто-хлороформному середовищі, індикатор — фенолфталеїн:

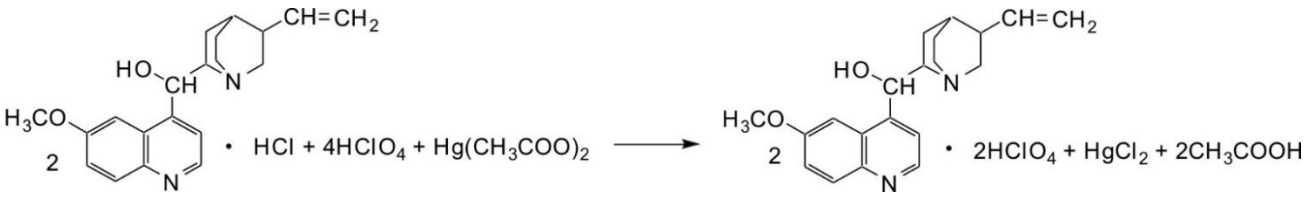


S = 1/2

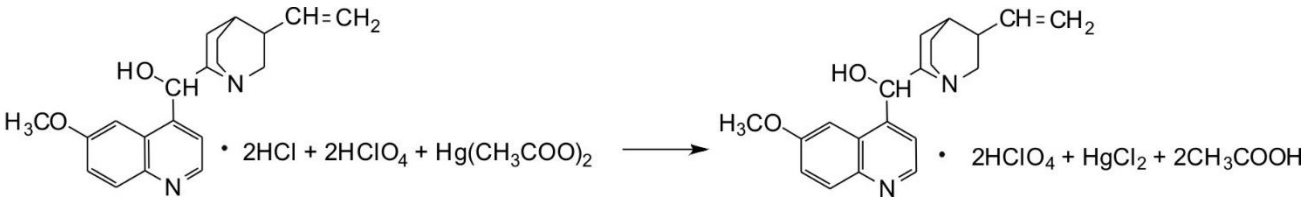


S = 1

2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Пряме титрування з контрольним дослідом, у присутності $Hg(CH_3COO)_2$:

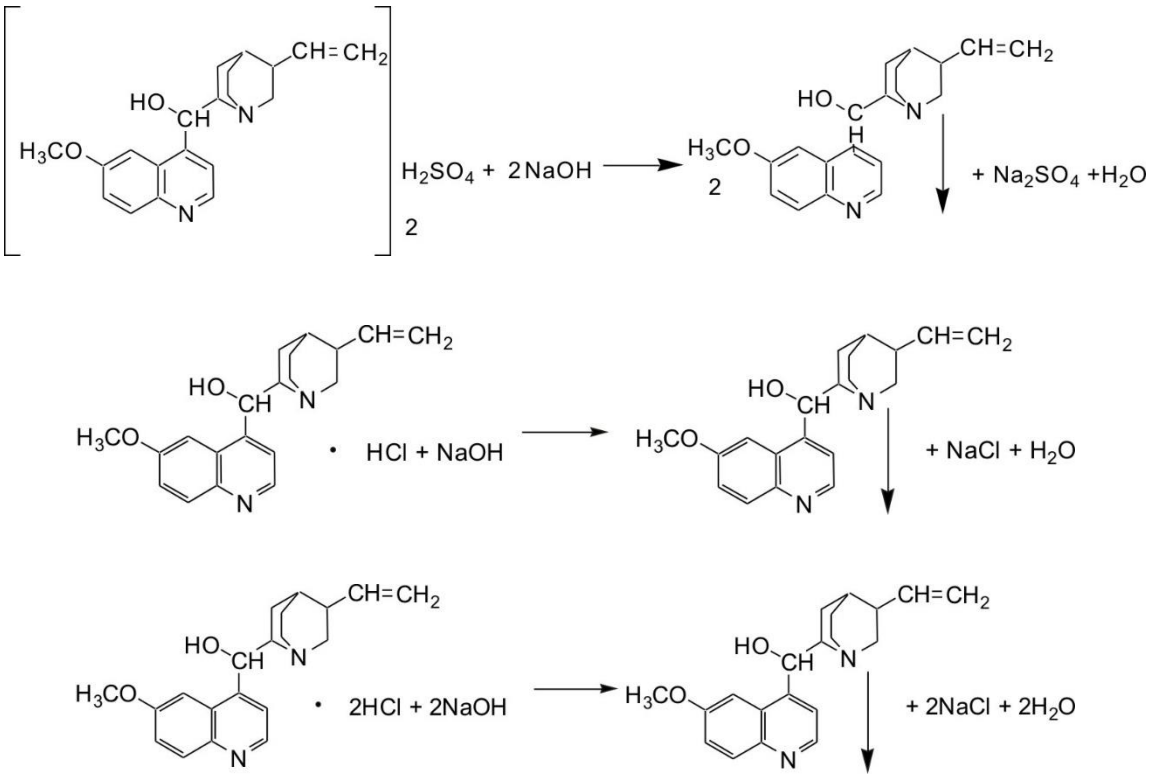


S = 1/4



S = 1/2

3. Гравіметричний метод, який ґрунтується на осадженні основи хініну натрію гідроксидом, екстрагуванні його хлороформом і зважуванні залишку, отриманого після відгонки хлороформу:



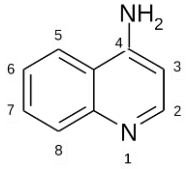
Вміст солі хініну в перерахунку на суху речовину обчислюють за формулою:

$$\% = \frac{m_{в.ф.} \cdot F \cdot 100 \cdot 100}{m_{нав.} \cdot (100 - \%_{вол.})}, \qquad F = \frac{a \cdot M_M\,(\text{субстанції})}{b \cdot M_M\,(\text{основи})}$$

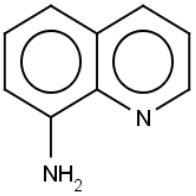
Застосування та зберігання. Препарати хініну застосовують у вигляді таблеток (хініну сульфат і хініну гідрохлорид) та в розчинах для ін'єкцій для лікування малярії. Зберігають у добре закупореній тарі, яка захищає від дії світла.

4.2. Протималярійні фармацевтичні препарати синтетичного походження

Наразі для лікування і профілактики малярії застосовують синтетичні протималярійні препарати: похідні 4-амінохіноліну (хлорохін, трихомонацид) та 8-амінохіноліну (квіноцид):

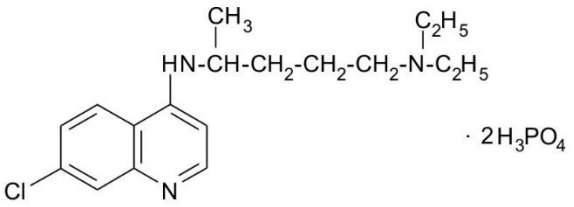


похідні 4-амінохіноліну хінгамін (хлорохін)
антималярійні засоби
шизонтотропної дії



похідні 8-амінохіноліну (хіноцид)
антималярійні засоби
гаметотропної дії

Похідні 4-амінохіноліну, Хлорохін *(Chloroquinum),*
Хінгамін *(Chingaminum),* ***Делагіл*** *(Delagil)*



дифосфат 7-хлор-4-(4-діетиламіно-1-метилбутиламіно)хіноліну

Хлорохін спричиняє загибель нестатевих еритроцитарних форм усіх видів плазмодіїв, а також дизентерійної амеби шляхом гальмування синтезу ДНК.

Властивості. Хлорохін — білий або білий з легким кремовим відтінком кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак, легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у 95 % етанолі, етері, хлороформі та бензолі. На світлі поступово змінюється. Водні розчини мають кислу реакцію.

Метаболізм. Хлорохін добре абсорбується в ШКТ, метаболізується у печінці шляхом N-деалкілування. Монодезетилхлорохін (активний метаболіт) також виявляє помірну активність аналогічно хлорохіну.

Ідентифікація:

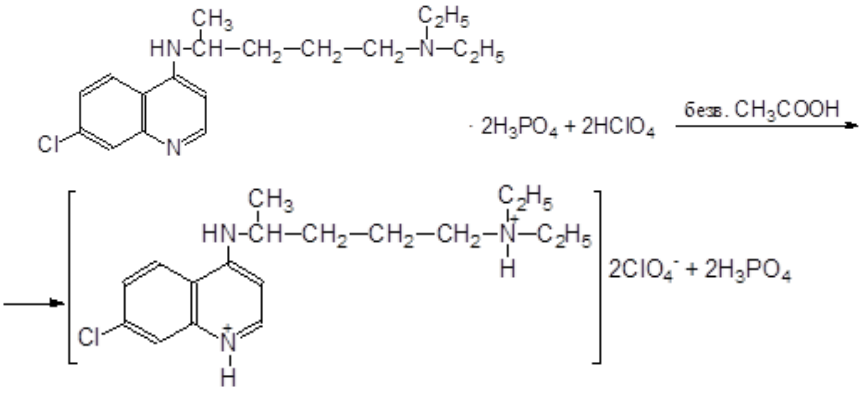
1. Методи УФ- та ІЧ-спектрофотометрії.
2. Реакції із загальноалкалоїдними реактивами.

3. *З кислотою пікриновою* хлорохін утворює осад жовтого кольору, який має характерну температуру плавлення (206–209 °С).

4. *Реакція на фосфати* після виділення основи хлорохіну:

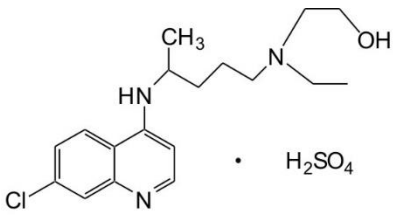
$$PO_4^{3-} + HVO_3 + 11H_2MoO_4 + 4NH_4^+ \longrightarrow \underset{\text{жовте забарвлення}}{(NH_4)_4[PO_4(MoO_3)_{11}VO_3]} + 11H_2O + H^+$$

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з визначенням кінцевої точки титрування потенціометрично. S = 1/2:



Застосування та зберігання. Хлорохін застосовують у вигляді розчинів для ін'єкцій як протималярійний засіб шизонтотропної дії; особливо ефективний за гострих нападів малярії. Зберігають у добре закупореній тарі, яка захищає від дії світла.

Гідроксихлорохін *(Hydroxichloroquinum),* ***Плаквеніл*** *(Plaquenil)*



(RS)-2-[{4-[(7-хлорохінолін-4-іл) аміно] пентил}(етил)аміно]етанолу сульфат

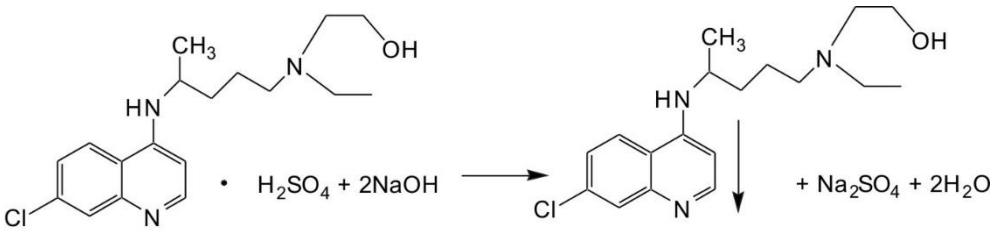
Ідентифікація:

1. Методи УФ- та ІЧ-спектрофотометрії.

2. *Реакція на сульфат-іони* з розчином барію хлориду; утворюється білий осад, не розчинний у кислоті хлористоводневій.

$$SO_4^{2-} + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4\downarrow + 2Cl^-$$

3. *Під дією розчину натрію гідроксиду* утворюється осад основи гідроксихлорохіну, для якої визначають температуру плавлення:



4. *З розчином калію дихромату* утворюється оранжевий осад.

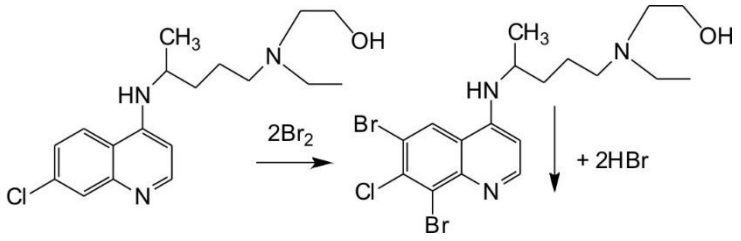
5. *Проба Бейльштейна на ковалентно зв'язаний хлор.*

6. *Переведення ковалентно зв'язаного атому хлору в хлорид-іон мінералізацією речовини та подальша ідентифікація хлорид-іону* за реакцією з розчином аргентуму нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти; з'являється білий сирнистий осад, розчинний в розчині аміаку:

$$Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NO_3^-$$

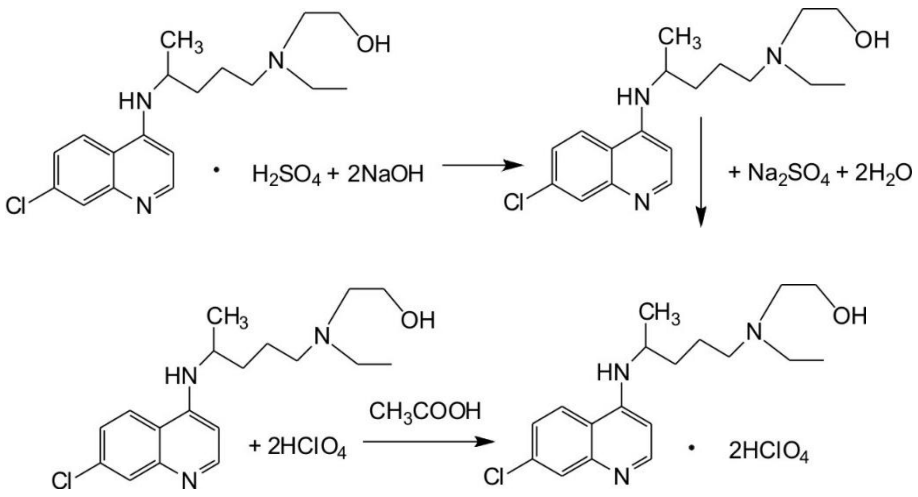
$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O$$

7. *Знебарвлення бромної води* до утворення осаду дибромпохідного гідроксихлорохіну.



Кількісне визначення:

1. Кислотно-основне титрування в неводному середовищі. До точної наважки сполуки додають титрований розчин натрію гідроксиду. Утворюється осад основи гідроксихлорохіну, який екстрагують дихлорометаном. Органічний розчинник упарюють, додають безводну оцтову кислоту і титрують титрованим розчином кислоти хлорної. Кінцеву точку титрування визначають потенціометрично. S = 1/2.

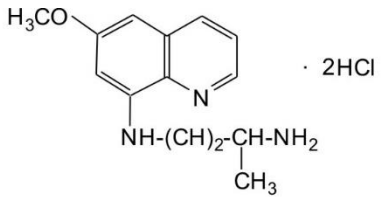


2. УФ-спектрофотометрія, метод стандарту. Розчинник і компенсаційний розчин — кислота хлористоводнева.

Застосування та зберігання. Гідроксихлорохін у багато разів активніший за хінін. Вбиває безстатеві еритроцитарні форми всіх видів плазмодіїв, ефективний також відносно гаметоцитів *Plasmodium vivax* і *Plasmodium malariae.* До гідроксихлорохіну повільно розвивається стійкість плазмодіїв. Крім впливу на шизонти, препарат має амебоцидну дію, ефективний для лікування позакишкового амебіазу, токсоплазмозу, лямбліозу.

Гідроксихлорохін має також протизапальну, антиаритмічну, антигістамінну дію, що зумовлено його стабілізувальним впливом на клітинні мембрани. Має місцевоанестезувальні властивості, у великих дозах має міорелаксантну дію. Основною перевагою препарату є краща переносимість порівняно з хлорохіном. Зберігають у добре закупореній тарі, що захищає від дії світла.

Похідні 8-амінохіноліну, Квіноцид *(Quinocidum),* ***Хіноцид*** *(Chinocidum)*



6-метокси-8-(4-амінопентил)-амінохіноліну дигідрохлорид

Квіноцид впливає на статеві форми, шизонти та параеритроцитарні форми всіх видів плазмодіїв малярії.

Властивості. Квіноцид — оранжево-жовтий, гіркий на смак кристалічний порошок, дуже легко розчинний у воді, мало розчинний у 95 % етанолі, практично не розчинний в ефірі, бензолі та ацетоні.

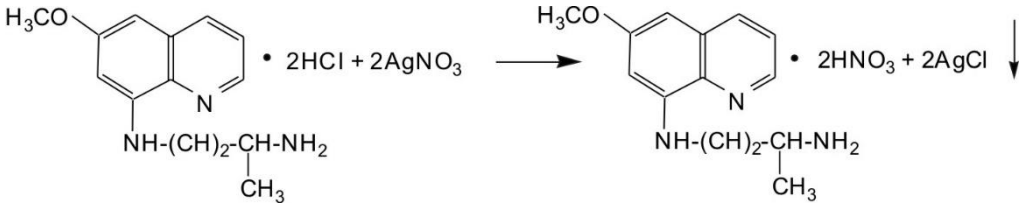
Ідентифікація:

1. *Реакція з калію дихроматом.* У разі дії на водний розчин квіноциду розчином калію дихромату випадає осад світло-коричневого кольору, який швидко темніє на світлі.

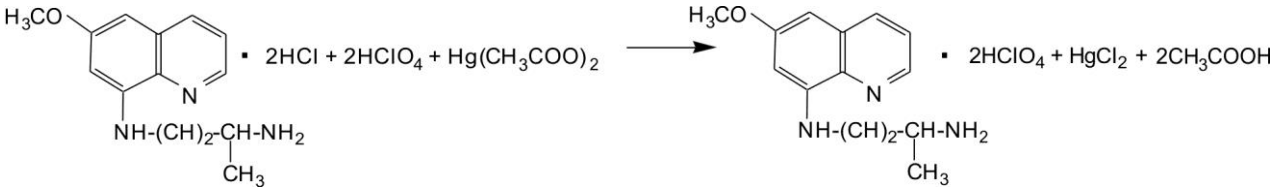
2. *Реакція на хлориди.*

Кількісне визначення:

1. Аргентометрія, пряме титрування. S = 1/2. Наважку речовини титрують розчином аргентуму нітрату в оцтово-кислому середовищі в присутності барію сульфату до зміни кольору від жовтуватого до зеленуватого, індикатор — варіаміновий синій. Кінцеву точку титрування визначають потенціометрично.



2. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності ртуті (II) ацетату з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування. S = 1/2.

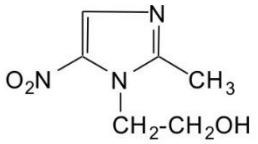


Застосування та зберігання. Квіноцид застосовують у вигляді таблеток як протималярійний засіб для лікування три- та чотириденної малярії. Здатний попереджати напади хвороби. Не можна призначати одночасно з іншими лікарськими засобами, оскільки при цьому збільшується токсичність. Зберігають у склянках із темного скла.

4.3. Засоби для лікування трихомонозу

Метронідазол (похідне нітроімідазолу) є ефективним антипротозойним засобом і широко використовується для лікування трихомоніазу, виразки шлунка (ефективний відносно *Helicobacter pilori*), амебіазу, жардіазу. У комбінації з хлоргексидином (гель *Метрогіл Дента*) призначають для лікування інфекційних захворювань ротової порожнини. Препарат також використовують з метою сенсибілізації організму до дії спиртних напоїв у лікуванні алкоголізму.

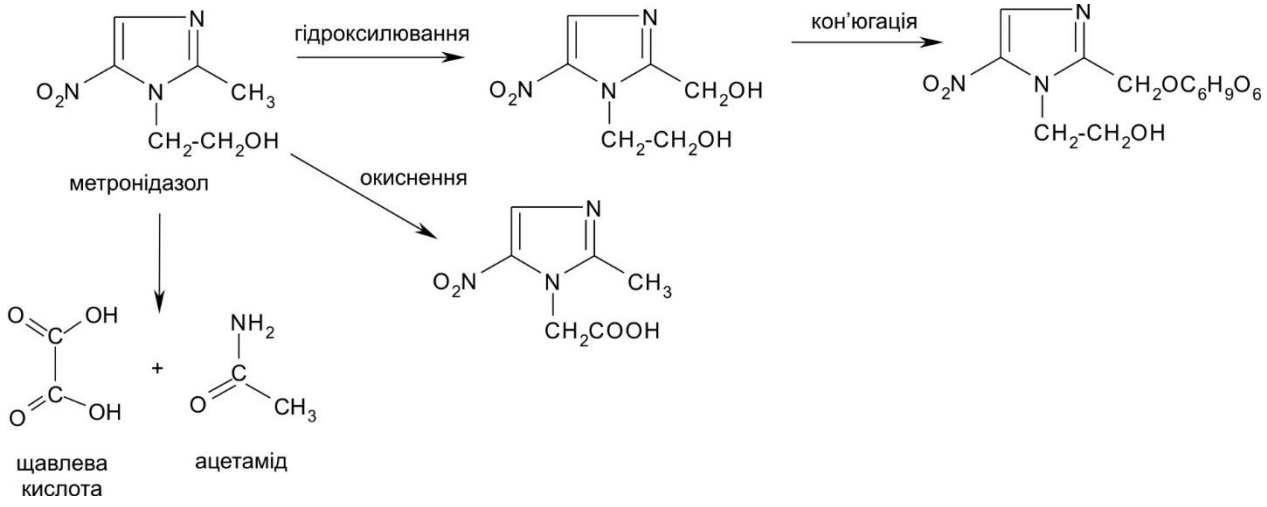
Метронідазол *(Metronidazolum),* ***Трихопол*** *(Trichopol)*



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

Властивості. Метронідазол — білий або злегка жовтуватий кристалічний порошок без запаху, мало розчинний у воді, етанолі, ацетоні.

