

Pharmaceuticals affecting organ and system functions

Pharmaceuticals affecting organ and system functions

Pharmaceuticals affecting organ and system functions

Pharmaceuticals affecting organ and system functions

Pharmaceuticals affecting organ and system functions

Pneumatox affecting:
ooid grey stratumplasma
and corneal
noncellular.

Pharmacologic and
mesone miscalculation.

Morphological(s),
and tissue processes

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ
НА ФУНКЦІЇ ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ,
ОБМІН РЕЧОВИН І ТКАНИННІ ПРОЦЕСИ.
КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

За загальною редакцією проф. Л. О. Переходи

Самостійне електронне навчальне видання

Харків

НФаУ

2025

Автори: Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц, І. М. Подольський, І. А. Сич, Н. П. Кобзар, М. М. Сулейман, О. В. Бевз

Рецензенти:

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

І. В. Драпак, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри загальної, біоорганічної, фізикоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Рекомендовано

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

Фармацевтичні препарати, що впливають на функції органів та систем, обмін речовин і тканинні процеси. Конспект лекцій з фармацевтичної хімії : навчальний посібник / Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц, І. М. Подольський та ін. ; за ред. Л. О. Переходи. – Самост. електрон. навч. вид. – Харків : НФаУ, 2025. – 278 с. (13,3 авт. арк.)

ISBN 978–966–615–629–0 (PDF)

Навчальний посібник містить інформацію про класифікацію, номенклатуру, фізичні, фізико-хімічні, хімічні та фармакологічні властивості фармацевтичних препаратів, що впливають на функції органів та систем, обмін речовин і тканинні процеси. Матеріал посібника відображає сучасні уявлення про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення контролю якості фармацевтичних препаратів, що впливають на видільну, серцево-судинну системи, шлунково-кишковий тракт та належать до груп протиалергічних препаратів, гормонів і вітамінів.

Посібник буде корисний для здобувачів вищої освіти фармацевтичних навчальних закладів і фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів, для аспірантів, магістрантів, викладачів у галузі фармацевтичної та медичної освіти, а також для фахівців у сфері охорони здоров'я.

Призначено для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» освітніх програм «Технології парфумерно-косметичних засобів» та «Клінічна фармація».

УДК 615.011:615.2:615.071:54.062

© Перехода Л. О., Георгіянц В. А.,
Подольський І. М., Сич І. А., Кобзар Н. П.,
Сулейман М. М., Бевз О. В., 2025

ISBN 978–966–615–629–0 (PDF)

© НФаУ, 2025

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
Діуретичні фармацевтичні препарати	7
Кардіотонічні фармацевтичні препарати. Фармацевтичні препарати, що впливають на систему згортання крові. Гіполіпідемічні препарати.....	37
Антиаритмічні фармацевтичні препарати	61
Антигіпертензивні фармацевтичні препарати	70
Антиангінальні фармацевтичні препарати	83
Протиалергічні фармацевтичні препарати	102
Фармацевтичні препарати, що впливають на шлунково-кишковий тракт	121
Фармацевтичні препарати, застосовувані в разі порушення функцій щитоподібної залози.....	159
Фармацевтичні препарати інсуліну та синтетичні цукрознижувальні засоби.....	173
Фармацевтичні препарати групи стероїдних гормонів	186
Фармацевтичні препарати статевих гормонів та їх синтетичних аналогів.....	207
Фармацевтичні препарати групи вітамінів	227
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ.....	277

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент

ППІ – інгібітори протонної помпи

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІЧ-спектрофотометрія – абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній ділянці

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ПМР-спектроскопія – спектроскопія протонного магнітного резонансу

Тпл – температура плавлення

ТШХ – тонкошарова хроматографія

УФ-спектрофотометрія – абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видній ділянках

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

У комплексі освітніх компонентів, що формують фахівця спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація», фармацевтична хімія посідає важливе місце. Предметом вивчення освітнього компонента є хімічна будова фармацевтичних препаратів, їхні фізичні й хімічні властивості; взаємозв'язок між хімічною будовою та дією на організм, методи контролю якості й змін, що відбуваються під час зберігання та метаболізму, а також методи одержання і очищення лікарських засобів, біологічно активних сполук та їх метаболітів.

Навчальна програма з фармацевтичної хімії базується на знанні комплексу таких дисциплін, як неорганічна, органічна, аналітична, фізико-хімічна й біологічна хімії, мікробіологія, фармакогнозія, фармакологія та ін. Своєю чергою знання, що їх надає фармацевтична хімія, необхідні для оволодіння іншими суміжними дисциплінами. Прикладом може слугувати розуміння процесів всмоктування, розподілу, метаболічних перетворень молекул активних фармацевтичних інгредієнтів в організмі, що дозволяє призначати оптимальну фармакотерапію. Це стосується і технологічних аспектів розробки комбінованих фармацевтичних препаратів, цілеспрямований транспорт яких до певних біологічних мішеней залежить від раціонального добору комплексу активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин.

Навчальний посібник є конспектом лекцій з фармацевтичної хімії, де викладено хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості лікарських засобів, що впливають на видільну, серцево-судинну системи, шлунково-кишковий тракт, обмін речовин і тканинні процеси.

У навчальному посібнику окремі групи фармацевтичних препаратів відповідно до фармакотерапевтичної класифікації подано за такою схемою:

- загальна характеристика фармакотерапевтичної групи;
- структура окремих представників цієї групи, їх номенклатура;
- фізико-хімічні властивості;
- методи ідентифікації;
- випробування на чистоту;
- методи кількісного визначення;
- біотрансформація в організмі;
- зв'язок «структура – дія»;

- застосування в медицині;
- хімічні несумісності;
- умови зберігання.

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, а також для фахівців у сфері охорони здоров'я.

ДІУРЕТИЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості діуретичних фармацевтичних препаратів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання.

ПЛАН:

1. Загальна характеристика та класифікація фармацевтичних препаратів діуретичної дії.
2. Салуретики: інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід); петльові діуретики (фуросемід, кислота етакринова); тіазидні та тіазидоподібні діуретики (гідрохлор-тіазид, індапамід).
3. Калійзберігальні діуретики (спіронолактон).
4. Осмотичні діуретики.
5. Діуретики різних груп: похідні ксантину (теофілін-етилендіамін безводний, теобромін); кислотоутворювальні засоби.

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДІУРЕТИЧНОЇ ДІЇ

Діуретики (лат. *diuretica* – виділяю сечу), або сечогінні препарати, – це лікарські препарати, які посилюють видільну функцію нирок та збільшують сечоутворення. Більш точно, **діуретики** – це препарати, що викликають посилене виведення солей (насамперед іонів Na^+) та води з організму. Тому вони призначені для лікування набряків унаслідок серцевої та ниркової патології, артеріальної гіпертензії та порушення видільної функції нирок.

Класифікують діуретики з огляду на їхню хімічну будову, місце та механізм дії в нефроні так:

1. Салуретики:

- інгібітори карбоангідрази (арил/гетерилсульфаміди);
- петльові діуретики (похідні сульфамойлантранілової, сульфамойлбензойної, дихлорфеноксиптової кислот);
- тіазидні (бензотіадіазини) та тіазидоподібні діуретики.

2. Калійзберігальні діуретики:

- блокатори епітеліальних натрієвих каналів;
- антагоністи альдостерону.

3. Осмотичні діуретики.

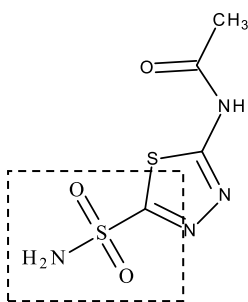
4. Діуретики різних груп:

- похідні ксантину (пуринові алкалоїди);
- кислотоутворювальні засоби.