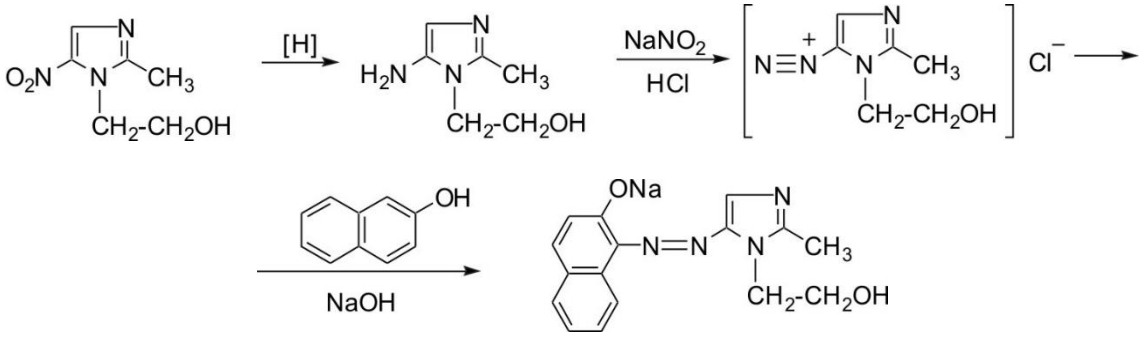
Метаболізм. Метронідазол швидко та повністю всмоктується в ШКТ, добре проникає в органи і тканини, проходить крізь плаценту та гематоенцефалічний бар'єр. Біотрансформація відбувається в печінці шляхом гідроксилювання з подальшим утворенням кон'югатів із глюкуроновою кислотою, а також окиснення та розщеплення імідазольного циклу з утворенням ацетаміду і щавлевої кислоти.



Ідентифікація:

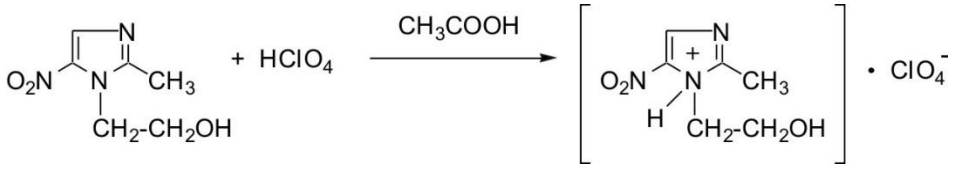
1. Методи ІЧ- та УФ-спектрофотометрії.
2. *Визначення температури плавлення* (159–163 °С).

3. *Реакція утворення азобарвника після відновлення нітрогрупи до аміногрупи.* Після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи цинковим порошком в кислому середовищі субстанція утворює азобарвник червоного кольору з лужним розчином β-нафтолу:



4. *Реакція з натрію гідроксидом.* Під час нагрівання метронідазолу з розчином натрію гідроксиду з'являється червоно-фіолетове забарвлення, яке переходить у жовте у разі додавання кислоти хлористоводневої, а в разі підлужування виникає знову.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному (оцтової кислоти безводної) середовищі, титрант — розчин хлорної кислоти, кінцева точка титрування визначається потенціометрично. S = 1.



Застосування та зберігання. Застосовують у вигляді таблеток, розчинів для ін'єкцій, супозиторіїв, гелю як антипротозойний засіб широкого спектра дії, а також для лікування бактеріальних інфекцій дихальних органів, ШКТ, кісток, шкіри, м'яких тканин, ЦНС. Зберігають у добре закупорених контейнерах у захищеному від світла місці.

ТЕМА 5. ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ

План лекції:

5.1. Класифікація противірусних препаратів.

5.2. Аналоги нуклеозидів.

5.3. Похідні адамантану.

5.4. Інтерферони.

5.5. Індуктори інтерферонів.

5.6. Інгібітори ВІЛ протеїнази та зворотної транскриптази.

5.7. Противірусні препарати інших хімічних груп.

Мета — надати системні знання щодо хімічних основ раціонального застосування та забезпечення якості противірусних фармацевтичних препаратів, а саме: структури, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура — біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових противірусних лікарських засобів.

Віруси — неклітинні форми життя, що володіють власним геном і здатні до відтворення лише в клітинах більш високорозвинених істот. Головна умова їх існування — синтез вірус-специфічних білків та формування вірусного генома з матеріалів інфікованої клітини — хазяїна. Існує близько 1500 вірусів. 500 вірусів можуть викликати захворювання у людини. Лікування вірусної інфекції становить складнішу проблему, ніж бактеріальних захворювань. Проблема створення ефективних противірусних препаратів полягає в досягненні вибіркового селективного пригнічення репродукції вірусів, не впливаючи при цьому на життєдіяльність клітин організму хазяїна. Особливості медикаментозної терапії вірусних інфекцій пов'язані з особливостями їх збудників, які характеризуються вираженим цитотропізмом і облігатним внутрішньоклітинним паразитизмом, у процесі розмноження використовують лише апарат біосинтезу клітин макроорганізму, певним чином модифікуючи його. Тому надзвичайно складно знаходити вибірково діючі речовини, які б знищували віруси, не ушкоджуючи при цьому клітини господаря.

Противірусні препарати впливають на певний етап вірусної інфекції (проникнення вірусу в клітину, депротеїнізацію, транскрипцію вірусного геному, синтез специфічних білків тощо), тобто їх дія спрямована на конкретні мішені (вірусний геном, вірус-специфічні ферменти, вірусні ДНК- та РНК-полімерази).

5.1. Класифікація противірусних препаратів

1. Аналоги нуклеозидів (Ацикловір, Валацикловір, Ремдесевір).

2. Похідні адамантану (Ремантадин).

3. Інгібіторинейрамінідази (Осельтамівір).

4. Інтерферони (Інтерферон людський лейкоцитарний, Інтерферон-α (егиферон), Інтерферон-2β (реаферон), Інтерферон- α-2β (інтрон А, лаферон)).

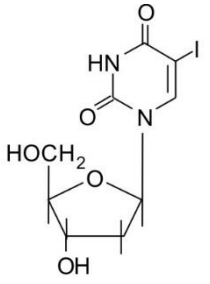
5. Індуктори інтерферонів (Гроприназин, Аміксин, Циклоферон (неовір, камедон), Амізон).

6. Інгібітори ВІЛ протеїнази та зворотної транскриптази (Зидовудин, Індинавір, Рибавірин, Ритонавір).

7. Противірусні препарати інших хімічних груп (Арбідол, Оксолін).

Системний пошук специфічних противірусних засобів почався лише в середині двадцятого століття. Першими представниками цих засобів були похідні тіосемикарбазону, однак вони виявилися малоефективними. У 1959 р. було синтезовано протигерпетичний засіб нуклеозидної структури — ідоксуридин (офтаніду), який за хімічною будовою є галогенпохідним тимідину. Цей препарат поклав початок цілій низці подібних препаратів, зокрема модифікованих аналогів нуклеозидів.

Ідоксуридин *(Idoxuridinum)*



5-йод-2′-дезоксіуридин

Ідоксіуридин перетворюється в клітинах на відповідний 5-монофосфат, що порушує утилізацію тимідину. Недоліком 5-йоддезоксіуридину є його здатність включатися не тільки в ДНК вірусів, а й у ДНК клітин ссавців (замість тиміну). Тому для

запобігання можливих мутацій його не застосовували системно, а вводили в кон'юнктивальний мішок, ізольований від решти тканин і мало проникний для ідоксуридину, що й забезпечувало безпеку застосування. Пізніше за тими самими показаннями стали застосовувати розчинний осад ідоксуридину — трифлуридин (5-трифторметилдезоксіуридин), близький за механізмом дії, але більш ефективний.

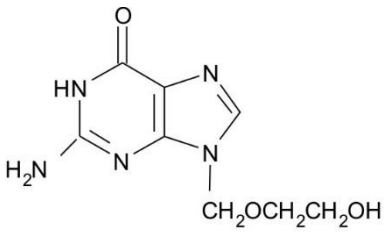
Особливе місце в історії розвитку противірусних препаратів посідає аміноідоксуридин, який відрізняється від іодоксуридину заміною гідроксильної групи в 5-му положенні залишку цукру на аміногрупу. Ця зміна хімічної структури призводить до зовсім іншого метаболізму аміноідоксуридину. Під дією кінази вірусу герпесу утворюється його трифосфат, що має цитостатичні властивості (кінази здорової людини, миші або мавпи такої здатності не мають). Тому аміноідоксуридин може вибірково інгібувати віруси герпесу, не виявляючи значного токсичного впливу на господаря. У клітинах, інфікованих вірусом герпесу, цей препарат включається в ДНК як вірусу, так і хазяїна, що не має суттєвого значення, оскільки в цьому разі інфікована клітина гине і реплікація вірусу припиняється.

5.2. Аналоги нуклеозидів

В інфікованих клітинах аналоги нуклеозидів під впливом вірусних ферментів перетворюються на метаболіти, які конкурують з дезоксигуанозином і таким чином блокують реплікацію вірусів. До цієї групи препаратів належать Ацикловір, Валацикловір (Валтрекс), Фамцикловір (Фамвір), Ганцикловір (Цимевен), Валганцикловір (Вальцит).

Аналоги пуринових нуклеозидів інгібують синтез вірусної РНК та ДНК.

Ацикловір *(Aciclovirum),* ***Aciclovir***



2-аміно-9-[(гідроксіетокси)метил]-1,9-дегідро-6*H*-пурин-6-он

За своєю структурою ацикловір є аналогом компонента ДНК — дезоксигуанідину, тому виступає як його антиметаболіт у реакції з вірусними ферментами.

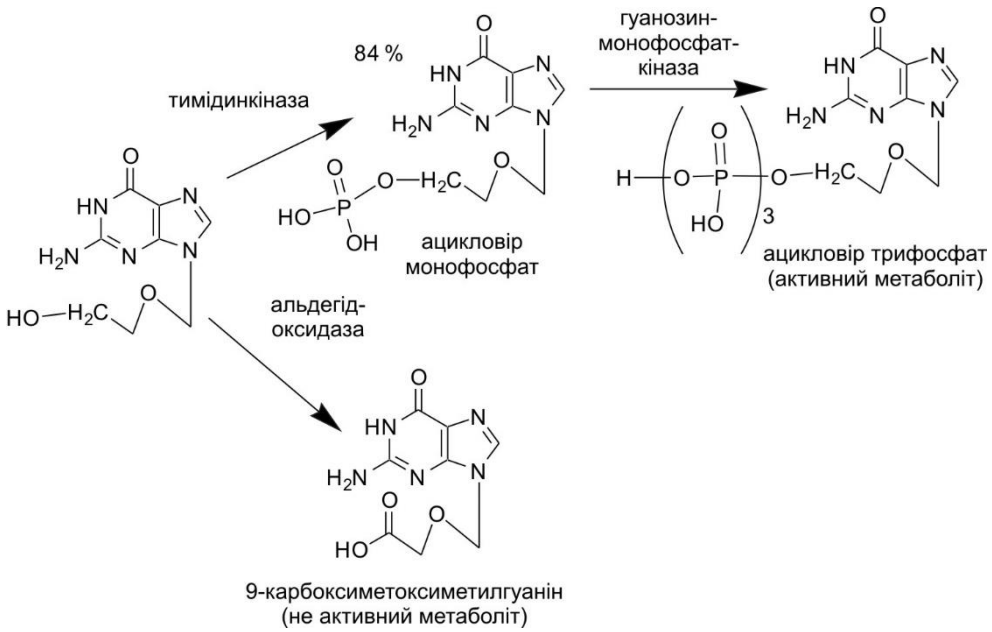
Ацикловір містить у своїй структурі основу гуаніну, за рахунок якої може утворювати ланцюг з цитозиновими фрагментами. Цукрова одиниця дезоксирибози в молекулі ацикловіру неповна, вона не має необхідної групи ОН, тому ланцюг нуклеїнової кислоти не може далі формуватися.

У вірусноінфікованих клітинах гідроксильна група ацикловіру фосфорилюється. Утворений в процесі біотрансформації ацикловір-трифосфат конкурує з дезоксигуанідином у разі синтезу вірусної ДНК і пригнічує роботу вірусної ДНК-полімерази, таким чином блокує синтез вірусної ДНК, внаслідок чого пригнічується процес розмноження вірусів.

Препарат діє вибірково на синтез вірусної ДНК. На реплікацію ДНК клітин людини ацикловір-трифосфат практично не впливає. Вибірковість дії обумовлена головним чином тим, що у здорових клітинах фосфорилювання ацикловіру майже не відбувається.

Властивості. Ацикловір — білий або майже білий кристалічний порошок, мало розчинний у воді, легко розчинний у диметилсульфоксиді, дуже мало розчинний в етанолі. Розчиняється у розведених мінеральних кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів завдяки амфотерним властивостям.

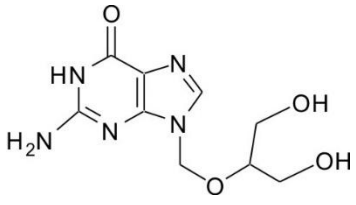
Метаболізм. Біодоступність під час перорального прийому — 10–20 %. Накопичується в організмі, проникає в ЦНС та крізь плаценту. Основні шляхи метаболізму фосфорилювання та окиснення:



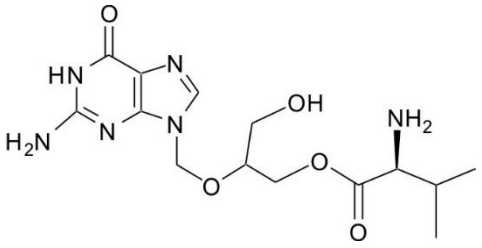
Ідентифікація. Інфрачервоний спектр субстанції повинен відповідати ІЧ-спектру ФСЗ ацикловіру.

Аналог ацикловіру — ганцикловір — більш ефективний і водночас з дією на віруси герпесу активний стосовно до цитомегаловірусів.

Ганцикловір *(Gancyclovirum)*



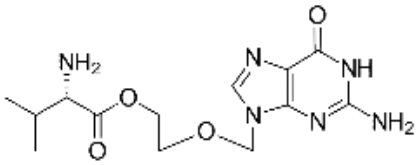
Валганцикловір *(Valgancyclovirum)*



Валацикловір (етер ацикловіру та амінокислоти валіну) є проліками.

Активний ацикловір вивільнюється естеразами тонкого кишковика та печінки у разі гідролізу препарату. Призначають тільки внутрішньо, за місцевого застосування неефективний. За рахунок збільшення ліпофільності має біодоступність в 3–4 рази вищу, ніж ацикловір.

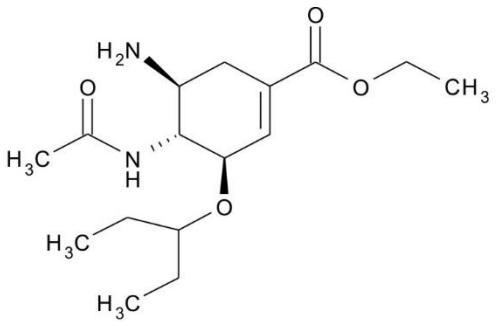
Валацикловір *(Valacyclovirum),* ***Валтрекс*** *(Valtrex)*



L-валіновий етер 9-[(2-гідроксіетокси)метил]гуаніну

Застосування та зберігання. Ацикловір рекомендований для лікування захворювань, спровокованих простим герпесом. Крем і мазь зовнішньо застосовують з метою терапії *Herpes simplex.* Допомагає боротися з вірусом Епштейн-Барра та цитомегаловірусною інфекцією. Мазь для очей використовують для терапії кератиту, спровокованого вірусом простого герпесу. Зберігають у сухому місці.

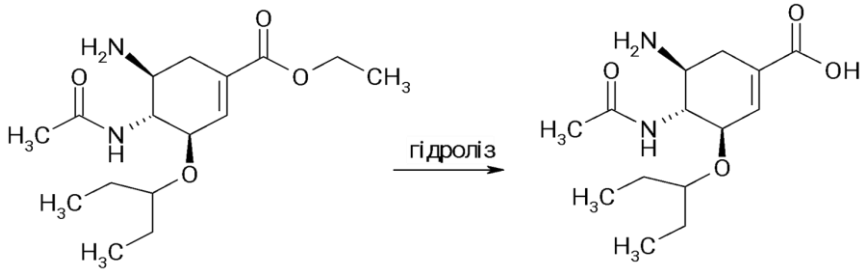
Інгібітори нейрамінідази, Осельтамівір *(Oseltamivirum)*



(3R,4R,5S)-4-ацетиламіно-5-аміно-3-(1-етилпропокси)-
циклогексен-1-карбонової кислоти етиловий естер

Осельтамівір — потужний і високоселективний інгібітор нейрамінідази, поверхневого ферменту вірусу грипу. Належить до проліків. Його активний метаболіт інгібує нейраміназу вірусів типу А і В, що призводить до порушення здатності вірусу проникати у здорові клітини і тим самим пригнічує реплікацію вірусів. Випускається в капсулах, а також у вигляді порошку для приготування пероральної суспензії.

Метаболізм. Осельтамівір повністю абсорбується в ШКТ, метаболізується (понад 90 %) в печінці шляхом гідролізу з утворенням активного метаболіту осельтамівіру карбоксилату, який екскретується із сечею:

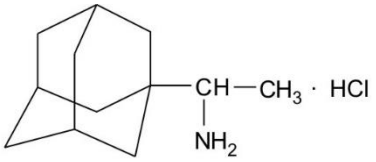


Застосування та зберігання. Осельтамівір застосовують у вигляді капсул та порошку для приготування суспензії для внутрішнього вживання з метою профілактики та лікування грипу. Зберігають у добре закупорених контейнерах за температури не вище 25 °С.

5.3. Похідні адамантану

Адамантан — містковий вуглеводень трициклодекан ($C_{10}H_{16}$). Похідні адамантану порушують здатність вірусів проникати у здорову клітину.

Ремантадин *(Remantadinum), Remantadine hydrochloride*



α-метил-1-адамантил-метиламіну гідрохлорид

Ремантадин є похідним протипаркінсонічної речовини — амантадину (мідантану), водночас виявляє і специфічну хіміотерапевтичну дію.

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак, важко розчинний у воді, розчинний ветанолі. Випускають у вигляді таблеток і сиропу.

Метаболізм. Швидко і практично повністю всмоктується, піддається біотрансформації в печінці, виводиться нирками. Має виражену противірусну активність, переважно відносно вірусів грипу типу А. Застосовується з метою раннього лікування і профілактики грипу в період епідемій.

Ідентифікація:

1. *Реакція з натрію нітропрусидом.* Під дією натрію нітропрусиду і в присутності ацетону і натрію карбонату ремантадин набуває фіолетового забарвлення.

2. *Реакція на хлориди.*

Зберігання. У сухому місці.

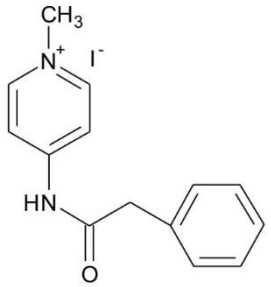
5.4. Інтерферони

Одним з підходів до лікування вірусних захворювань та їх профілактики є використання ендогенних інтерферонів.

Інтерферони — ендогенні низькомолекулярні білки (М.м 15000–25000), що продукуються клітинами людини у відповідь на вторгнення вірусу. Вони пригнічують репродукцію вірусів, а також є одним з факторів специфічного імунітету відносно вірусних інфекцій. Препарати інтерферонів широко застосовують для профілактики та лікування вірусних інфекційних захворювань, а також бактеріальних інфекцій і деяких видів злоякісних пухлин. Різноманітні види інтерферонів отримують біотехнологічним шляхом з використанням генної інженерії. Фармацевтичний препарат «Інтерферон людини лейкоцитарний» одержують з донорської крові людини. Останнім часом різноманітні види інтерферонів одержують біотехнологічним шляхом з використанням генної інженерії. Наразі відомі різні види інтерферону, основними з них є α-інтерферон, β-інтерферон, γ-інтерферон.

5.5. Індуктори інтерферонів

Амізон *(Amizonum)*



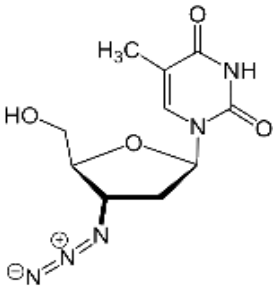
N-метил-4-бензилкарбамідопіридинію йодид

Амізон є активним пероральним індуктором ендогенного інтерферону, його призначають з лікувальною та профілактичною метою для лікування грипу та інших респіраторних вірусних інфекцій. Препарат розроблявся в Інституті фармакології і токсикології АМН України як препарат групи аналгетиків-антипіретиків. Але ще на етапах доклінічного вивчення було доведено, що у разі застосування амізону рівень інтерферону в людському організмі збільшується в 3–4 рази, завдяки чому препарат гальмує розмноження збудників і подальший розвиток запального процесу.

Метаболізм. Після перорального прийому амізон швидко потрапляє у кров, його максимальна концентрація в крові спостерігається за 2–2,5 години після вживання; виводиться на 90–95 % із сечею у вигляді метаболітів.

5.6. Інгібітори ВІЛ протеїнази та зворотної транскриптази

Зидовудин *(Zidovudinum)*, ***Азидотимідин***

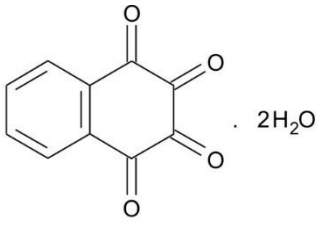


1-[(2R,4S,5S)-4-азидо-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-5-метилпіримідин-2,4-діон

Широко використовуються в системі лікування СНІДу. Механізм дії пов'язаний із пригніченням ферменту — зворотної транскриптази (ревертази) ВІЛ, що забезпечує зчитування вірусної ДНК в ураженій клітині з РНК, яка міститься у віріоні.