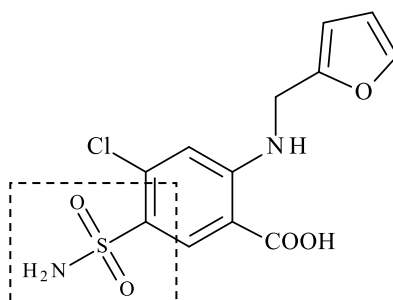
2. САЛУРЕТИКИ

Салуретики (лат. *sal* – сіль) – це діуретичні засоби, що посилюють виведення солей з організму, переважно іонів натрію і хлору, і як наслідок, води.

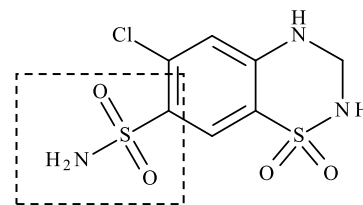
Загальним структурним фрагментом більшості салуретиків є сульфамідна група, пов'язана з (гетеро)ароматичним ядром.



Ацетазоламід –
інгібітор карбоангідрази



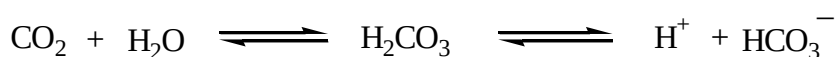
Фуросемід –
петльовий діуретик



Гідрохлортіазид –
тіазидний діуретик

Інгібітори карбоангідази

Механізм дії. З розвитком хімії сульфаміamidних хіміотерапевтичних засобів було з'ясовано, що сполуки з вільною сульфамідною групою інгібують фермент карбоангідазу і виявляють діуретичну дію. Карбоангідаза каталізує реакцію гідратації CO_2 в клітинах каналцевого епітелію та підтримує кислотно-лужний баланс за рахунок всмоктування гідрокарбонатів:

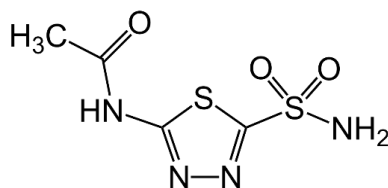


У результаті пригнічення активності карбоангідази в проксимальному звивистому каналці нефрона зменшується швидкість утворення вугільної кислоти, а отже, зменшується і кількість іонів H^+ , обмін H^+ на Na^+ , а також реабсорбція Na^+ з епітелію нирок. Як наслідок, відбувається посилене виділення Na^+ та HCO_3^- з сечею, а разом з ними й води. У крові залишаються іони Cl^- , які утворюють з H^+ хлористоводневу кислоту, що може призводити до гіперхлоремічного ацидозу. З цієї причини для корекції рН крові одночасно з інгібіторами карбоангідази призначають NaHCO_3 .

Зв'язок «структура – активність» у ряду інгібіторів карбоангідази:

- ✓ сульфамідна група є обов'язковим фармакофором для вияву діуретичної дії; вона має бути незаміщеною;
- ✓ сульфамідна група повинна бути пов'язана з (гетеро)ароматичним циклом; сполуки з більшим коефіцієнтом розподілу «олія – вода» і більшим значенням рКа виявляють більш виражені діуретичні властивості;
- ✓ аміногрупа в *n*-положенні до сульфамідної групи посилює салуретичну активність;
- ✓ введення другої сульфамідної групи в *m*-положення (гетеро)ароматичного кільця підсилює активність; друга сульфамідна група може бути змінена на карбоксильну (COOH), карбамоільну (OCONH_2) групи зі збереженням активності;
- ✓ максимальна діуретична дія виявляється за введення в *o*-положення до сульфамідної групи атома галогену (хлору, броду), а також трифторметильної або нітрогрупи.