5.7. Противірусні препарати інших хімічних груп

Оксолін *(Oxolinum)*



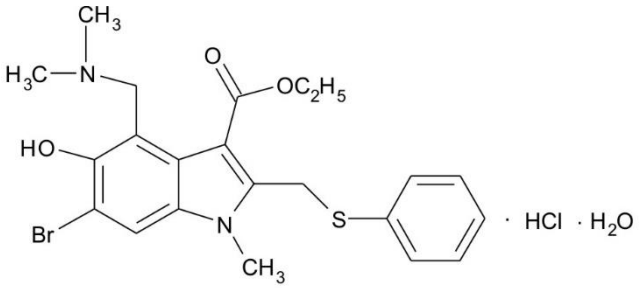
1,2,3,4-тетраоксо-1,2,3,4-тетрагідронафталіну дигідрат

Властивості. Білий або білий з кремовим відтінком кристалічний порошок, легко розчинний у воді. Водні розчини нестійкі, в лужному середовищі швидко темніють. Випускають у вигляді мазі та крапель.

Оксолін перешкоджає проникненню вірусів в клітину, ефективний у разі вірусних захворювань очей, шкіри, вірусних ринітів та для профілактики грипу.

Зберігання. За температури не вище +10 °С.

Арбідол *(Arbidolum)*



етилового етеру 6-бром-5-гідрокси-1-метил-4-диметиламінометил-2-фенілтіометиліндол-3-карбонової кислоти гідрохлорид, моногідрат

Арбідол інгібує дію вірусів грипу типів А і В, виявляє імуномодулювальну активність та підвищує стійкість організму до вірусних інфекцій.

ТЕМА 6.ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

План лекції:

6.1. Протипухлинні фармацевтичні препарати. Характеристика, історія створення, класифікація.

6.2. Препарати алкілувального типу дії.

6.3. Антиметаболіти.

6.4. Препарати платини.

Мета — надати системні знання щодо хімічних основ раціонального застосування та забезпечення якості протипухлинних фармацевтичних препаратів, а саме: структури, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура — біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових протипухлинних препаратів.

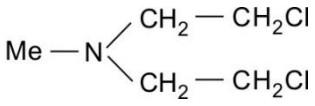
6.1. Протипухлинні фармацевтичні препарати. Характеристика, історія створення, класифікація

Враховуючи, що рак це збірна назва понад 200 захворювань, що характеризуються необмеженим зростанням тканин, він потребує різних підходів до лікування. Основним завданням клінічної фармакології пухлинних захворювань є створення препаратів, які селективно впливають на пухлину, мінімально шкідливо впливаючи на здорові тканини. Виконання цього завдання ускладнюється спорідненістю біохімічних і біологічних властивостей здорових і пухлинних клітин, а також надзвичайною різноманітністю пухлин.

Наразі широко застосовується уведений П. Еріхом термін «хіміотерапія раку». Перший селективний агент для лікування раку був винайдений тільки в 1942 році, коли Альфред Гілман і його співробітники застосували для цієї мети бойову отруйну

речовину наривної дії, відому під назвою азотистий іприт. Першою лікарською речовиною з класу азотистих іпритів був ембіхін. Він містить дві алкілувальні групи і вибірково діє на клітини пухлин ссавців. З нього почалася ера хіміотерапії раку.

Ембіхін *(Emblichinum)*



Ембіхін є проліками, в організмі циклізується в азиридинієвий катіон, який і чинить вплив. Хоча селективність ембіхіну була невисока, але його поява вказала шлях до інших лікарських речовин класу азотистих іпритів — циклофосфану, хлорбутину і сарколізину, які застосовують на сьогодні у протипухлинній терапії.

Хлорбутин, отриманий у 1953 році, — один із «ароматичних азотистих іпритів». Ці сполуки — слабкі основи (подібно до аніліну), внаслідок чого утворюють азиридинієві солі вкрай повільно. Це дає їм змогу досягати місця дії перш, ніж вони встигають вступити в будь-які побічні реакції.

Наразі сучасні лікарські засоби, призначені для боротьби зі злоякісними новоутвореннями, представлені препаратами різної хімічної структури і мають різні механізми фармакологічної дії.

Класифікацію сучасних протипухлинних препаратів можна подати таким чином:

1. Алкілувальні сполуки:
— похідні біс-(β-хлоретил)-аміну (ембіхін, сарколізин, хлорбутин, циклофосфан);
— сполуки, що містять групи етиленіміну та етилендіаміну (тіофосфамід, бензотеф, фторбензотеф);
— етери дисульфонових кислот (алкілсульфонати) (мієлосан);
— нітрозосечовини та триазини (кармустин, ломустин, нітрозометилсечовина, декарбазин).
2. Антиметаболіти:
— аналоги фолієвої кислоти (метотрексат);
— аналоги пуринів (меркантопурин, тіогуанін);
— аналоги піримідину (цитарабін, фторафур, фторурацил).
3. Препарати платини (цисплатин, платин, карбоплатин).
4. Алкалоїди та інші речовини рослинного походження.
5. Протипухлинні антибіотики.

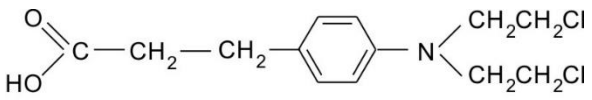
6.2. Препарати алкілувального типу дії

Препарати алкілувального типу дії — це одна з найпоширеніших груп цитостатиків. Представники цієї групи здійснюють протипухлинну дію за рахунок своїх алкілувальних властивостей. Реакція зазвичай перебігає за механізмом нуклеофільного заміщення. Алкілувальні агенти здатні етерифікувати аніони фосфорних і карбонових кислот, фенолів і меркаптанів. Ці хімічні радикали широко представлені в нуклеїнових кислотах, ферментних і структурних білках, присутніх у живих клітинах.

Похідні біс-(β-хлоретил)-аміну

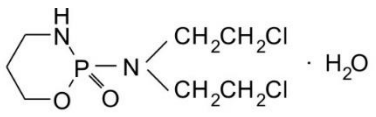
Першою групою протипухлинних препаратів, які в 40-х роках XX століття поклали початок сучасній хіміотерапії в онкології були похідні біс-(β-хлоретил)аміну. Молекулярний механізм їх протипухлинної дії пов'язаний з їх алкілувальними властивостями. Для прояву протипухлинної дії необхідна наявність у структурі двох алкілувальних груп CH_2CH_2Cl. Реагуючи з нуклеофільними центрами компонентів нуклеїнових кислот, вони «зшивають» два ланцюги ДНК через залишки гуаніну, утворюючи міцні ковалентні зв'язки. Як наслідок, порушується здатність клітин до мітозу, тобто виникає цитостатичний ефект. Представниками біс-(β-хлоретил)амінів є хлорбутин та циклофосфамід.

Хлорбутин *(Chlorbutinum)*



3-[п-біс(β-хлоретил)амінофеніл]масляна кислота

Циклофосфамід *(Cyclophosphamidum),*
Cyclophosphamide, Cyclophosphanum

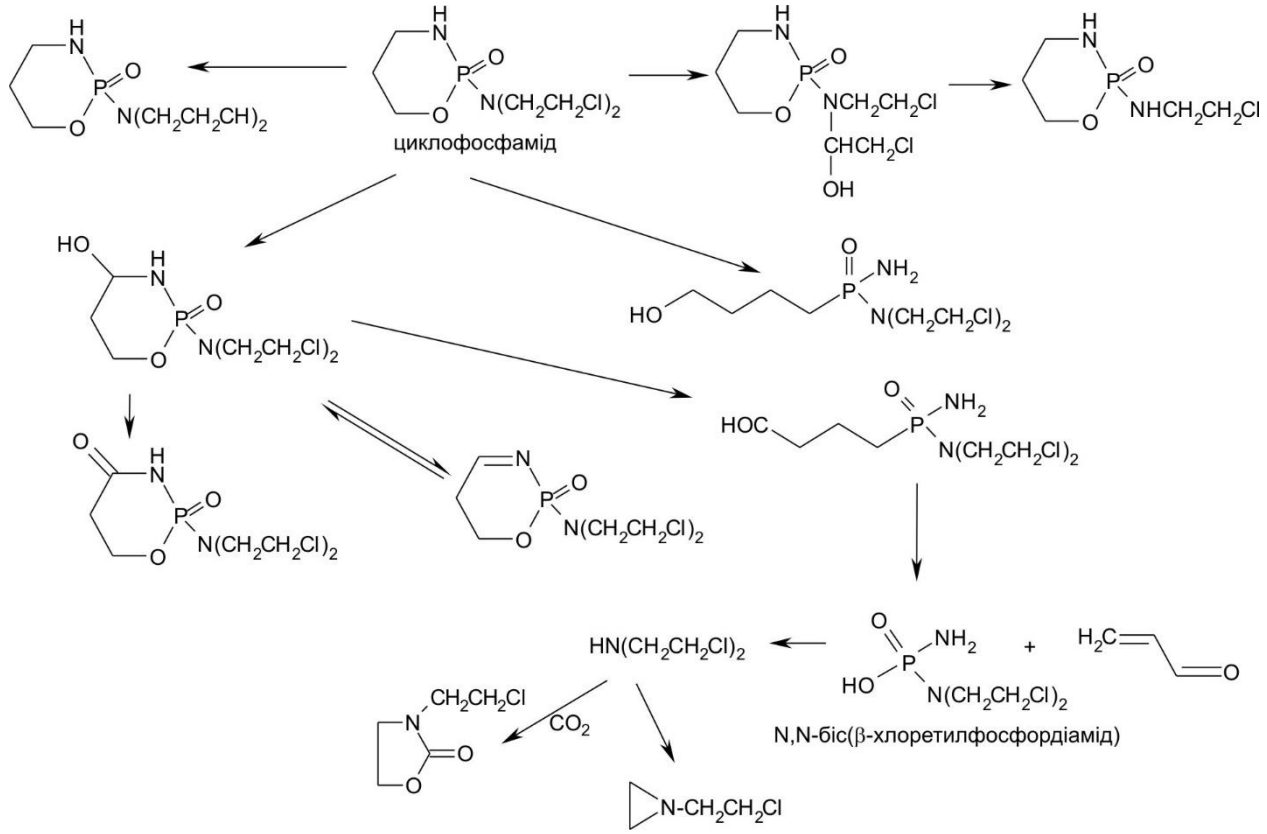


(RS)-2-[біс(2-хлоретил)аміно]тетрагідро-2H-1,3,2-оксазафосфорин 2-оксид або
N'-біс(β-хлоретил)-N'-O-триметиленовий етер діаміду фосфорної кислоти

Циклофосфамід має широкий спектр протипухлинної дії. Аналогічно ембіхіну в пухлинних клітинах він також здатний утворювати азиридинієвий катіон. Цей процес потребує попереднього розкриття фосфорнолактонового циклу.

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді, легко розчинний у 96 % етанолі, мало розчинний в етері.

Метаболізм. Добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, у печінці піддається біотрансформації. Активним метаболітом циклофосфаміду є N,N-біс-(β-хлоретил)фосфордіамід, який і взаємодіє з ДНК, реагуючи з її піримідиновими, пуриновими або фосфорвмісними структурними фрагментами. Тобто це активний метаболіт і може вважатися «справжніми» ліками, а сам циклофосфамід — проліками. Метаболізується за наведеною схемою:



Ідентифікація:

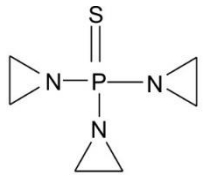
1. За температурою плавлення, методами ІЧ-спектроскопії, тонкошарової хроматографії.

2. *Реакції на хлориди* після кип'ятіння з розчином аргентуму нітрату.

Кількісне визначення. Метод зворотної аргентометрії за Фольгардом. Індикатор — заліза (III) амонію сульфат.

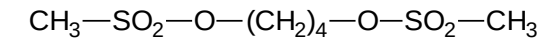
Цитостатики алкілувальної дії представлені також похідними етиленіміну (тіофосфамід) та алкілованими сульфонами(мієлосан) та деякі інші.

Тіофосфамід *(Thiophosphamidum), Tiomena*



1,1',1"-фосфінтіоілідинтрисазиридин

Мієлосан *(Myelosanum)*



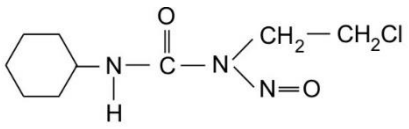
біс-метилсульфоновий етер бутандіолу 1,4

Мієлосан (бусульфан) — високоефективний алкілувальний агент іншого типу. Препарат метаболізується шляхом внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням іона етиленіміну, який здатний прямо або через утворення карбокатіону переносити алкілувальну групу на клітинні структури.

Цитостатична дія полягає в алкілуванні цистеїнових залишків у білках і пептидах із подальшим відщепленням сірки. Реакція перебігає без попередньої іонізації за механізмом нуклеофільного заміщення. Швидкість процесу залежить від концентрації алкілувального агента і місць нуклеофільної атаки на молекулі біополімера.

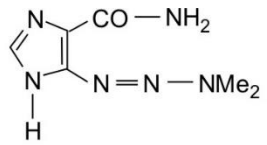
Пошуки нових алкілувальних агентів сприяли відкриттю нітрозосечовин (кармустин, ломустин, нітрозометилсечовина, дакарбазин), ефективних для лікування цілої низки пухлин. Дія нітрозосечовин спрямована переважно на ДНК, яка алкілується продуктом неензиматичного розщеплення — 2-хлоретилкарбенієвим іоном. Наявність у структурі препаратів похідних нітрозосечовин N-нітрозогрупи в *а*-положенні відносно карбонільної групи підвищує їх електрофільні властивості. Зшивання ланцюгів нуклеїнових кислот відбувається в результаті взаємодії алкілувального агента із сусідніми нуклеофільними компонентами ДНК. Зі сполук цього ряду широко застосовують ломустин та дакарбазин.

Ломустин *(Lomustinum)*



1(β-хлоретил)-3-циклогексил-1-нітрозосечовина

Дакарбазин *(Dacarbazinum)*



5-(3,3-диметил-1-триазено)-імідазол-4-карбоксамід

У результаті мікросомального окиснення і дезалкілування дакарбазину утворюється електрофільний катіон CH_3N^{2+}, який алкілує азотисті основи нуклеїнових кислот.

Відомо, що нітрозосечовини діють на деякі види пухлин мозку, оскільки завдяки здатності розчинятися в ліпідах легко проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ).

6.3. Антиметаболіти

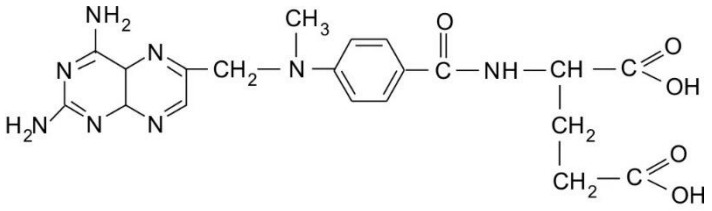
На початку 60-х років минулого століття відкриті протипухлинні засоби іншого механізму дії — антиметаболіти. За своєю хімічною природою антиметаболіти структурно подібні до незамінних амінокислот, пуринових і піримідинових основ — попередників нуклеїнових кислот, похідних фолієвої кислоти, вітамінів, гормонів, коферментів, які є невід'ємними субстратами в основних метаболічних процесах, що відповідають за нормальну життєдіяльність клітин і тканин, а також за їх репродукцію. Незважаючи на велику структурну схожість, антиметаболіти водночас значно відрізняються від природних метаболітів. Механізм цитостатичної дії препаратів цієї групи пов'язаний з порушенням синтезу нуклеїнових кислот ДНК та РНК шляхом блокади включення в їх структуру відповідних пуринових і піримідинових основ.

У разі введення в організм метаболіти вступають у конкурентні відносини з близькими за структурою природними метаболітами, спричиняють недостатність відповідного метаболіту, що призводить, зі свого боку, до гальмування певного біохімічного процесу та порушення життєдіяльності клітини.

До цієї групи препаратів належать антиметаболіт фолієвої кислоти метотрексат, антиметаболіти пуринів — меркаптопурин, тіогуанін, антиметаболіти піримідинів — фторурацил, фторафур та цитарабін.

Птеридини в організмі відіграють важливу роль як каталізатори синтезу пуринів і піримідинів, тому різні аналоги фолієвої кислоти були випробувані як потенційні протипухлинні засоби. Клінічні випробування, що проводилися в 50-х роках минулого століття, показали, що найбільшу вибірковість дії має метотрексат.

Метотрексат *(Methotrexatum)*



4-аміно-N^{10}-метилптероїлглутамінова кислота
або дезокси-4-4аміно-N^{10}-метилфолієва кислота

Метотрексат є структурним аналогом і антагоністом фолієвої кислоти. Фолієва кислота — незамінний вітамін для розмноження й оновлення клітин людини. Вона є кофактором синтезу пуринів і піримідинів, що використовуються у створенні білків. За хімічною будовою метотрексат відрізняється від фолієвої кислоти лише двома замісниками: оксогрупа в положенні 4замінена аміногрупою, а атом Гідрогену в положенні 10 — метильною групою. В організмі метотрексат частково перетворюється на активний метаболіт — похідне, що містить два додаткових глутамінові залишки (поліглутамат).

Механізм дії препарату полягає в інгібуванні фермента дигідрофолатредуктази, яка забезпечує відновлення дигідрофолієвої кислоти до активної терагідрофолієвої, що бере участь у репродукції клітин. Дія метотрексату високоспецифічна, він зв'язується з дигідрофолатредуктазою приблизно у 100 разів міцніше, ніж її субстрат — дигідрофолієва кислота. Відмінною властивістю метотрексату є те, що під час зв'язування з ферментом птеридинові фрагменти антиметаболіту і природного субстрату орієнтовані протилежно. Унаслідок цього птеридиновий цикл нормального субстрату, на відміну від метотрексату, пов'язаний з ферментом значно слабше. Хоча зв'язки, утворені *пара*-амінобензойним і глутаміновим фрагментом метаболіту та його антагоністом, є ідентичними. На інші ферменти метотрексат в необхідній для лікування концентрації не діє.

Властивості. Жовтий порошок, практично не розчинний у воді та етанолі, легко розчинний у розчинах лугів.

Ідентифікація:

1. УФ-, ІЧ-спектроскопія.

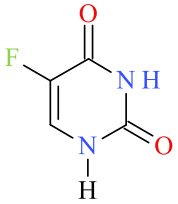
2. Водний розчин йоду забарвлюється у синій колір від додавання розчину крохмалю. Забарвлення розчину зникає під час нагрівання та знов з'являється під час охолодження.

Кількісне визначення. Метод ВЕРХ.

Застосування та зберігання. Зберігають у контейнері, що захищає від дії світла за температури від 5 до 10 °С.

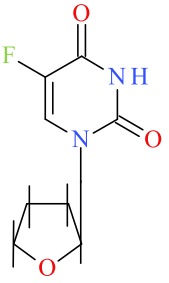
До антиметаболітів — аналогів піримідину належать фторурацил, фторафур, гемцитабін, цитарабін. Препарати характеризуються властивостями слабких кислот і здатністю до лактим-лактимної таутомерії.

Фторурацил *(Fluorouracilum), Fluorouracil*



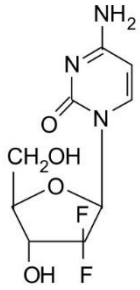
5-фтор-1*H*,3*H*-піримідин-2,4-діон

Фторафур *(Ftorafurum), Тегафур*



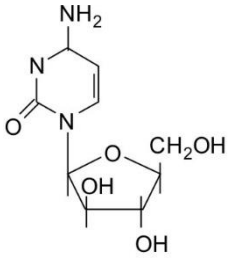
N'-(2-фуранідил-5-фторурацил)

Гемцитабін *(Gemcitabinum)*



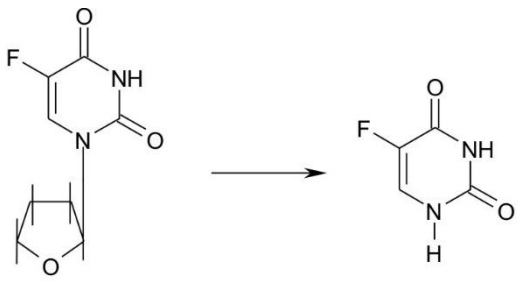
2'-дезокси-2',2'-дифторцитидин

Цитарабін *(Cytarabinum)*



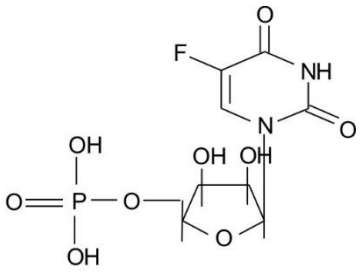
4-аміно-1-(β-D-арабінофуранозил)-1,2-дигідропіримідин-2-он

Фторафур є менш токсичним, ніж фторурацил, належить до проліків. У печінці і м'язах перетворюється на фторурацил:



фторафур фторурацил

Ці препарати поєднують у собі властивості антиметаболітів піримідинової основи урацилу і незворотних інгібіторів ферменту тимідилсинтетази. У пухлинній клітині фторурацил перетворюється на 5-фтор-2'-дезоксиуридинмонофосфат (I), який інгібує фермент тимідилсинтетазу, що й порушує синтез нуклеїнових кислот, гальмуючи мітоз пухлинних клітин.



I

Застосовують для лікування раку шлунка, кишковика, молочної залози та ін. Враховуючи, що за аналогічним механізмом гальмується і поділ здорових клітин, препарат характеризується високою токсичністю.

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, помірно розчинний у воді, мало розчинний в етанолі, практично не розчинний в етері. Випускають у вигляді водного розчину для ін'єкцій.

Ідентифікація:

1. Методами ІЧ-спектроскопії та ТШХ.

2. Реакція з розчином CrO_3 в конц. H_2SO_4, після нагрівання з перемішуванням на стінках утворюється плівка.

3. Реакція на фториди після мінералізації:

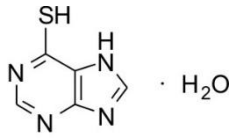
$$2\,F^- + CaCl_2 \longrightarrow \underset{\text{біла опалесценція}}{CaF_2\downarrow} + 2Cl^-$$

4. Аналогічно, як барбітурати, утворює комплексну сіль з іонами Co^{2+} фіолетового кольору, а також білий осад з $AgNO_3$.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

До антагоністів пурину відносять меркаптопурин і тіогуанін.

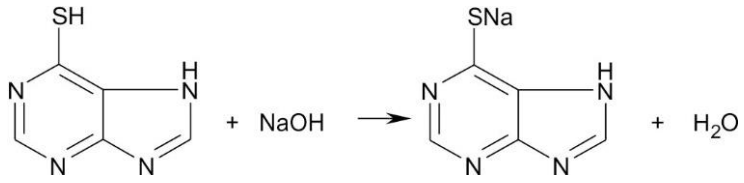
Меркаптопурин *(Mercaptopurinum), Mercaptopurine*



7*H*-пурин-6-тіол

Препарат є структурним аналогом аденіну та гуаніну, тому він здатний блокувати включення цих сполук до структури ДНК та РНК.

Властивості. Кристалічний порошок жовтого кольору; практично не розчинний у воді та етері, мало розчинний в етанолі, розчинний у розчинах гідроксидів лужних металів.



Випускається в таблетках. У ШКТ всмоктується близько 50 %, метаболізується в печінці. В основному застосовується для лікування гострих та хронічних лейкозів.

Ідентифікація:

1. УФ-спектрофотометрія.

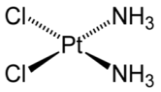
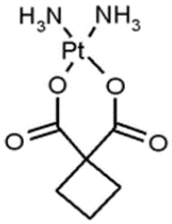
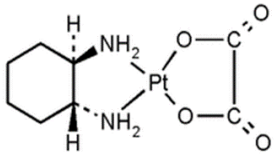
2. Утворення нерозчинних солей з катіонами Hg^{2+} (білий) та Pb^{2+} (жовтий).

Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі (потенціометричне титрування субстанції розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі диметилформаміду (ДМФА).

Зберігання. У захищеному від світла місці.

6.4. Похідні платини

Препарати платини (платин, карбоплатин, цисплатин, оксаліплатин) використовуються із середини 70-х років минулого століття. Механізм протипухлинної дії похідних платини пов'язаний зі здатністю до алкілування пуринових та піримідинових основ ДНК, що призводить до інгібування біосинтезу нуклеїнових кислот та загибелі клітин. Препарати цієї групи не діють на синтез РНК і білків і однаково ефективні як на стадії активного синтезу ДНК у клітині, такі на стадії мітозу. Цитотоксичну дію мають тільки цис-ізомери платини.

Цисплатин	***Карбоплатин***	***Оксаліплатин***
(Cisplatinum)	*(Carboplatinum)*	*(Oxaliplatinum)*
		
(SP-4-2)-діаміндихлороплатин(II)	cis-діамін-(циклобутан-1,1-дикарбоксилат-O,O')платин(II)	[(1R,2R)-циклогексан-1,2-діамін](етандіоато-O,O')платин(II)

Для лікування онкологічних захворювань у медицині використовують також протипухлинні антибіотики, алкалоїди (вінбластин, вінкристин тощо), ферментні препарати (L-аспарагіназа), гормональні препарати та їх антагоністи (андрогени, естрогени, глюкокортикостероїди), інтерферони.

В основі механізму протипухлинної дії антибіотиків (олівоміцин, брунеоміцин, рубоміцину гідрохлориду) полягає вибіркове пригнічення ДНК-залежного синтезу РНК, утворення комплексу антибіотика з ДНК і порушення її матричної активності або пригнічення синтезу ДНК (див. Антибіотики). Слід зазначити, що не всі з протипухлинних антибіотиків вибірково токсичні лише стосовно пухлинних клітин, однак у зв'язку з тим, що вони, як правило, діють на механізм реплікації, пухлинні клітини, що швидко діляться, вражаються ними більшою мірою, ніж звичайні.

Усі протипухлинні препарати високо токсичні. Їхній загальний недолік — низька селективність. Протипухлинні засоби алкілувального типу, антиметаболіти та інші препарати пошкоджують мішені не тільки в клітинах, що уражені пухлиною, а і ті, що нормально функціонують, тобто виявляють властивості канцерогенів. У зв'язку з цим пошук нових низькотоксичних і високоселективних фармацевтичних препаратів наразі залишається дуже актуальним.

ТЕМА 7. ПРОТИГРИБКОВІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

План лекції:

7.1. Протигрибкові фармацевтичні препарати. Класифікація.

7.2. Синтетичні протигрибкові препарати похідні імідазолу та триазолу.

7.3. Синтетичні протигрибкові препарати похідні N-метилнафталіну.

7.4. Синтетичні протигрибкові препарати похідні морфоліну.

7.5. Препарати різних хімічних груп.

Мета — надати системні знання щодо хімічних основ раціонального застосування та забезпечення якості протигрибкових фармацевтичних препаратів, а саме: структури, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура – біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових протигрибкових фармацевтичних препаратів.

7.1. Протигрибкові фармацевтичні препарати. Класифікація

Протигрибковими препаратами називають групу лікарських речовин, різних за походженням (природним або синтетичним), механізмом дії, яку використовують для лікування захворювань, що спричиняються патогенними грибами.

Нині є стійка тенденція до зростання грибкових захворювань, збільшення стійкості збудників грибкових інфекцій до наявних лікарських засобів, виявлення нових видів грибів, здатних ускладнювати перебіг інших захворювань. Тому велику увагу приділяють пошуку нових препаратів, що мають фунгістатичні та фунгіцидні властивості. Класифікацію протигрибкових фармацевтичних препаратів зазвичай проводять за хімічною структурою і механізмом дії на клітину гриба.

Фармацевтичні препарати протигрибкової дії за хімічною структурою можна розділити на дві великі групи:

а) антибіотики (гризеофульвін, амфотерицин В, ністатин, леворин, натаміцин) (див. Антибіотики);

б) синтетичні сполуки.

За хімічною структурою синтетичні сполуки ділять на групи:

1. Азоли:

а) імідазоли (міконазол, кетоконазол, біфоназол, клотримазол, ізоконазол, оксиконазол, еконазол та ін.);

б) триазоли (ітраконазол, флуконазол, вориконазол, терконазол);

в) похідні N-метилнафталіну (тербінафін, нафтифін).

2. Морфоліни (аморолфін).

3. Хімічні сполуки інших груп:

а) піримідини (циклопірокс, флуцитозин);

б) тіокарбамати (толнафтат, толциклат);

в) інші препарати (декамін, нітрофунгін, ундециленати, калію йодид та ін.).

Загалом в арсеналі протигрибкових засобів налічується понад 100 найменувань і понад 20 лікарських форм препаратів.

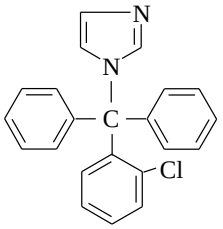
7.2. Синтетичні протигрибкові препарати похідні імідазолу та триазолу

З-поміж синтетичних сполук важливе місце посідають азоли — похідні імідазолу і триазолу (клотримазол, кетоконазол, біфоназол, еконазол, міконазол та ін.)

Похідні імідазолу та триазолу

Клотримазол був першим синтетичним протигрибковим препаратом похідним імідазолу, який увійшов у медичну практику з 70-х років минулого століття.

Клотримазол *(Clotrimasolum)*



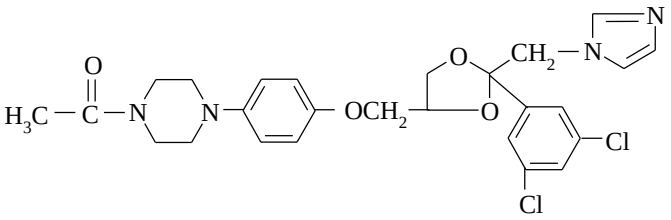
дифеніл-(2-хлорфеніл)-1-імідазолілметан

Клотримазол має широкий спектр протигрибкової дії. Ефективний у лікуванні дерматомікозів і урогенітального кандидамікозу. Препарат у малих дозах має фунгістатичну, а у великих — фунгіцидну активність. Протигрибковий ефект зумовлений

порушенням синтезу ергостерину, зміною проникності мембрани гриба, що призводить до його лізису. У мінімальних бактерицидних концентраціях сприяє виходу з клітини калію, внутрішньоклітинних сполук фосфору і розпаду клітинних нуклеїнових кислот.

Має хорошу проникну здатність з поверхні шкіри, накопичується у роговому шарі епідермісу. Погано всмоктується зі слизових оболонок і шкіри, у печінці швидко біотрансформується до неактивних метаболітів. Діє також на коки, трихомонади, лейшманії та на деяких інших найпростіших.

Кетоконазол *(Ketoconazolum)*

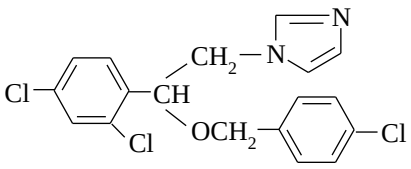


1-цис-1-ацетил-4-[4[[2-(2,4-дихлорфеніл)-2-(1Н-імідазол-1-іл-метил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]піперазин

Кетоконазол гальмує синтез ергостеролу, тригліцеридів і фосфоліпідів, необхідних для синтезу клітинної стінки грибків. У разі перорального прийому добре всмоктується в кислому середовищі шлунка. Біодоступність перебуває в прямій залежності від величини прийнятої дози. Виводиться у незмінному вигляді та у вигляді неактивних метаболітів, утворених шляхом окиснювального О-дезоксилювання та ароматичного гідроксилювання.

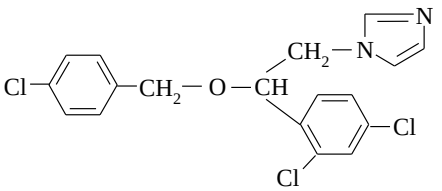
Також широко використовуються інші похідні імідазолу:

Еконазол *(Econazolum)*



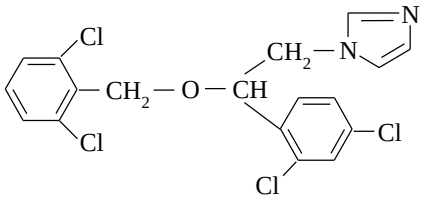
1-[2,4-дихлор-β-(n-хлорбензил)оксифеніл]-імідазол

Міконазол *(Miconazolum)*



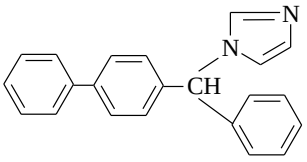
(+)-1-[2,4-дихлор-β-[(2,4-дихлорбензил)окси]-фенілетил]-імідазол

Ізоконазол *(Isoconazolum)*



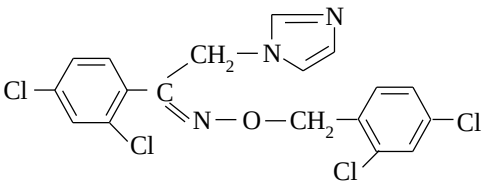
1-[2,4-дихлор-β-[2,6-дихлорбензил)окси]-фенілетил]-імідазол

Біфоназол *(Bifonazolum)*



(±)-1-(n-α-дифенілбензил)імідазол

Оксиконазол *(Oxiconazolum)*

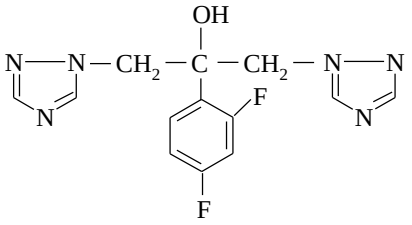


(Z)-1-(2,4-дихлорфеніл)-2-(1H-імідазол-1-ил)етанолу о-[(2,4-дихлорфеніл)метил]оксим

Клотримазол, кетоконазол, міконазол, флуконазол, біфоназол та інші препарати групи азолів протипоказані жінкам у період вагітності.

До антигрибкових препаратів похідних триазолу, належить флуконазол. Препарат активний проти різних видів грибів, особливо добре зарекомендував себе у лікуванні системних мікозів. На відміну від препаратів похідних імідазолу випускається в різних лікарських формах, зокрема для парентерального введення.

Флуконазол *(Fluconazolum)*



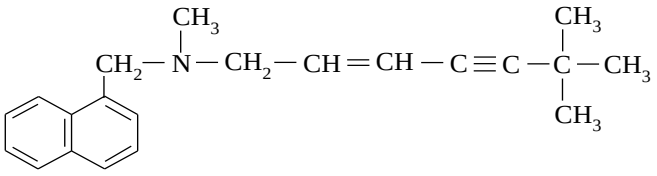
2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-біс(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-пропанол

Флуконазол високоселективно інгібує грибковий цитохром P_{450}; блокує синтез стеролів у клітинах грибів. На відміну від похідних імідазолу флуконазол не впливає на обмін ендогенних стероїдів (кортизолу, тестостерону).

Широко використовуються також похідні N-метилнафталіну (тербінафін, нафтифін та ін.).

7.3. Синтетичні протигрибкові препарати похідні N-метилнафталіну

Тербінафін *(Terbinafinum)*



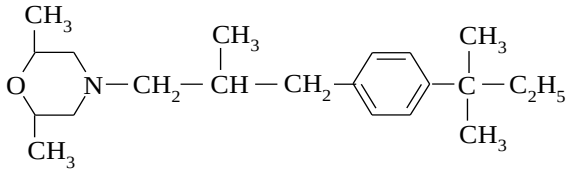
(E)-N-(6,6-диметил-2-гептен-4-ініл)-N-метил-1-нафталін метанамін

Препарат має активність проти практично всіх грибів, патогенних для людини. Тербінафін пригнічує скваленепоксидазу грибів і порушує синтез ергостеролу. Фунгістатична дія пов'язана з нестачею ергостеролу, фунгіцидна — з накопиченням скваленну в клітині. Швидко всмоктується в ШКТ. Через ефект «першого проходження» біодоступність становить 40 %. У судинному руслі на 99 % зв'язується з білками плазми. Перед екскрецією піддається біотрансформації з утворенням неактивних метаболітів. Близько 70 % вжитої дози виводиться із сечею.

7.4. Синтетичні протигрибкові препарати похідні морфоліну

З похідних морфоліну в медичній практиці як протигрибковий фармацевтичний препарат застосовується Аморолфін.

Аморолфін *(Amorolfinum)*



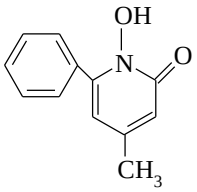
цис-2,6-диметил-4-[2-метил-3-(n-трет-пентил-феніл)пропіл]морфолін

Механізм дії аморолфіну — порушення синтезу стеринів, що призводить до пошкодження клітинної мембрани. Використовують у вигляді лаку для нігтів.

7.5. Препарати різних хімічних груп

Вельми ефективним антимікотиком є циклопірокс — препарат із класу піридинів.

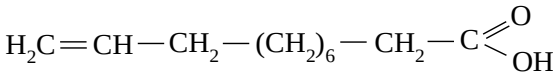
Циклопірокс *(Cyclopiroxum)*



6-циклогексил-1-гідрокси-4-метил-2-(1Н)-піридинон

Наразі не втратили значення і протигрибкові препарати місцевої дії (резорцин, похідні ундециленової кислоти та ін.).

Ундециленова кислота *(Acidum undecylenicum)*



Мазь «Цинкундан» містить 10 % ундецилової кислоти. Мазь «Ундецин» містить 5 % ундецилової кислоти. Застосовуються для лікування дерматомікозів.

ГЛАВА 2

АНТИСЕПТИЧНІ І ДЕЗІНФЕКЦІЙНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

План лекції:

2.1. Загальна характеристика антисептиків та дезінфектантів. Механізм дії. Класифікація.

2.2. Галогени та галогеновмісні засоби.

2.3. Окисники.

2.4. Кислоти і луги.

2.5. Солі важких металів.

2.6. Альдегіди.

2.7. Спирти.

2.8. Феноли.

2.9. Барвники.

2.10. Детергенти.

Мета — надати системні знання щодо хімічних основ раціонального застосування та забезпечення якості антисептичних і дезінфекційних фармацевтичних препаратів, а саме: структури, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура — біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових антисептичних і дезінфекційних фармацевтичних препаратів.

2.1. Загальна характеристика антисептиків та дезінфектантів. Механізм дії. Класифікація.

Антисептичні та дезінфекційні і фармацевтичні препарати принципово відрізняються від хіміотерапевтичних препаратів відсутністю вибіркової токсичності.

Антисептичні фармацевтичні препарати (*antiseptica* — антисептики) — лікарські засоби, що мають протимікробну активність (затримують ріст і розмноження мікроорганізмів). Застосовуються переважно зовнішньо. Антисептичні препарати, на відміну від дезінфекційних хіміотерапевтичних препаратів, частіше наносяться на шкіру, слизові оболонки та поверхню рани. Їх резорбтивна дія використовується рідко. Для них характерний широкий спектр антимікробної дії.

Дезінфекційні засоби (*des* — заперечення, *inficere* — усунення инфекцій; синонім: дезінфекційні препарати) — препарати, які застосовуються для знищення збудників інфекційних хвороб у навколишньому середовищі.

За хімічною природою дезінфекційні й антисептичні фармацевтичні препарати можна класифікувати таким чином:

1. Галогени і галогеновмісні сполуки: хлорамін, хлоргексидин, йодоформ, повідон-йод, йодинол, йодопірон, натрію гіпохлорит.

2. Окисники — розчин водню перекису, гідроперит, калію перманганат, бензоїл-пероксид.

3. Кислоти та луги — кислоти: саліцилова, бензойна, борна, азелаїкова; натрію тетраборат.

4. Альдегіди та спирти — розчин формальдегіду, цитраль, лізоформ, гексаметилентетрамін, спирт етиловий.

5. Солі важких металів — препарати срібла (срібла нітрат, протаргол, коларгол); препарати цинку (цинку сульфат, цинку оксид); препарати міді (міді сульфат); препарати свинцю (пластир свинцевий); препарати ртуті (ртуті дихлорид).

6. Феноли: фенол, трикрезол, ферезол, резорцин, фенілсаліцилат.

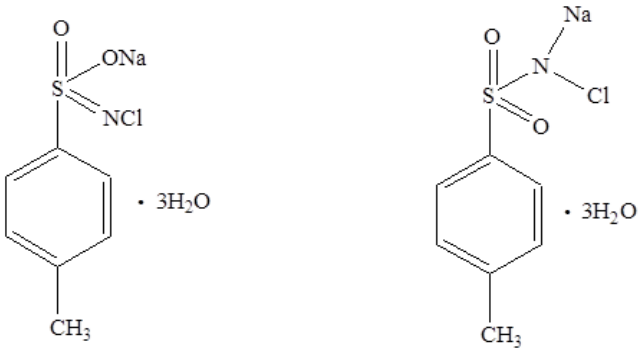
7. Барвники: діамантовий зелений, метиленовий синій, етакридину лактат.

8. Детергенти: церигель, етоній, декаметоксин, мірамістин.

2.2. Галогени та галогеновмісні засоби

Як антисептики та дезінфекційні фармацевтичні препарати в медицині широко використовуються препарати хлору та йоду. Хлор у чистому вигляді — токсичний газ, тому як антисептики використовують хлоровмісні сполуки, які у відповідних умовах можуть вивільняти активний хлор. Фтор і бром токсичні, тому не знайшли застосування в медичній практиці. Атом галогену здатний денатурувати білок протоплазми мікробної клітини шляхом заміщення атомів Гідрогену на галоген. У живій клітині амідна група білків перетворюється на хлор- або йодамідну. При цьому стає неможливим утворення водневих зв'язків, що призводить до порушення вторинної структури білка. Галогени також мають окисні властивості.

Тозилхлорамід натрію *(Natrii tosylchloramidum), Sodium tosylchloramide,*
Хлорамін *(Chloraminum)*

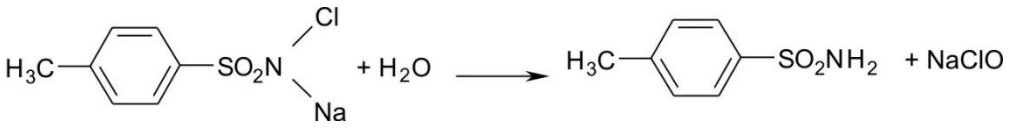


натрію N –хлор-4-метилбензолсульфоніміду тригідрат

Розчини тозилхлораміду натрію застосовують у медичній практиці для дезінфекції рук, обробки гнійних ран та опіків (0,5–2 %), дезінфекції приміщень, предметів і неметалічних інструментів, догляду за хворими (1–5 % розчин), а також для знешкодження іприту та інших токсичних органічних речовин, що потрапили на шкіру (1,5–2 % розчини). Тозилхлорамід натрію широко використовується для стерилізації води. Якщо вода не містить значної кількості органічних речовин, 4–8 мг Тозилхлораміду натрію можуть простерилізувати 1 л води впродовж 15–60 хвилин.