Ацетазоламід (Acetazolamidum)



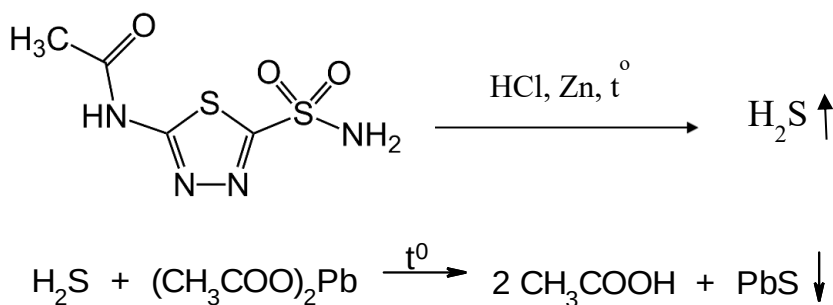
N-(5-Сульфамойл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Дуже мало розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %). Розчиняється в розчинах лугів.

Метаболізм. Ацетазоламід добре всмоктується з травного тракту та рівномірно розподіляється в організмі. Не метаболізується, виводиться повністю нирками впродовж 24 годин.

Ідентифікація:

1. УФ-спектрофотометрія.
2. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ ацетазоламід.
3. *Реакція на гетероциклічний атом Сульфуру:* унаслідок дії розведеної хлористоводневої кислоти і цинкового пилу виділяється сірководень, який ідентифікують за допомогою свинцево-ацетатного паперу (папір забарвлюється в чорно-бурий колір):



4. *Реакція на сульфамідну групу:* після розчинення в розчині натрію гідроксиду й додавання розчину міді сульфату утворюється зеленувато-блакитний осад.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в середовищі диметилформаміду. Титрують 0,1 М етанольним розчином натрію гідроксиду потенціометрично; s=1. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.

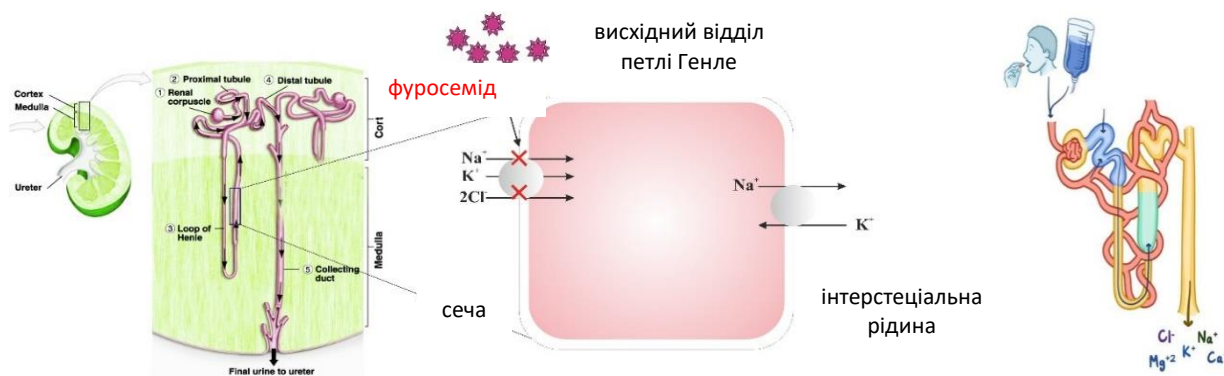
Застосування. Ацетазоламід призначають у разі глаукоми, внутрішньочерепної гіпертензії, набрякового синдрому у хворих з серцевою, серцево-легеневою недостатністю,

як допоміжний засіб для лікування епілепсії (пригнічує карбоангідразу тканин мозку), для профілактики висотної хвороби і створення лужної реакції сечі в разі отруєння з метою швидкого виведення нирками деяких токсичних слабких кислот.