Бактерицидна дія препаратів хлору пояснюється не тільки денатурувальною дією на білок мікробної клітини, але і сильними окисними властивостями. У водних розчинах препарати хлору утворюють кислоту хлорноватисту, яка розкладається на активний хлор та атомарний оксиген, які діють згубно на бактерії та віруси. Кислотостійкі форми бактерій можуть бути резистентними відносно хлораміну.

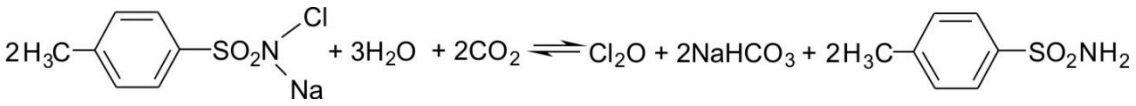
Тозилхлорамід натрію спочатку гідролізується з утворенням натрію гіпохлориту:



У розчині натрію гіпохлориту він розкладається далі за схемою:

$$NaOCl + H_2O \rightarrow NaOH + HOCl$$
$$3HOCl \rightarrow Cl_2O + H_2O + HCl + O$$
$$Cl_2O \rightarrow Cl_2 + O$$

Цей процес проходить швидше під впливом вуглекислоти повітря:



У медицині використовують:

1. *Хлорамін Б і дихлорамін Б* (буква Б означає, що вихідною сировиною для синтезу є бензол).

2. *Хлорамін Т і дихлорамін Т* (буква Т означає, що вихідною сировиною для синтезу є толуол).

Властивості. Білі або злегка жовтуваті кристали або кристалічний порошок зі слабким запахом хлору. Розчинний у воді, дуже мало розчинний в етері та хлороформі.

Ідентифікація:

1. *Водний розчин тозилхлораміду натрію забарвлює червоний лакмусовий папір у синій колір* (внаслідок утворення лугу під час гідролізу), а потім знебарвлює його (завдяки окисним властивостям препарату.

2. *У разі взаємодії тозилхлораміду натрію з розчином водню пероксиду утворюється білий осад*, що розчиняється під час нагрівання, з температурою плавлення від 137 до 140 °С.

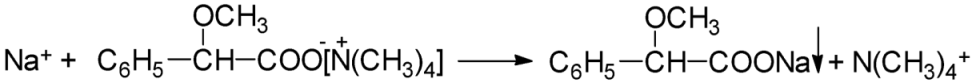
3. Субстанцію *тозилхлораміду натрію* прожарюють, залишок розчиняють у воді. Розчин, що утворюється, дає *реакції на хлориди, сульфати та натрій.*

а) *хлориди*: $Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NO_3^-$

$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O$$

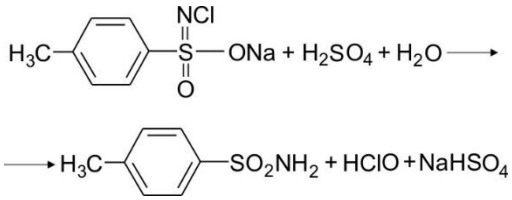
б) *сульфати*: $SO_4^{2-} + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4 \downarrow + 2Cl^-$

в) *натрій*:



Кількісне визначення:

Йодометрія за замісником, індикатор — розчин крохмалю. S = 1/2



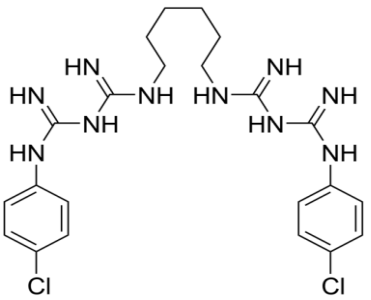
$$2HClO + 4KI + H_2SO_4 \rightarrow 2I_2 + 2KCl + 2H_2O$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Випускають у вигляді водних розчинів.

Зберігають у повітронепроникному контейнері в захищеному від світла місці за температури від 8 до 15 °С.

Хлоргексидин *(Chlorhexidine)*



1,1′-гексаметилен-біс-[5-(4-хлорофеніл)бігуанідин

Хлоргексидин (похідне бісдигуанідину) антисептичний засіб, має виражену антибактеріальну та фунгіцидну дію. Бактерицидна дія щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій, активний щодо трепонеми, гонококів, трихомонад, протея, палички синього гною. Здатний пошкоджувати плазматичну мембрану мікроорганізмів, викликає денатурацію білка.

Властивості. Білий або майже білий мікрокристалічний порошок, помірно розчинний у воді, розчинний в етанолі, мало розчинний у гліцерині та пропіленгліколі. Випускається у вигляді супозиторіїв, кремів, гелів, аерозолів, суспензій, таблеток, розчинів для ін'єкцій, водних і спиртових розчинів.

Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.

2. Розчин хлоргексидину після додавання концентрованого розчину натрію гідроксиду та бромної води, забарвлюється в темно-червоний колір.

Застосування. Оброблення операційного поля, рук хірурга, інструментарію, опікових поверхонь, у разі гнійно-септичних процесів, для профілактики венеричних захворювань. Завдяки своїй стабільності після оброблення рук хірурга та операційного поля продовжує виявляти бактерицидний ефект. Застосовується для дезінфекції робочих поверхонь приладів і обладнання, термічне оброблення яких небажано. У вигляді таблеток для розсмоктування у разі інфекційно-запальних захворювань порожнини рота і горла (післяопераційний догляд за хворими у відділеннях ЛОР і стоматології). Нераціональне застосування одночасно з препаратами йоду через можливий розвиток дерматитів.

Йод не такий леткий, як хлор, тому препарати йоду мають тривалішу дію та легше дозуються.

Йод *(Iodum)*

$\mathbf{I_2}$

Властивості. Йод — пластинки або дрібні кристали сірувато-фіолетового кольору з металевим блиском, які повільно вивітрюються за кімнатної температури; мало розчинний у воді та гліцерині, розчинний у 95 % етанолі (1:10), етері та хлороформі, легко розчинний у концентрованих розчинах йодидів, утворюючи розчинний комплекс: $I_2 + KI \rightarrow K[I_3]$. Розчини йоду в хлороформі мають фіолетове забарвлення.

Ідентифікація:

1. *Йод під час нагрівання сублімується*, утворюючи фіолетові пари та блакитно-чорний сублімат.

2. *Водний розчин йоду забарвлюється в синій колір від додавання розчину крохмалю.* Забарвлення розчину зникає під час нагрівання та знов з'являється під час охолодження.

Кількісне визначення. Розчин субстанції у розчині йодиду калію титрують тіосульфатом натрію у присутності кислоти оцтової розведеної, індикатор крохмаль. S = 1/2.

$$I_2 + KI \rightarrow K[I_3]$$

$$K[I_3] + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow KI + 2NaI + Na_2S_4O_6$$

$$\text{Сумарно: } I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Застосування та зберігання. Йод застосовують у вигляді етанольних і водних розчинів як антисептичний, подразливий, відволікальний засіб у разі запальних та інших захворювань шкіри, слизових оболонок. Використовують також у разі міозиту та невралгій як відволікальний засіб.

Зберігають у контейнері з притертою пробкою.

Йоду розчин спиртовий 5 %

(Solutio Iodi spirituosa 5 %)

Склад: йоду — 5,0 г
калію йодиду — 2,0 г
етанолу (96 %) — 41,0 г
води очищеної — до 100 г

Йоду розчин спиртовий 10 %

(Solutio Iodi spirituosa 10 %)

Склад: йоду — 100 г
етанолу 96 % — до 1 л

Властивості. Спиртові розчини йоду — прозорі у тонкому шарі рідини червоно-бурого кольору із характерним запахом.

Ідентифікація:

1. У разі додавання розчину крохмалю до розведеного водою розчину йоду утворюється синьо-фіолетове забарвлення.

2. *Реакції на катіон калію та йодиди* (для йоду розчину спиртового 5 %). З метою екстрагування йоду до препарату додають порціями хлороформ до знебарвлення водного шару; у водному шарі після його відокремлення проводять реакції на катіон калію та йодиди.

3. *Реакція на етанол* — утворення йодоформу (жовтий осад з характерним запахом):

$$C_2H_5OH + 4I_2 + 6NaOH \longrightarrow \underset{\text{йодоформ}}{CHI_3\downarrow} + 5NaI + HCOONa + 5H_2O$$

Зберігають спиртові розчини йоду у склянках оранжевого скла в захищеному від світла місці.

2.3. Окисники

Представниками антисептиків-окисників є водню пероксиду розчин, гідроперит і калію перманганат.

Водню пероксиду розчин 3 % *(Hydrogenii peroxidum 3 per centum),*

Водню пероксиду розчин 30 % *(Hydrogenii peroxidum 30 per centum)*

H_2O_2

гідроген пероксид

Гідроген пероксид здатний виявляти як окисні, так і відновні властивості, однак його окисні властивості виражені сильніше. Потрапляючи на ранові поверхні, гідроген пероксид здатний викликати ланцюгову реакцію окиснення за рахунок виділення атомарного Оксигену і кисню (окиснювальний розклад):

$$H_2O_2 \rightarrow H_2O + O$$

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

Атомарний Оксиген діє на мікроби, а кисень у вигляді бульбашок сприяє очищенню рани (вимиває омертвіли клітини, кров'яні згустки, гній).

Властивості. Водню пероксиду розчини — безбарвні прозорі рідини слабкокислої реакції, які розкладаються на світлі, у разі нагрівання, взаємодії з окисниками, відновниками, лугами, солями феруму, купруму, мангану діоксидом з утворенням кисню. Для стабілізації водних розчинів їх готують з додаванням натрію бензоату.

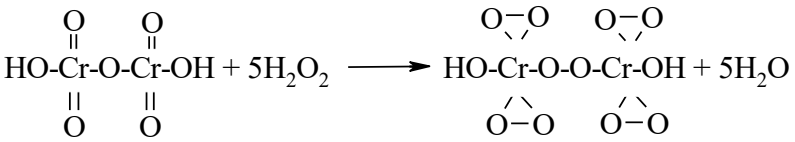
Ідентифікація:

1. *Реакція з калію перманганатом.* У разі додавання до розчину водню пероксиду розчину калію перманганату в присутності кислоти сульфатної спостерігається знебарвлення розчину:

$$2KMnO_4 + 5H_2O_2 + 3H_2SO_4 \longrightarrow 2MnSO_4 + 5O_2\uparrow + K_2SO_4 + 8H_2O$$

2. *Реакція з калію дихроматом.* Під час взаємодії розчину водню пероксиду з калію дихроматом утворюються надхромові кислоти, які екстрагуються етером та забарвлюють його у синій колір:

$$K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4 \longrightarrow H_2Cr_2O_7 + K_2SO_4$$



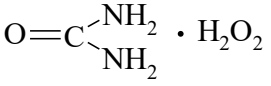
Упродовж часу синє забарвлення переходить у зелене внаслідок відновлення Cr^{6+} до Cr^{3+}.

Кількісне визначення. Перманганатометрія без індикатора, метод окремих наважок. S = 2,5.

$$5H_2O_2 + 2KMnO_4 + 3H_2SO_4 \rightarrow 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 8H_2O + 5O_2$$

Застосування та зберігання. Водню пероксиду розчини застосовуються у разі стоматиту, ангіни як дезінфекційні та дезодорувальні засоби для промивань і полоскань (0,2–0,3 % розчини), для оброблення поверхні шкіри, ран (1,5–3 % розчини); як гемостатик у разі капілярних кровотеч (3 % розчин). Зберігають у захищеному від світла місці. Якщо до складу розчину не входить стабілізатор, зберігають за температури не вище 15 °С.

Гідроперит *(Hydroperitum)*

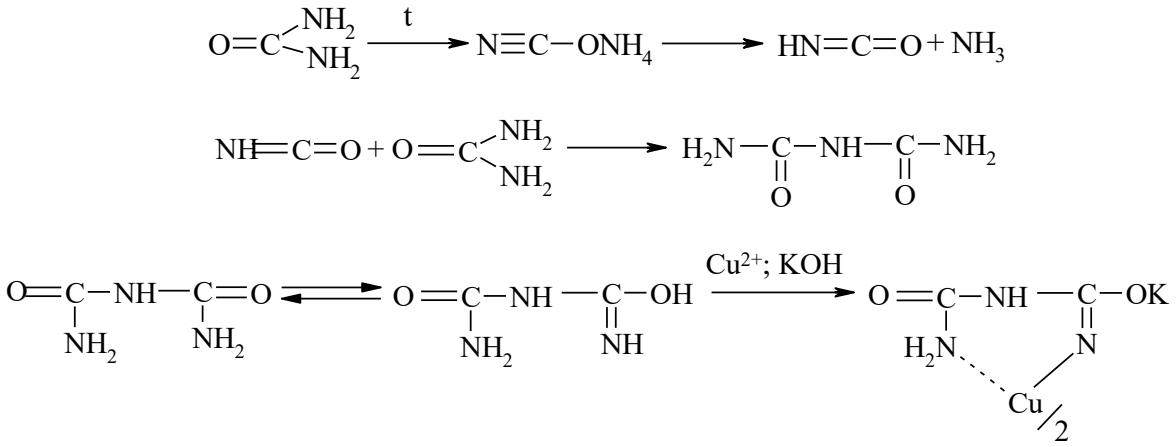


Гідроперит являє собою комплексну сполуку гідрогену пероксиду із сечовиною. Гідроперит випускається в таблетках (одна таблетка відповідає 15 мл 3 % розчину водню пероксиду). Зберігають у захищеному від світла місці. Якщо до складу розчину не входить стабілізатор, зберігають за температури не вище 15 °С.

Властивості. Гідроперит — кристалічний білий порошок; під час розчинення у воді утворює гідрогену пероксиду розчин.

Ідентифікація:

1. *Біуретова реакція на сечовину.* Під час нагрівання сечовина ізомеризується в ціанат амонію, який розпадається на ціанову кислоту й аміак. Ціанова кислота із сечовиною утворює біурет, який у разі взаємодії з купруму (II) сульфатом у лужному середовищі утворює комплекс фіолетового кольору.



фіолетове забарвлення

2. *Реакція утворення надхромових кислот* (*див.* Водню пероксиду розчин).

Кількісне визначення. Йодометрія, титрування за замісником. S = 1/2:

$$H_2O_2 + 2KI + H_2SO_4 \rightarrow I_2 + K_2SO_4 + 2H_2O$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Застосування та зберігання. Гідроперит застосовують як антисептичний засіб для полоскання горла, у разі запальних захворювань слизових оболонок, шкіри, деяких гінекологічних захворювань. Зберігають у добре закупорених контейнерах у захищеному від світла місці за температури не вище 20 °C.

2.4. Кислоти і луги

Антисептична і дезінфекційна дія кислот і лугів заснована на їх здатності спричиняти денатурацію білків протоплазми, що призводить до незворотних змін у мікробній клітині. Сила антимікробної дії неорганічних кислот залежить від концентрації H^+-іонів, тобто пов'язана зі ступенем дисоціації. Але розчини сильних кислот (сульфатної, хлоридної, нітратної) руйнують тканини людського організму і тому як антисептики не використовуються.

Кислота борна *(Acidum boricum)*

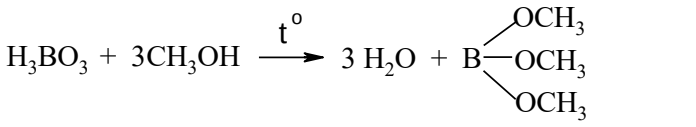
H_3BO_3

Властивості. Кислота борна — безбарвний, блискучий, злегка масний на дотик кристалічний порошок без запаху, леткий з парами води та спирту; розчинний у воді, 96 % етанолі, легко розчинний у киплячій воді та гліцерині.

Водні розчини мають слабкокислу реакцію.

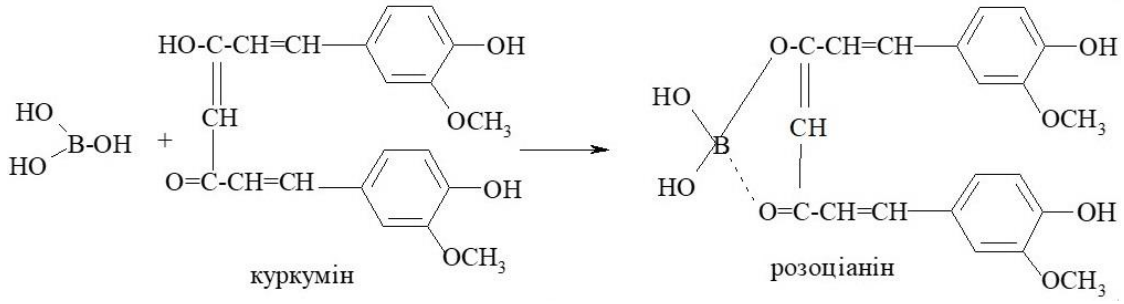
Ідентифікація:

1. *Розчин кислоти борної в метанолі (або етанолі) у присутності конц. сульфатної кислоти горить полум'ям із зеленою облямівкою*:



борнометиловий естер

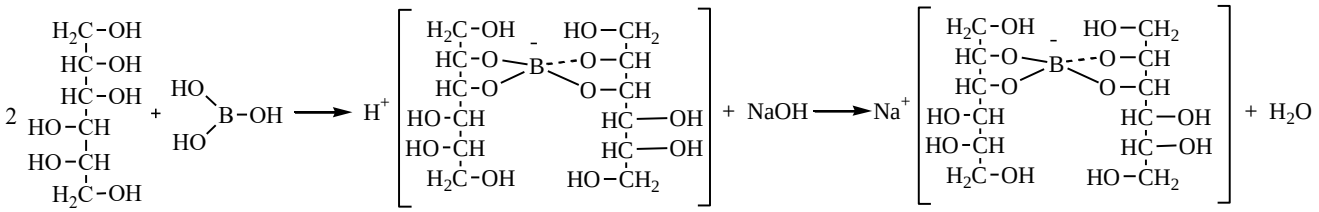
2. *Куркумовий папір у разі нанесення розчину борної кислоти забарвлюється в рожевий або бурувато-червоний колір:*



Після змочування розчином аміаку забарвлення переходить у зеленкувато-чорне.

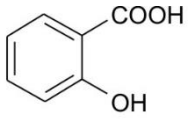
Кількісне визначення. Алкаліметрія. Розчин субстанції титрують 1 М розчином натрію гідроксиду в присутності маніту до появи рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор розчин фенолфталеїну. S = 1.

$$H_3BO_3 + NaOH \longleftrightarrow NaBO_2 + 2H_2O$$



Застосування та зберігання. Кислоту борну застосовують зовнішньо як антисептичний засіб у вигляді водних розчинів (2–4 %) для полоскання ротової порожнини.

Кислота саліцилова *(Acidum salicylicum)*



о-гідроксибензойна кислота

Кислота саліцилова — кератолітичний та антибактеріальний засіб, входить до складу продуктів для догляду за шкірою та для лікування себорейного дерматиту, акне, псоріазу.

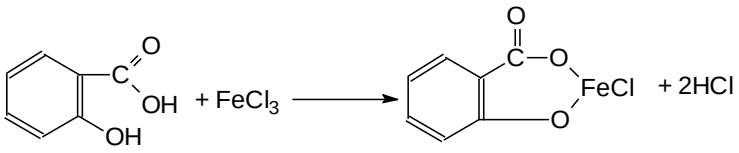
Властивості. Білі або безбарвні голчасті кристали або дрібний кристалічний порошок, солодкувато-кислий на смак. Мало розчинний у воді та в киплячій воді, легко розчинний в етанолі та етері. Застосовують зовнішньо як антисептичний, відволікальний, подразливий та кератолітичний засіб у мазях, пастах, спиртових розчинах.

Ідентифікація:

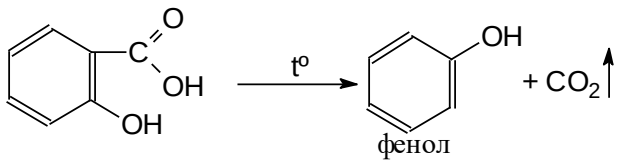
1. Методом ІЧ-спектроскопії.

2. За температурою плавлення (від 158 до 161 °С).

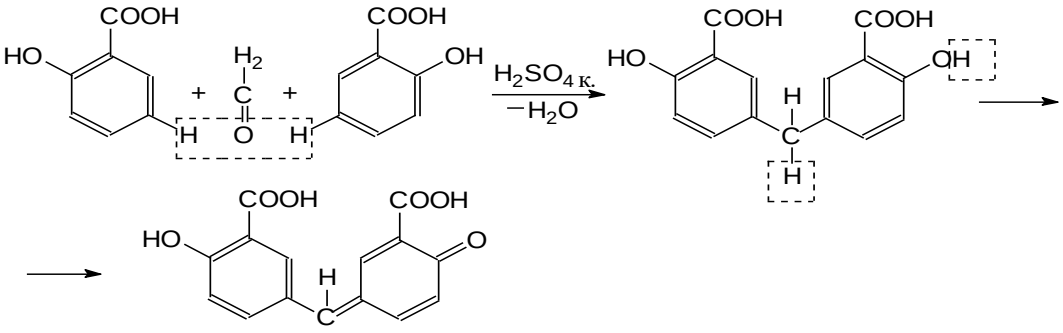
3. *Реакція з розчином заліза(III) хлориду* за утворенням синьо-фіолетового забарвлення, що зникає від додавання HCl і зберігається у присутності CH_3COOH:



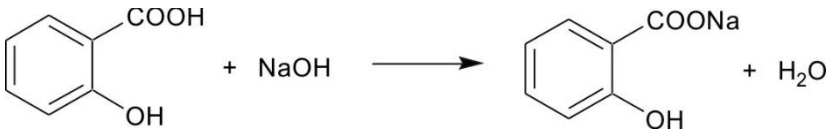
4. Декарбоксилювання кислоти саліцилової під час нагрівання в жорстких умовах. Відчувається запах фенолу. З метою запобігання сублімації реакцію проводять у присутності солей органічних кислот (натрію цитрату).



5. Утворення ауринового барвника. У разі взаємодії з розчином формальдегіду в присутності кислоти сульфатної концентрованої з'являється червоне забарвлення за рахунок утворення ауринового барвника.



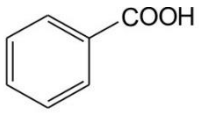
Кількісне визначення. Алкаліметрія, *індикатор — феноловий червоний.*



Застосування та зберігання. Зовнішньо як антисептичний, відволікальний, подразливий і кератолітичний засіб. Кислота саліцилова входить до складу мозольних пластирів. Камфоцин — лінімент, до складу якого входить кислота саліцилова — застосовується для лікування ревматизму, артритів. Гальманін — присипка для усунення пітливості ніг. Зберігають у добре закупореній тарі, що захищає від дії світла.

Кислота бензойна *(Acidum benzoicum)*

Benzoic acid



бензолкарбонова кислота

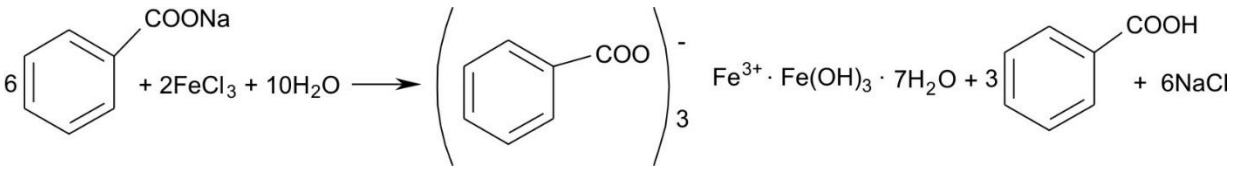
Кислоту бензойну широко застосовують як антимікробний, протигрибковий засіб у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості (консервант Е210).

Властивості. Білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, без запаху або зі злегка характерним запахом, мало розчинний у воді, розчинний в киплячій воді, легко розчинний в етанолі та етері. Застосовується зовнішньо як протимікробний і фунгіцидний засіб для лікування різних захворювань шкіри, зокрема й мікозів.

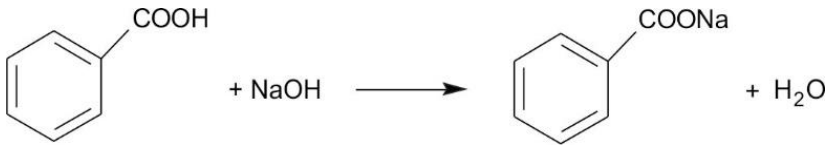
Ідентифікація:

1. Субстанцію ідентифікують *за температурою плавлення* (121–124 °С).

2. *Реакція на бензоати.* Утворюється осад основного бензоату заліза (III) блідо-жовтого з рожевим відтінком кольору.



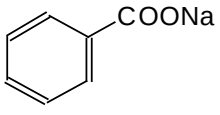
Кількісне визначення. Алкаліметрія, *індикатор — феноловий червоний.*



Зберігання. У добре закупореній тарі.

Натрію бензоат *(Natrii benzoas)*

Sodium benzoate



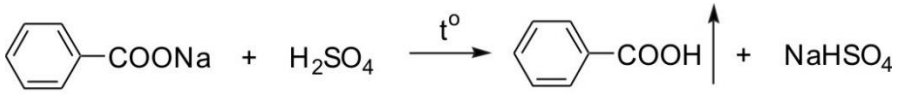
натрію бензолкарбоксилат

Властивості. Кристалічний або гранульований порошок чи пластівці білого кольору. Злегка гігроскопічний. Легко розчинний у воді, помірно розчинний у 90 % етанолі.

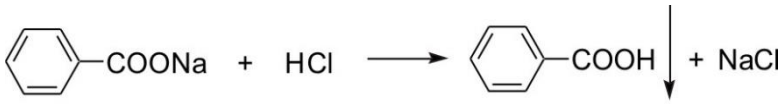
Ідентифікація:

1. *Реакція на бензоати:*

а) у разі нагрівання субстанції з кислотою сірчаною концентрованою на внутрішніх стінках пробірки утворюється білий наліт:



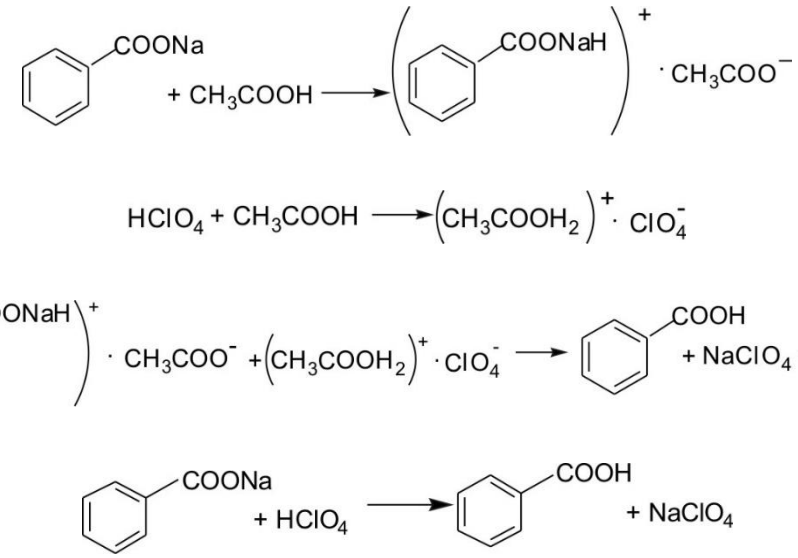
б) у разі взаємодії з кислотою хлористоводневою концентрованою утворюється білий осад, температура плавлення якого має бути від 120 до 124 °С:



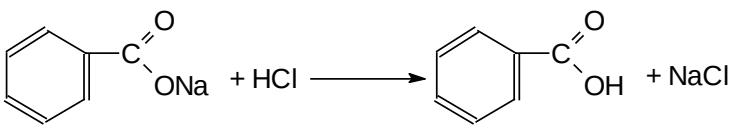
2. *Реакції на натрій.*

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, *індикатор — розчин нафтолбензеїну.* S = 1:



2. Ацидиметрія. Титрують кислотою хлористоводневою в присутності ефіру, *індикатор — змішаний (метиловий помаранчевий і метиленовий синій).* S = 1:



Застосування та зберігання. Перорально як відхаркувальний засіб у разі бронхітів та інших захворювань верхніх дихальних шляхів у порошках і мікстурах. Застосовують внутрішньовенно (15 % розчин) у разі абсцесу легеней, бронхіту. Натрію бензоат застосовують також для дослідження антитоксичної функції печінки.

Натрію тетраборат *(Borax)*

$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$

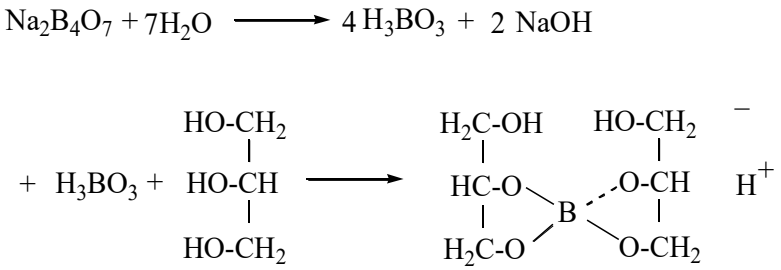
динатрію тетраборату декагідрат

Властивості. Натрію тетраборат — білий кристалічний порошок, який легко вивітрюється, розчинний у воді, дуже легко розчинний в киплячій воді, легко розчинний в гліцерині, не розчинний в етанолі. Водні розчини мають лужну реакцію, агліцеринові розчини —кислу.

Ідентифікація:

1. *Утворення борнометилового естеру з метанолом* (аналогічно борній кислоті).

2. *Водний розчин натрію тетраборату в присутності фенолфталеїну забарвлюється в рожевий колір* (лужне середовище). У разі додавання гліцерину рожеве забарвлення зникає внаслідок утворення борно-гліцеринового комплексу з кислотними властивостями.



3. *Реакції на Na^+.*

Застосування та зберігання. Натрію тетраборат застосовують у гліцеринових розчинах як антисептик для полоскань, оброблення шкіри, спринцювань. Зберігають у добре закупореній тарі.

Карбонові кислоти характеризуються менш вираженими кислотними властивостями, тому деякі з них застосовують у медицині.

2.5. Солі важких металів

У медичній практиці як антисептики застосовують солі важких металів: арґентуму нітрат, купруму сульфат, цинку сульфат, ртуті дихлорид та ін. Механізм антимікробної дії препаратів — солей важких металів — зумовлений їх здатністю блокувати сульфгідрильні групи ферментних систем протоплазми бактерій (бактерицидний єфект). З білками тканин солі важких металів утворюють альбумінати, що призводить до денатурації білка. Якщо на поверхні тканини утворюється тонкий шар щільного альбумінату, він перешкоджає проникненню іонів металу далі, внаслідок чого виявляється в'яжуча дія. Якщо ж утворюється менш щільний альбумінат, іони металу проникають у тканини глибше, що спричиняє некроз клітин (припікальна дія).

Бактерицидна дія солей важких металів залежить від природи металу, характеру аніона та ступеня дисоціації солі. Бактерицидна активність металів зростає в ряду Al, Pb, Fe, Си, Ag, Hg.

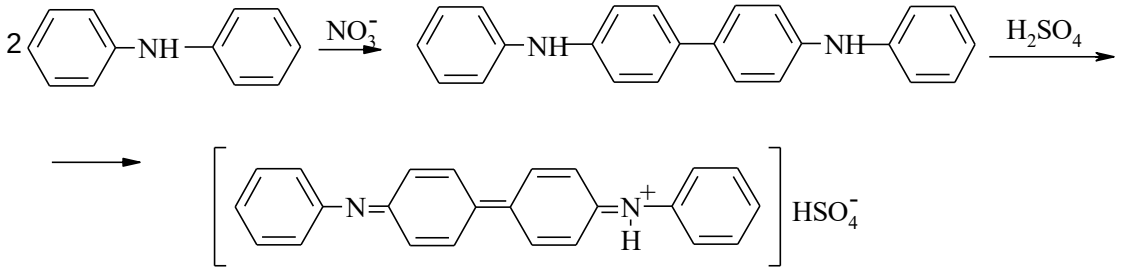
Аргентуму нітрат *(Argenti nitras)*

$AgNO_3$

Властивості. Аргентуму нітрат — безбарвні прозорі пластинки без запаху; дуже легко розчинний у воді, важко розчинний у 96 % етанолі.

Ідентифікація:

1. Реакція на нітрати з дифеніламіном:

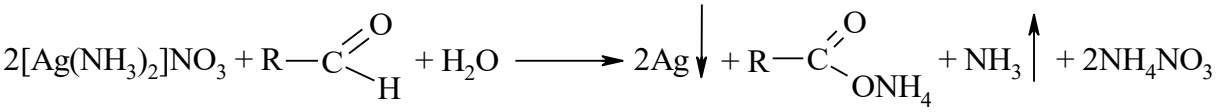


2. У разі взаємодії субстанції з кислотою хлоридною утворюється білий осад, розчинний у розчині аміаку:

$$AgNO_3 + HCl \rightarrow AgCl\downarrow + HNO_3$$

$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O$$

3. Реакція «*срібного дзеркала*». У разі взаємодії аміачного розчину аргентуму нітрату з розчином формальдегіду під час нагрівання на стінках пробірки утворюється наліт металевого срібла у вигляді дзеркала:



Застосування та зберігання. Аргентуму нітрат у вигляді 1–2 % водних розчинів застосовують для лікування інфекційних захворювань очей та шкіри. Зберігають у неметалічному контейнері в захищеному від світла місці.

У медицині застосовують колоїдні препарати аргентуму — *коларгол* і *протаргол*. Ці препарати містять срібло, пов'язане з білком. Коларгол містить 70–75 % срібла, а протаргол — 7–8 %. Одержання коларголу та протарголу засновано на взаємодії очищеного аргентуму оксиду з розчином натрію лізальбінату або натрію протальбінату. В результаті відновлюється срібло, яке в колоїдному вигляді зв'язується з білком.

Вихідною сполукою для одержання аргентуму оксиду є аргентуму нітрат:

$$AgNO_3 + NaOH \rightarrow AgOH \downarrow + NaNO_3$$
$$2AgOH \rightarrow Ag_2O \downarrow + H_2O$$

Лізальбінову та протальбінову кислоти одержують обробленням яєчного білка або казеїну водяною парою, розчинами кислот або лугів.

Властивості. *Коларгол* являє собою зеленкувато- або синювато-чорні пластинки з металевим блиском, розчинні у воді з утворенням колоїдного розчину. *Протаргол* — коричнево-жовтий порошок без запаху, слабко гіркого смаку, терпкий; легко розчинний у воді, не розчинний у 95 % етанолі, ефірі.

Ідентифікація:

1. *Під час нагрівання препаратів відбувається обвуглювання і з'являється запах паленого рогу* (білок).

2. *Після мінералізації субстанції розчиняють в HNO_3 і фільтрують. У разі додавання до фільтрату HCl утворюється білий сирнистий осад AgCl.*

3. *Біуретова реакція на білок* (див. Гідроперит).

4. *Золь коларголу (1:50) після додавання розбавленої кислоти хлоридної утворює темно-бурий осад сріблолізальбінової кислоти (відмінність від протарголу).* У разі додавання лугу знов утворюється золь.

Застосування та зберігання. Коларгол і протаргол застосовують зовнішньо у водних розчинах для лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота і носоглотки, очей; для промивань, спринцювань у хірургії, гінекології, урології. Зберігають у добре закупорених склянках темного скла в захищеному від світла місці.

Цинку сульфат гептагідрат *(Zinci sulfas heptahydricus)*

$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$

Застосовують зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст, як в'яжучий, підсушувальний та дезінфекційний засіб у разі шкірних захворювань. Застосування сполук цинку в медицині базується на тому, що цинк утворює з білками альбумінати. Розчинні альбумінати мають в'яжучу і припікальну дію, а нерозчинні, утворюючи плівку на поверхні рани, сприяють її загоюванню.

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні прозорі кристали, що вивітрюються на повітрі; дуже легко розчинний у воді, практично не розчинний у 96 % етанолі.

Ідентифікація:

1. *Реакція на сульфати.* $SO_4^{2-} + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4 \downarrow + 2Cl^-$

2. *Реакції на іони цинку*

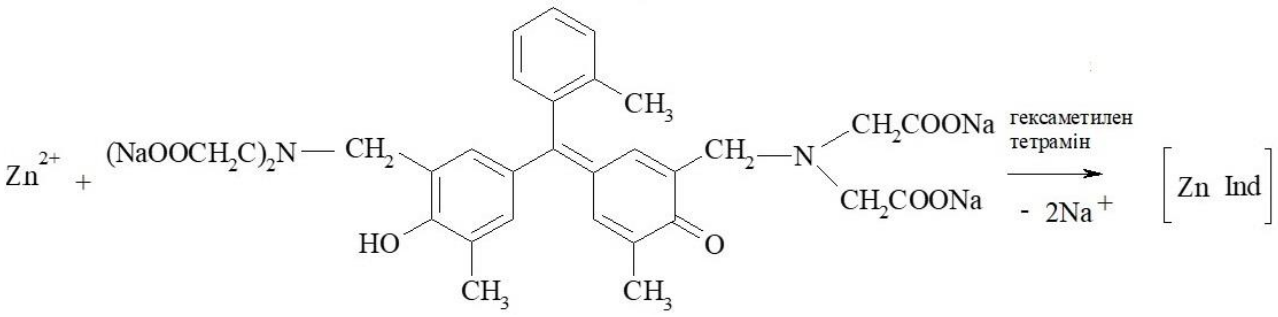
a) $ZnSO_4 + 2NaOH \rightarrow Zn(OH)_2 \downarrow + Na_2SO_4$

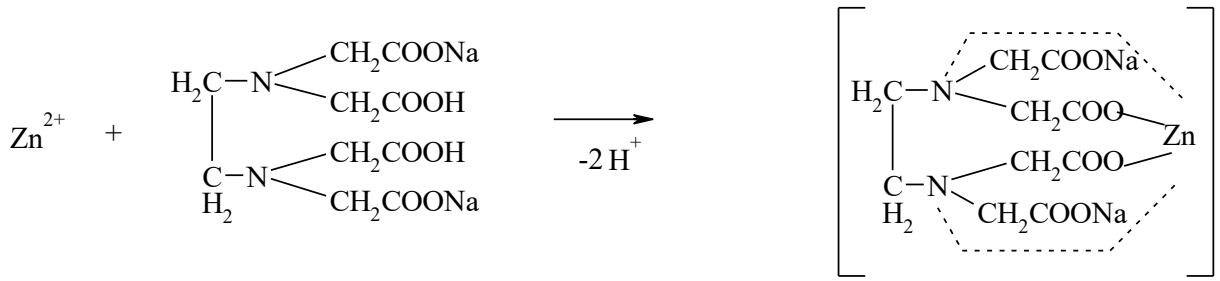
$Zn(OH)_2 + 2NaOH \rightarrow Na_2ZnO_2 + 2H_2O$

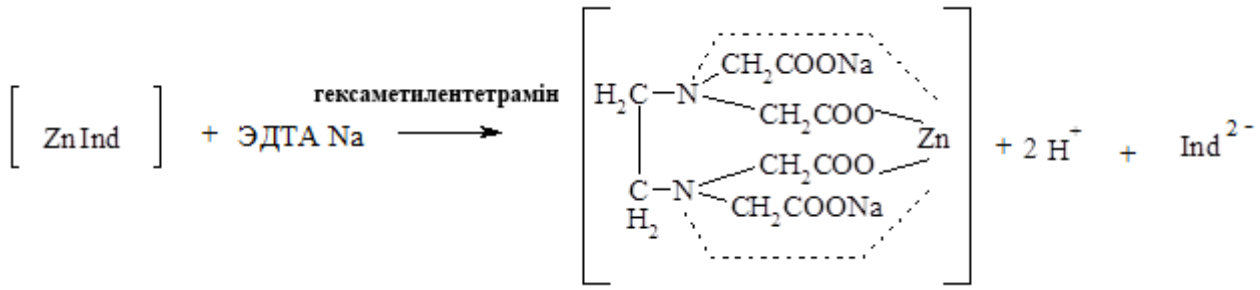
$Zn^{2+} + Na_2S \rightarrow ZnS \downarrow + 2Na^+$

b) $3ZnSO_4 + 2K_4[Fe(CN)_6] \rightarrow K_2Zn_3[Fe(CN)_6]_2 \downarrow + 3K_2SO_4$

Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування після розчинення субстанції в кислоті оцтовій розведеній у присутності гексаметилентетраміну, *індикатор — ксиленоловий оранжевий.* S = 1:





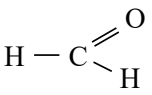


2.6. Альдегіди

До антисептиків-дезінфектантів належать формальдегід і продукт його взаємодії з аміаком — метенамін.

Формальдегіду розчин 35 % *(Formaldehydi solutio 35 per centum),*

Формалін (Formalinum)



метаналь

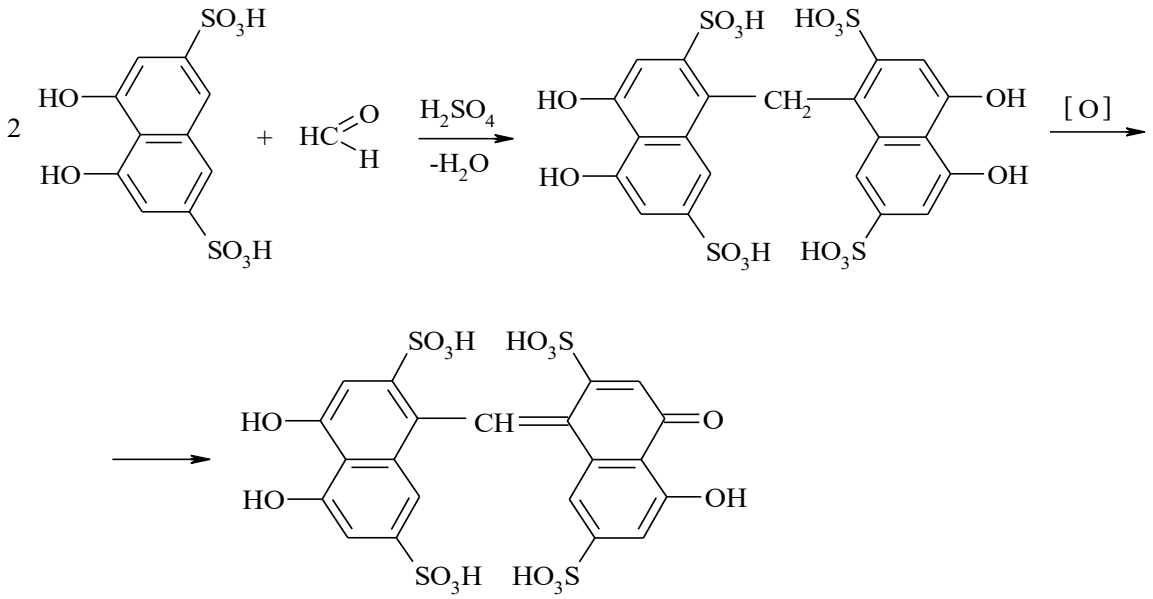
За звичайних умов формальдегід — газ; у медицині застосовується у вигляді водних розчинів. Формальдегід блокує ферментативну активність дегідрогеназ, денатурує білок цитоплазми мікробних клітин, виявляючи сильну бактерицидну, фунгіцидну і спороцидну дію.

Властивості. Формальдегіду розчин 35 % являє собою прозору безбарвну рідину зі своєрідним різким запахом. Змішується у всіх співвідношеннях з водою й етанолом.

Ідентифікація:

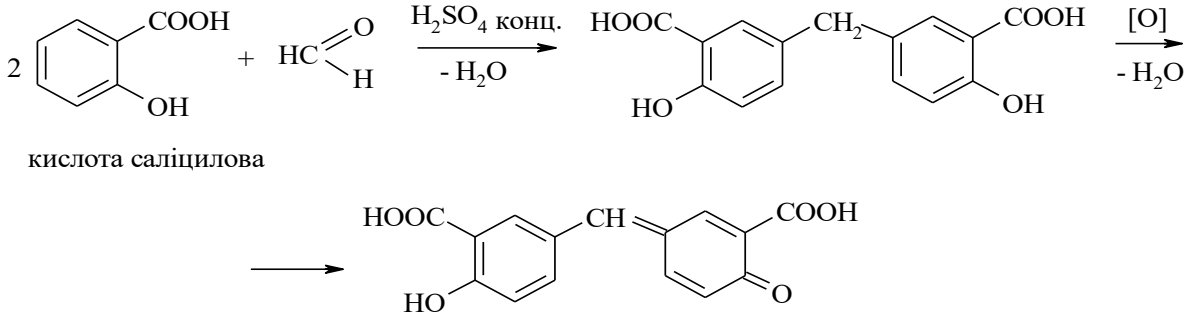
1. *Реакції утворення ауринових барвників*:

а) у разі взаємодії розчину формальдегіду з кислотою хромотроповою в присутності кислоти сульфатної концентрованої з'являється фіолетово-синє або фіолетово-червоне забарвлення:



ауриновий барвник

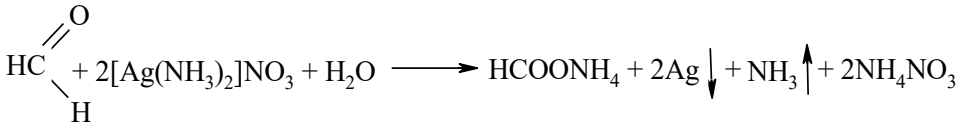
б) у разі взаємодії з кислотою саліциловою в присутності кислоти сульфатної концентрованої розчин формальдегіду утворює червоне забарвлення:



кислота саліцилова

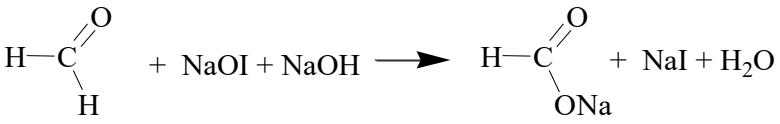
ауриновий барвник червоного кольору

2. *Реакція «срібного дзеркала»*:



Кількісне визначення. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, *індикатор — крохмаль.* S = 1:

$$I_2 + 2NaOH \rightarrow NaI + NaOI + H_2O$$



Реакційну суміш підкислюють

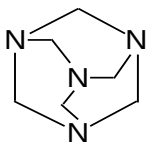
$$NaI + NaOI + H_2SO_4 \rightarrow I_2 + Na_2SO_4 + H_2O$$

Надлишок йоду відтитровують розчином натрію тіосульфату *(індикатор — крохмаль):*

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Застосування та зберігання. Розчин формальдегіду 35 % у розведенні (0,5–5 %) застосовують як дезінфекційний та дезодорувальний засіб для оброблення шкіри, а також як консервант для біологічного матеріалу. Завдяки фунгіцидним властивостям розчин формальдегіду використовують для захисту насіння. Зберігають у добре закупорених склянках у захищеному від світла місці за температури не нижче за 9 °С. У разі недотримання умов зберігання формальдегід полімеризується з утворенням параформу, який випадає у вигляді білого осаду. Для запобігання полімеризації додають стабілізатор — метанол (до 15 %).

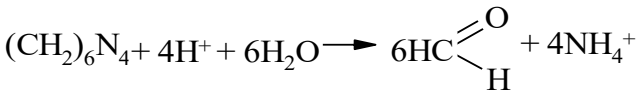
Метенамін *(Methenaminum),*
Гексаметилентетрамін (Hexamethylentetraminum)



1,3,5,7-тетраазацикло[3,3,1,1]-декан

Властивості. Метенамін — білий кристалічний порошок без запаху, пекучий і солодкий, а потім гіркуватий на смак. Під час нагрівання випаровується, не плавлячись. Метенамін легко розчинний у воді та етанолі, розчинний у хлороформі. Водні розчини мають лужну реакцію; утворює солі з кислотами.

Метаболізм. Метенамін швидко всмоктується в ШКТ, у нирках гідролізується з вивільненням формальдегіду, який і виявляє антисептичну дію. Тобто метенамін належить до проліків.

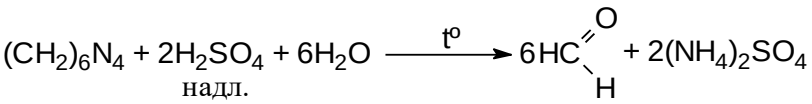


Ідентифікація. *Реакція кислотного гідролізу.* У присутності водних розчинів мінеральних кислот метенамін гідролізується з виділенням формальдегіду, який ідентифікують за запахом. У разі подальшого додавання до реакційної суміші лугу виділяється аміак:



$$(NH_4)_2SO_4 + 2NaOH \rightarrow 2NH_3 \uparrow + Na_2SO_4 + 2H_2O$$

Кількісне визначення. Кислотно-основне зворотне титрування, індикатор — метиловий червоний. S = 1/2.



$$H_2SO_4 + 2NaOH \rightarrow Na_2SO_4 + 2H_2O$$

Застосування та зберігання. Метенамін застосовують у вигляді таблеток перорально і розчинів для ін'єкцій внутрішньовенно з метою лікування інфекцій сечовивідних та жовчовивідних шляхів. Використовується як антидот у разі отруєнь солями важких металів. Зберігають у щільно закупорених контейнерах.

2.7. Спирти

У медицині широко застосовують *спирт етиловий.*

Етанол 96 % *(Ethanolum 96 %)*

CH_3CH_2OH

гідроксіетан (Спирт етиловий)

Етанол здатний денатурувати білки цитоплазми мікробної клітини. Залежно від концентрації виявляє бактеріостатичну і бактерицидну дію. Найбільші антисептичні властивості має етанол 70 %. У концентраціях вище 70 % етанол викликає денатурацію білкової оболонки, що перешкоджає його проникненню всередину клітини.

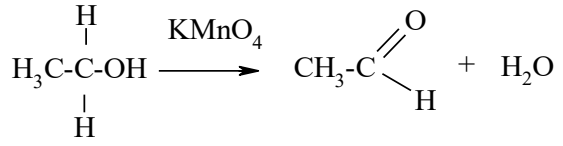
Властивості. Етанол — прозора безбарвна, рухома, летка рідина з характерним запахом і пекучим смаком, кипить за 78 °С. Легко спалахує, горить синюватим бездимним полум'ям. Змішується у всіх співвідношеннях з водою, ефіром, хлороформом, ацетоном та гліцерином.

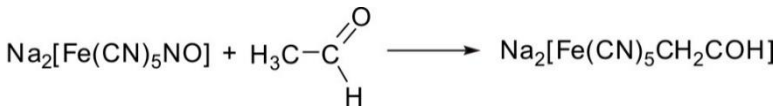
Ідентифікація:

1. Визначення відносної густини (0,813–0,816).

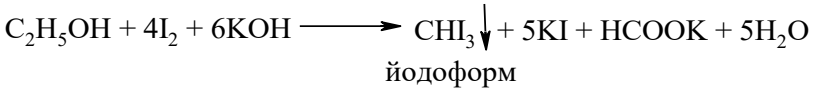
2. Метод ІЧ-спектрофотометрії.

3. *Реакція окиснення.* З розчином калію перманганату в середовищі кислоти сульфатної розведеної етанол утворює ацетальдегід, який забарвлює папір, просякнутий натрію нітропрусидом та піперазину гідратом в інтенсивно блакитний колір.



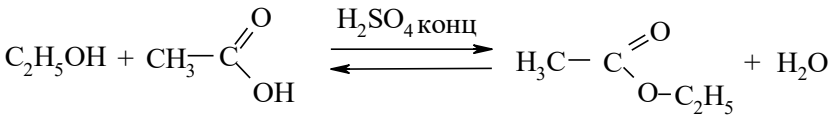


4. *Йодоформна проба.* Внаслідок взаємодії етанолу з йодом у лужному середовищі утворюється жовтий осад йодоформу, що має характерний запах:



йодоформ

5. *Реакція утворення етилацетату.* Внаслідок взаємодії етанолу з оцтовою кислотою в присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється етилацетат, який має фруктовий запах:



етилацетат

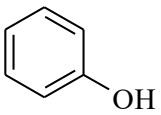
Кількісне визначення. ДФУ не передбачає кількісного визначення. За необхідності для кількісного визначення етанолу можуть бути використані методи визначення відносної густини і концентрації етанолу за допомогою алкоголеметричних таблиць.

Застосування та зберігання. Етанол застосовують зовнішньо у вигляді 95, 90, 70 та 40 % водних розчинів як антисептичний та подразливий засіб для розтирань і компресів. Широко використовується як органічний розчинник для приготування екстрактів, настоянок та інших лікарських засобів для зовнішнього застосування. Зберігають у щільно закупорених контейнерах у прохолодному місці.

2.8. Феноли

У медицині використовують фенол, його похідне фенілсаліцилат та двоатомний фенол — резорцин:

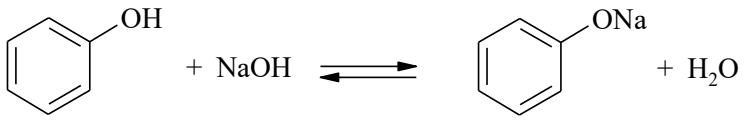
Фенол *(Phenolum)*



фенол

Розчин фенолу в концентраціях 1–5 % викликає глибоку денатурацію білків цитоплазми мікробних клітин, у концентраціях до 1 % блокує ферментативну активність дегідрогеназ.

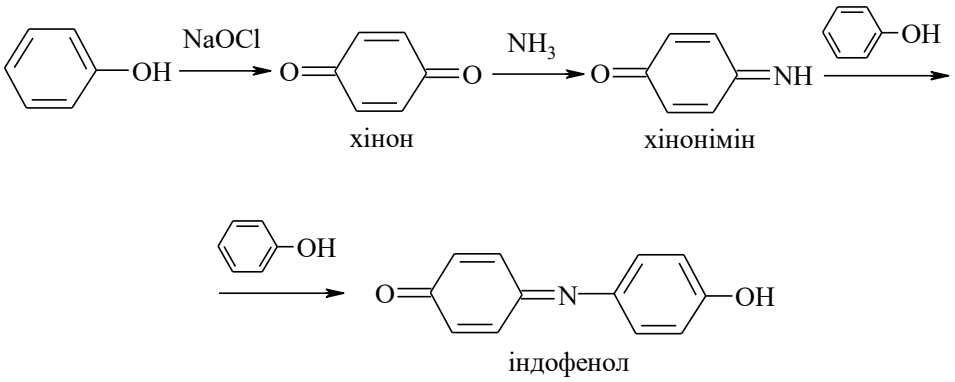
Властивості. Фенол — безбарвні або блідо-рожеві голчасті кристали зі своєрідним запахом, розчинний у воді, легко розчинний в етанолі, етері, хлороформі, гліцерині та жирах; з розчинами лугів і аміаку утворює розчинні феноляти, які сильно гідролізовані:



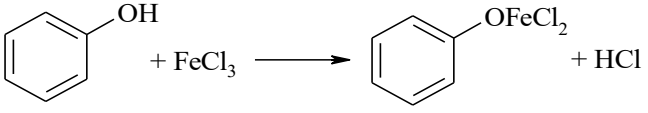
Кислотні властивості фенолів обумовлені наявністю в молекулі гідроксильної групи, в якій за рахунок позитивного мезомерного ефекту підвищена рухливість атома Гідрогену, внаслідок чого кислотні властивості у фенолів виражені сильніше, ніж у спиртів. Водночас це дуже слабкі кислоти, слабкіші за вугільну кислоту, а тому вони не утворюють фенолятів з карбонатами лужних металів.

Ідентифікація:

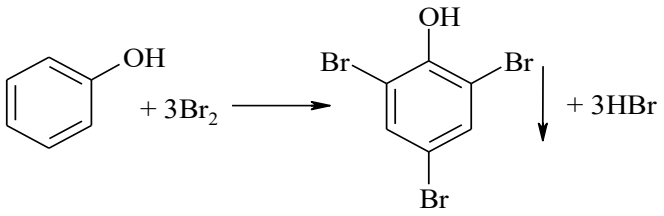
1. *Реакція утворення індофенолу.* Внаслідок окиснення фенолу розчином натрію гіпохлориту в аміачному середовищі утворюється індофенол і з'являється блакитне забарвлення, яке з часом стає більш інтенсивним:



2. *Реакція з розчином $FeCl_3$.* Розчин фенолу (1:100) утворює з нейтральним розчином $FeCl_3$ синьо-фіолетове забарвлення. У разі додавання краплі лугу або кислоти забарвлення зникає (на відміну від саліцилової кислоти):

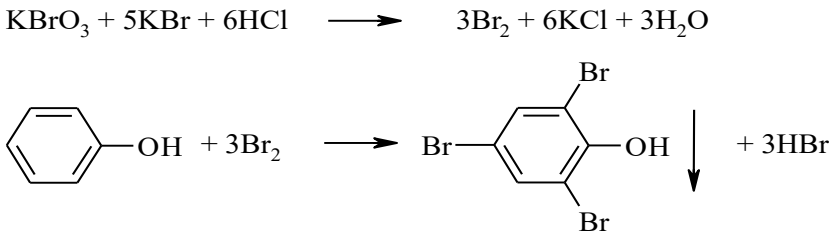


3. *З бромною водою* розчин фенолу утворює осад блідо-жовтого кольору:



2,4,6 - трибромфенол

Кількісне визначення. Броматометрія, зворотне титрування в присутності хлороформу, метод піпетування:



S = 1

Надлишок брому, що виділився, визначають йодометрично:

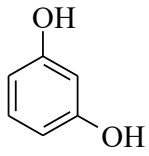
$$2KI + Br_2 \rightarrow I_2 + 2KBr$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Як індикатор використовують крохмаль (титрують до знебарвлення розчину). Паралельно проводять контрольний дослід.

Застосування та зберігання. Розчини фенолу застосовують для дезінфекції приміщень, інструментів та хірургічного матеріалу, предметів догляду за хворими. У вигляді 2 % мазі призначають для лікування гнійних захворювань шкіри. Для видалення бородавок і папілом використовують препарат Ферезол (суміш крезолу з фенолом). Спори і віруси малочутливі до дії фенолу. Фенол легко всмоктується крізь шкіру і слизові оболонки і здатний викликати токсичні явища; чистий фенол викликає опіки. Зберігають у щільно закупорених контейнерах, захищаючи від світла.

Резорцин *(Resorcinolum)*



бензол-1,3-діол

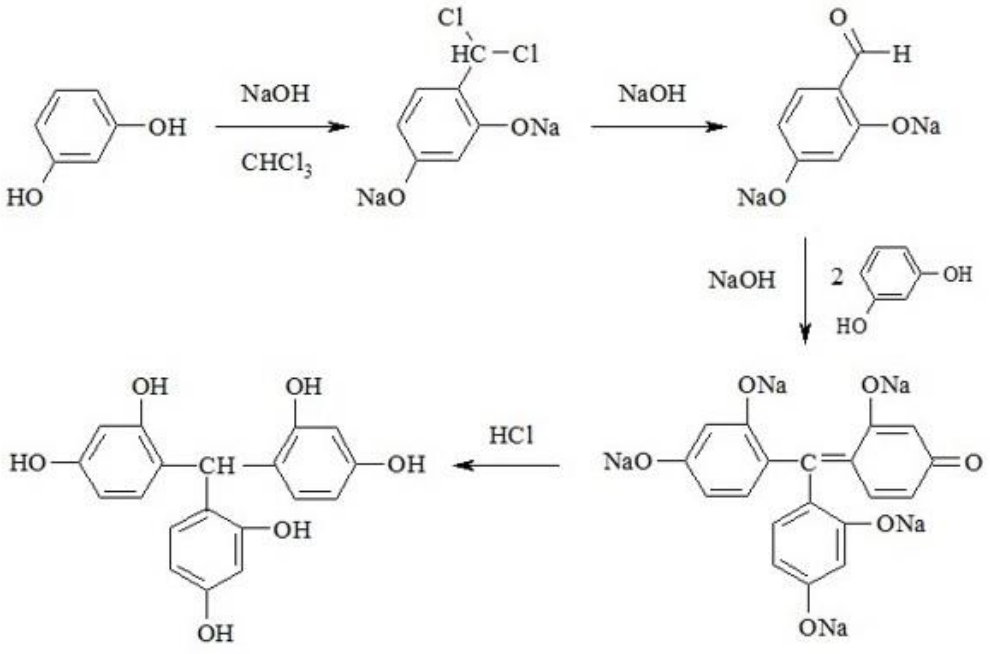
За силою антисептичної дії резорцин поступається фенолу, але він менш токсичний. У малих дозах виявляє кератопластичну дію, у великих кератолітичну.

Властивості. Резорцин — білий або блідо рожево-сірого кольору кристалічний порошок, який під впливом світла і повітря поступово забарвлюється в рожевий колір; має слабкий характерний запах. На відміну від інших фенолів резорцин легко розчиняється у воді, етанолі та етері; розчинний у жирах і гліцерині. Внаслідок нагрівання повністю випаровується.

Ідентифікація:

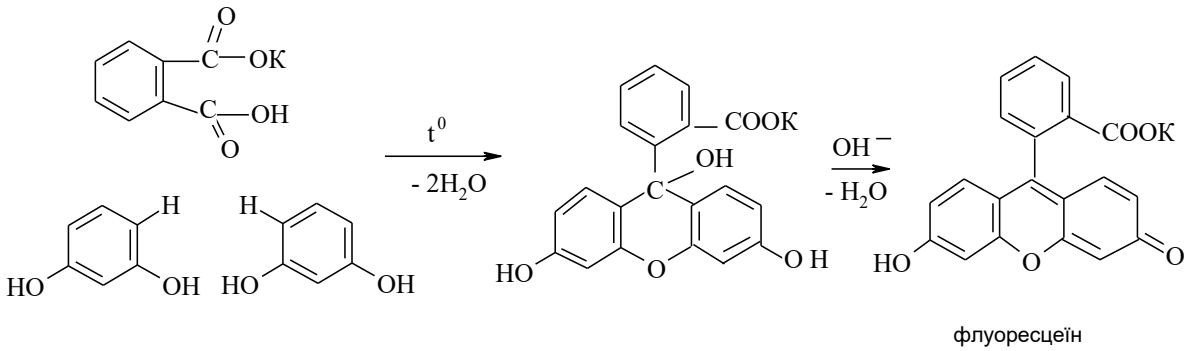
1. Визначення температури плавлення (109–112 °С).

2. *Реакція утворення ауринового барвника.* Внаслідок нагрівання резорцину з хлороформом у присутності розчину натрію гідроксиду концентрованого з'являється інтенсивне темно-червоне забарвлення, яке в разі додавання надлишку кислоти хлоридної переходить у блідо-жовте:



ауриновий барвник

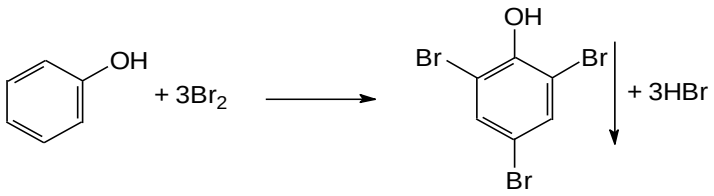
3. *Реакція утворення флюоресцеїну.* Резорцин сплавляють з калію гідрофталатом до появи оранжево-жовтого забарвлення. Потім до охолодженого сплаву додають розчин натрію гідроксиду розведеного і утворений розчин виливають в воду; з'являється інтенсивна зелена флуоресценція:



флуоресцеїн

Кількісне визначення. Броматометрія, зворотне титрування, метод піпетування, індикатор — крохмаль. S = 1

$$KBrO_3 + 5KBr + 6HCl \rightarrow 6KCl + 3Br_2 + 3H_2O$$



$$Br_2 + 2KI \rightarrow I_2 + 2KBr$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

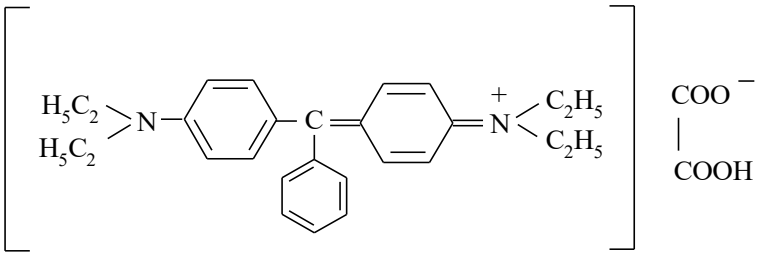
Паралельно проводять контрольний дослід.

Застосування та зберігання. Резорцин застосовують головним чином зовнішньо для лікування шкірних захворювань у вигляді мазей та водно-спиртових розчинів. Зберігають у щільно закупорених контейнерах, що захищають від дії світла.

2.9. Барвники

Протимікробна дія препаратів групи барвників пов'язана зі здатністю їх молекул вибірково фіксуватися на певних мікроорганізмах і тим самим блокувати їх життєдіяльність. Барвники переважно мають бактеріостатичну дію, а у більш високих концентраціях можуть виявляти бактерицидний ефект. До препаратів-барвників належать етакридину лактат і діамантовий зелений.

Діамантовий зелений *(Viride nitens)*



біс-(*п*-N,N-діетиламіно)-трифенілангідрокарбінолу оксалат

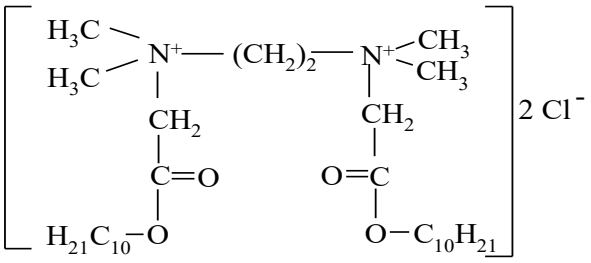
Властивості. Діамантовий зелений — золотисто-зеленкуватий порошок, важко розчинний у воді та етанолі. Розчини мають інтенсивно-зелений колір.

Застосування та зберігання. Діамантовий зелений виявляє активність відносно грампозитивних мікроорганізмів. Застосовується у вигляді етанольних розчинів зовнішньо як антисептичний засіб для лікування піодермії, блефариту та ін. Зберігають у щільно закупорених контейнерах.

2.10. Детергенти

Детергенти — водорозчинні синтетичні речовини, що характеризуються високою поверхневою активністю, гарними мийними, піноутворювальними та емульгувальними властивостями. Особливістю їх будови є наявність у молекулі гідрофільних та гідрофобних груп. Детергенти розділяють на *аніонні* (містять негативно заряджені групи — COO^-, SO_3^-), *катіонні* або інвертні мила (аміни та четвертинні солі амонію) і *неіоногенні* (у водному середовищі не дисоціюють на іони). У медицині застосовуються катіонні детергенти, які виявляють бактерицидну та фунгіцидну активність. В основі механізму дії цих сполук є порушення цілісності та функцій цитоплазматичних мембран клітин мікроорганізмів. Представниками катіонних детергентів є *етоній* і *декаметоксин.*

Етоній *(Aethonium)*



1,2-етилен-біс-(N,N-диметил-N-карбодецилоксиметил)амонію дихлорид

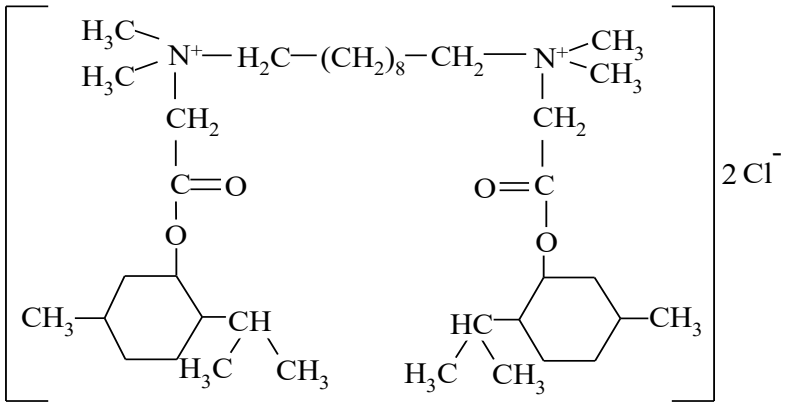
Поряд з протимікробною дією етоній виявляє антитоксичні властивості відносно стафілококового токсину.

Властивості. Етоній — білий кристалічний порошок зі специфічним запахом, легко розчинний у воді, розчинний в етанолі.

Застосування та зберігання. Етоній застосовують місцево у вигляді мазей, паст та водних розчинів для лікування трофічних гнійних виразок, захворювань шкіри, стоматитів, гінгівітів. Зберігають у щільно закупорених контейнерах.

Декаметоксин *(Decametoxinum)*

Септефрил (Septefrilum)



1,10-декаметилен-біс(N,N-диметил-N-ментоксикарбонілметил)-амоніюдихлорид

Декаметоксин за антимікробною дією близький до етонію.

Властивості. Декаметоксин — білий кристалічний порошок зі специфічним запахом, легко розчинний у воді та етанолі.

Застосування та зберігання. Декаметоксин застосовують у вигляді таблеток для лікування тонзилітів, водних та етанольних розчинів для лікування гнійних та грибкових захворювань шкіри, гнійних кон'юнктивітів, отитів місцево та ендобронхіально.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
2. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-вид. — Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 2. — 724 с.
3. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 3. — 732 с.
4. Медична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І. С. Гриценко [та ін.] ; за заг. ред. І. С. Гриценка. — Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. — 552 с.
5. Музиченко, В. П. Медична хімія : підручник (ВНЗ І-ІІІ р.а.) / В. П. Музиченко, Д. Д. Луцевич, Л. П. Яворська ; за ред. Б. С. Зіменковського. — 3-є вид., випр. — Київ : Медицина, 2018. — 496 с.
6. Ніженковська, І. В. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами : навч. посіб. для мед. ВНЗ ІІІ–ІV рівнів акредитації / І. В. Ніженковська, О. О. Глушаченко, О. О. Цуркан. — 3-є вид. — Київ : Медицина, 2019. — 152 с.
7. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812. — Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text (дата звернення: 22.05.2024). — Назва з екрана.
8. Фармацевтична хімія : підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. І фармац. ф-тів вищих мед. навч. навч. закл. ІІІ–ІV рівнів акредитації / за заг. ред. проф. П. О. Безуглого. — 3-тє вид., випр., доопрац. — Вінниця : Нова Книга, 2017. — 456 с.
9. Фармацевтичний аналіз : підручник / за заг. ред. В. А. Георгіянц. — Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2019. — 568 с.

10. Foye's principles of medicinal chemistry / T. L. Lemke et al. — 7th ed. — Philadelphia : Wolters Kluwer, 2017. — 989 p.
11. The European Pharmacopea. — 8th ed. — Strasbourg : Gedex, 2013.

Інформаційні ресурси, зокрема в мережі «Інтернет»

1. Компендіум. Лікарські препарати. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: https://compendium.com.ua/uk/ (дата звернення: 16.05.2024). — Назва з екрана.
2. Наукова бібліотека НФаУ [Електронний ресурс] : офіційний сайт. — Режим доступу: https://lib.nuph.edu.ua (дата звернення: 22.02.2024). — Назва з екрана.
3. Наукова бібліотека НФаУ. Електронний архів НФаУ (eaNUPh) [Електронний ресурс] : офіційний сайт. — Режим доступу: https://dspace.nuph.edu.ua/home (дата звернення: 22.02.2024). — Назва з екрана.
4. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс] : офіційний сайт. — Режим доступу: https://mozdocs.kiev.ua/liki.php (дата звернення: 22.02.2024). — Назва з екрана.
5. НФаУ. Кафедра медичної хімії [Електронний ресурс] : офіційний сайт. — Режим доступу: http://medchem.nuph.edu.ua. (дата звернення: 05.05.2024). — Назва з екрана.
6. НФаУ. Кафедра медичної хімії [Електронний ресурс]. — Режим доступу: https://www.youtube.com/channel/UCaq5tT985vs120qpKUduK0g (дата звернення: 16.05.2024). – Назва з екрана.
7. НФаУ. Кафедра фармацевтичної хімії [Електронний ресурс] : офіційний сайт. – Режим доступу: http://pharmchem.nuph.edu.ua/ (дата звернення: 13.05.2024). — Назва з екрана.

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ....3
ВСТУП....4
ГЛАВА 1. ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ....6
Тема 1. Антибіотики....6
1.1. Загальна характеристика антибіотиків. Класифікація....6
1.2. Антибіотики гетероциклічної структури (β-лактами)....9
Пеніциліни....9
Природні пеніциліни....10
Бензилпеніциліну натрієва (калієва) сіль....10
Феноксиметилпеніцилін (*Phenoxymethylpenicillinum*)....10
Напівсинтетичні пеніциліни....11
Ампіциліну натрієва сіль (*Ampicillinum natricum*)....11
Оксациліну натрієва сіль (*Oxacillinum natricum*)....11
Амоксициліну тригідрат (*Amoxicillinum trihydricum*)....11
1.3. Інгібітори β-лактамаз....14
Цефалоспорини....17
Напівсинтетичні антибіотики групи цефалоспоринів....18
Цефазоліну натрієва сіль (*Cephazolinum natricum*)....18
Цефалексину моногідрат (*Cefalexinum monohydratum*)....18
Цефтріаксону натрієва сіль (*Ceftriaxonum natricum*)....18
Карбапенеми та монобактами....20
Іміпенем *(Imipenemum)*....21
Азтреонам (*Aztreonamum*)....22
1.4. Антибіотики аліциклічної структури....22
Природні тетрацикліни....23
Тетрацикліну гідрохлорид *(Tetracyclini hydrochloridum)*....23
Окситетрациклін *(Oxytetracyclinum)*....23
Напівсинтетичні тетрацикліни....23
Доксицикліну гідрохлорид *(Doxycyclini hydrochloridum)*....23
Метацикліну гідрохлорид *(Methacyclini hydrochloridum)*....23
1.5. Антибіотики ароматичної структури....27
Хлорамфенікол (*Chloramphenicolum*)....27
Тіамфенікол (*Thiamphenicolum*)....29
Хлорамфеніколу сукцинат розчинний (*Chloramphenicoli succinas solubile*)....30
Хлорамфеніколу стеарат (*Chloramphenicoli stearas*)....30
1.6. Антибіотики глікозидної структури....35
Антибіотики-аміноглікозиди....35
Стрептоміцину сульфат (*Streptomycini sulfas*)....36
Канаміцину моносульфат (*Kanamicini monosulfas*)....38
Гентаміцину сульфат (*Gentamycini sulfas*)....38
Амікацину сульфат (*Amikacini sulfatum*)....39
Антибіотики-макроліди....40
Еритроміцин (*Erithromycinum*)....41
Олеандоміцин (*Oleandomycinum*)....41

Азитроміцин (*Azithromycinum*) 41
Лінкозаміди 42
Лінкоміцину гідрохлорид (*Lyncomycini hydrochloridum*) 42
Кліндаміцин (*Clindamycinum*) 43
Поліенові антибіотики глікозидоподібної структури 43
Ністатин (*Nystatinum*) 44
Натаміцин (*Natamycinum*) 45
Гризеофульвін (*Griseofulvinum*) 45
1.7. Антибіотики інших груп 46
Анзаміцини 46
Антибіотики поліпептидної структури 46
Протипухлинні антибіотики 47
Олівоміцин (*Olivomycinum*) 47
Рубоміцину гідрохлорид (*Rubomycinum hydrochloridum*) 47
Тема 2. Синтетичні хіміотерапевтичні фармацевтичні препарати 48
2.1. Класифікація синтетичних хіміотерапевтичних препаратів 48
2.2. Лікарські речовини, похідні амідів сульфанілової кислоти (сульфаніламідні препарати) 48
Аліфатичні похідні 51
Сульфаніламід (*Sulfanilamidum*) 51
Сульфацетамід натрію (*Sulfacetamidum natricum*) 51
Сульфатіазол (*Sulfathiazolum*) 51
Сульфадиметоксин (*Sulfadimethoxinum*) 51
Сульфапіридазин (*Sulfapyridazinum*) 51
Сульфаметоксазол (*Sulfamethoxazolum*) 51
Фталілсульфатіазол (*Phthalylsulfathiazolum*) 51
Салазопіридазин (*Salazopyridazinum*) 51
Сульфаметоксазол *(Sulfamethoxazoleum)* 53
Триметоприм *(Trimethoprimum)* 54
Похідні нітрофурану, нафтиридину, 8-гідроксихіноліну та хінолокарбонових кислот. Фторхінолони 63
Похідні нітрофурану 63
Нітрофурал (*Nitrofuralum*), Nitrofural 65
Нітрофурантоїн (*Nitrofurantoin*), Фурадонін (*Furadoninum*) 67
Фуразолідон (*Furazolidonum*), Furazolidone 68
Похідні нафтиридину, 8-гідроксихіноліну та хінолонкарбонових кислот 69
Кислота налідиксова (*Acidum nalidixicum*), Неграм, Невіграмон 69
Хінозол (*Chinosolum*) 70
Нітроксолін (*Nitroxolinum*) 70
Похідні хінолонкарбонових кислот 72
Кислота оксолінова *(Acidum oxolinicum)* 72
Фторхінолони 73
Норфлоксацин (*Norfloxacinum*), Норбактин (*Norbactinum*) 73
Ломефлоксацин (*Lomefloxacinum*), Максаквін (*Maxaquin*) 74
Пефлоксацин *(Pefloxacinum),* Абактал *(Abaktalum)* 74

Ципрофлоксацину гідрохлорид (*Ciprofloxacini hydrochloridum*) ... 74
Гатифлоксацин *(Gatifloxacinum),* Бігафлон *(Bigaflon)* ... 74
Офлоксацин (*Ofloxacinum*),Таривід (*Tarivid*), Зіноцин (*Zinocin*) ... 75
Тема 3. Протитуберкульозні фармацевтичні препарати ... 78
3.1. Протитуберкульозні препарати. Класифікація. Механізм дії ... 79
3.2. Основні протитуберкульозні препарати ... 79
Похідні *пара*-аміносаліцилової кислоти ... 79
Натрію пара-аміносаліцилат (*Natrii paraaminosalicylas*) ... 80
Кальцію бензамідосаліцилат (*Calcii Benzamidosalicylas*) ... 82
Похідні гідразиду ізонікотинової кислоти ... 84
Ізоніазид (*Isoniazidum*) ... 84
Фтивазид (*Phthivazidum*) ... 88
Опініазид (*Opiniazidum*), Салюзид (*Saluzidum*) ... 90
Опініазид розчинний, Салюзид розчинний ... 91
Похідні піразину, Піразинамід *(Pyrazinamidum)* ... 91
Похідні аліфатичних амінів, Етамбутолу гідрохлорид ... 92
Антибіотики протитуберкульозної дії ... 94
Рифампіцин (*Rifampicinum*) ... 94
3.3. Резервні протитуберкульозні препарати ... 95
Тіоаміди ізонікотинової кислоти ... 95
Етіонамід (*Ethionamidum*) ... 95
Протіонамід (*Protionamidum*) ... 95
Тема 4. Антипротозойні фармацевтичні препарати ... 97
4.1. Протималярійні фармацевтичні препарати природного походження ... 97
Хінін ... 98
Хініну гідрохлорид (*Chinini hydrochloridum*) ... 98
Хініну дигідрохлорид (*Chinini dihydrochloridum*) ... 99
Хініну сульфат (*Chinini sulfas*) ... 99
4.2. Протималярійні фармацевтичні препарати синтетичного походження ... 103
Похідні 4-амінохіноліну, Хлорохін, Хінгамін, Делагіл ... 103
Гідроксихлорохін (*Hydroxichloroquinum*), Плаквеніл (*Plaquenil*) ... 104
Похідні 8-амінохіноліну, Квіноцид (*Quinocidum),* Хіноцид *(Chinocidum)* ... 106
4.3. Засоби для лікування трихомонозу ... 107
Метронідазол (Metronidazolum), Трихопол (Trichopol) ... 108
Тема 5. Противірусні препарати ... 110
5.1. Класифікація противірусних препаратів ... 111
Ідоксуридин *(Idoxuridinum)* ... 111
5.2. Аналоги нуклеозидів ... 112
Ацикловір *(Aciclovirum), Aciclovir* ... 112
Ганцикловір (*Gancyclovirum*) ... 114
Валганцикловір (*Valgancyclovirum*) ... 114
Валацикловір (*Valacyclovirum*), Валтрекс (*Valtrex*) ... 114
Інгібітори нейрамінідази, Осельтамівір *(Oseltamivirum)* ... 114
5.3. Похідні адамантану ... 115
Ремантадин (*Remantadinum*), *Remantadine hydrochloride* ... 115

5.4. Інтерферони ... 116
5.5. Індуктори інтерферонів ... 116
Амізон *(Amizonum)* ... 116
5.6. Інгібітори ВІЛ протеїнази та зворотної транскриптази ... 117
Зидовудин (*Zidovudinum*), Азидотимідин ... 117
5.7. Противірусні препарати інших хімічних груп ... 117
Оксолін (*Oxolinum*) ... 117
Арбідол *(Arbidolum)* ... 117
Тема 6. Фармацевтичні препарати для лікування онкологічних захворювань ... 119
6.1. Протипухлинні фармацевтичні препарати. Характеристика, історія створення, класифікація ... 119
Ембіхін (*Emblichinum*) ... 120
6.2. Препарати алкілувального типу дії ... 121
Похідні біс-(β-хлоретил)-аміну ... 121
Хлорбутин (*Chlorbutinum*) ... 121
Циклофосфамід, *Cyclophosphamide, Cyclophosphanum* ... 121
Тіофосфамід (*Thiophosphamidum*), Тіотепа ... 123
Мієлосан (*Myelosanum*) ... 123
Ломустин (*Lomustinum*) ... 123
Дакарбазин (*Dacarbazinum*) ... 124
6.3. Антиметаболіти ... 124
Метотрексат (*Methotrexatum*) ... 125
Фторурацил (*Fluorouracilum), Fluorouracil* ... 126
Фторафур (*Ftorafurum*), Тегафур ... 126
Гемцитабін (*Gemcitabinum*) ... 126
Цитарабін (*Cytarabinum*) ... 126
Меркаптопурин (*Mercaptopurinum), Mercaptopurine* ... 128
6.4. Похідні платини ... 128
Цисплатин (*Cisplatinum*) ... 129
Карбоплатин (*Carboplatinum*) ... 129
Оксалілплатин (*Oxaliplatinum*) ... 129
Тема 7. Протигрибкові фармацевтичні препарати ... 130
7.1. Протигрибкові фармацевтичні препарати. Класифікація ... 130
7.2. Синтетичні протигрибкові препарати похідні імідазолу та триазолу ... 131
Похідні імідазолу та триазолу ... 131
Клотримазол (*Clotrimasolum*) ... 131
Кетоконазол (*Ketoconazolum*) ... 132
Еконазол *(Econazolum)* ... 132
Міконазол *(Miconazolum)* ... 132
Ізоконазол *(Isoconazolum)* ... 133
Біфоназол *(Bifonazolum)* ... 133
Оксиконазол (*Oxiconazolum*) ... 133
Флуконазол (*Fluconazolum*) ... 133
7.3. Синтетичні протигрибкові препарати похідні N-метилнафталіну ... 134
Тербінафін *(Terbinafinum)* ... 134

7.4. Синтетичні протигрибкові препарати похідні морфоліну ... 134
Аморолфін (*Amorolfinum*) ... 134
7.5. Препарати різних хімічних груп ... 135
Циклопірокс (*Cyclopiroxum*) ... 135
Ундециленова кислота (*Acidum undecylenicum*) ... 135

ГЛАВА 2. АНТИСЕПТИЧНІ І ДЕЗІНФЕКЦІЙНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ ... 136
2.1. Загальна характеристика антисептиків та дезінфектантів. Механізм дії. Класифікація ... 137
2.2. Галогени та галогеновмісні засоби ... 138
Тозилхлорамід натрію, *Sodium tosylchloramide*, Хлорамін ... 138
Хлоргексидин (*Chlorhexidine*) ... 140
Йод (*Iodum*) ... 141
Йоду розчин спиртовий 5 % ... 142
Йоду розчин спиртовий 10 % ... 142
2.3. Окисники ... 143
Водню пероксиду розчин 3 % (*Hydrogenii peroxidum 3 per centu*m) ... 143
Водню пероксиду розчин 30 % (*Hydrogenii peroxidum 30 per centum*) ... 143
Гідроперит (*Hydroperitum*) ... 144
2.4. Кислоти і луги ... 145
Кислота борна (*Acidum boricum*) ... 146
Кислота саліцилова (*Acidum salicylicum*) ... 147
Кислота бензойна (*Acidum benzoicum*) ... 148
Натрію бензоат (*Natrii benzoas) Sodium benzoate* ... 149
Натрію тетраборат (*Borax*) ... 151
2.5. Солі важких металів ... 152
Аргентуму нітрат (*Argenti nitras*) ... 152
Цинку сульфат гептагідрат (*Zinci sulfas heptahydricus*) ... 154
2.6. Альдегіди ... 155
Формальдегіду розчин 35 % (*Formaldehydi solutio 35 per centum*) ... 155
Метенамін (*Methenaminum*) ... 157
2.7. Спирти ... 159
Етанол 96 % (*Ethanolum 96 %*) ... 159
2.8. Феноли ... 160
Фенол (*Phenolum*) ... 160
Резорцин (*Resorcinolum*) ... 163
2.9. Барвники ... 164
Діамантовий зелений (*Viride nitens*) ... 165
2.10. Детергенти ... 165
Етоній (*Aethonium*) ... 165
Декаметоксин (*Decametoxinum*) ... 166

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ ... 167

Самостійне електронне навчальне видання

Перехода Ліна Олексіївна
Георгіянц Вікторія Акопівна
Федосов Андрій Ігоревич
Рахімова Марина Вікторівна
Яременко Віталій Дмитрович

АНТИМІКРОБНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ. КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

За загальною редакцією професора Л. О. Переходи

Редакторка *Н. І. Голубєва*
Комп'ютерне верстання *О. О. Воробйова*

Формат 60 × 90/8. Ум. друк. арк. 21,75.

Національний фармацевтичний університет
вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, 61002
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009.