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

Петльові діуретики

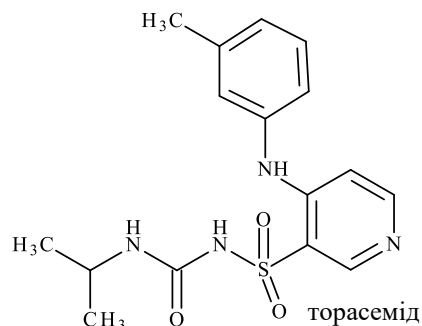
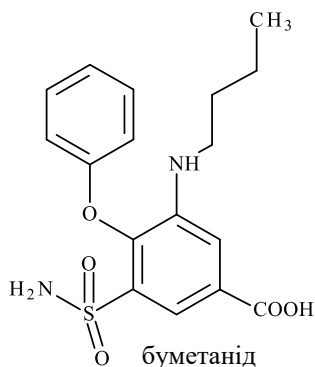
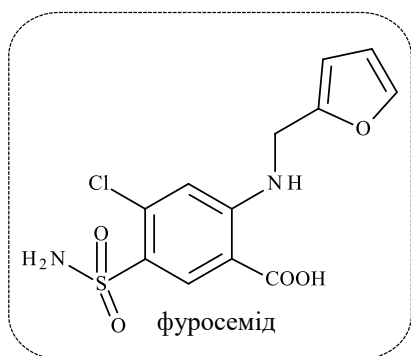
Петльові діуретики мають найсильніший діуретичний ефект серед усіх груп діуретичних засобів. Вони впливають переважно на висхідний відділ петлі Генле нефрона, зв'язуючись з контранспортером іонів натрію/калію/хлору ($\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$), унаслідок чого знижується або повністю пригнічується реабсорбція іонів натрію та зменшуються осмотичний тиск внутрішньоклітинної рідини й реабсорбція води. Як наслідок, петльові діуретики викликають такі побічні ефекти, як гіпокаліємія, гіпомagneмія, гіпокальціємія.



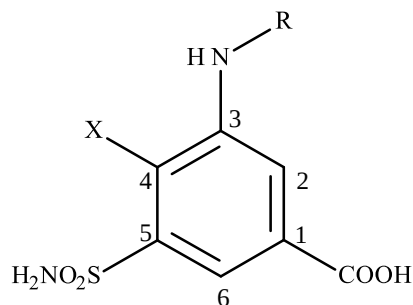
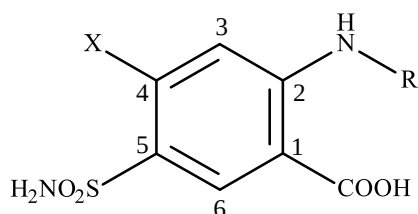
Застосовують їх як антигіпертензивні препарати в разі набрякового синдрому різного генезу (хронічна серцева недостатність, захворювання нирок, печінки та легень), для проведення форсованого діурезу в разі отруєння.

Хімічна класифікація. За хімічною структурою більшість петльових діуретиків є ароматичними сульфамідами ($\text{Ar-SO}_2\text{NH}_2$). Вирізняють похідні:

- кислоти 2-аміно-5-сульфамойлбензойної (або 5-сульфамойлантранілової) (фуросемід) і кислоти 3-аміно-5-сульфамойлбензойної (буметанід);
- піридинсульфокислоти (торасемід);
- феноксицтової кислоти (етакринова кислота).

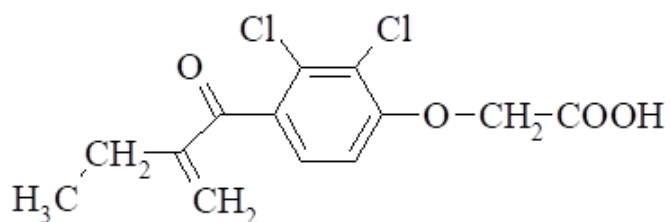


Зв'язок «структура – активність» у ряду 5-сульфамойл-2(3)-амінобензойних КИСЛОТ:



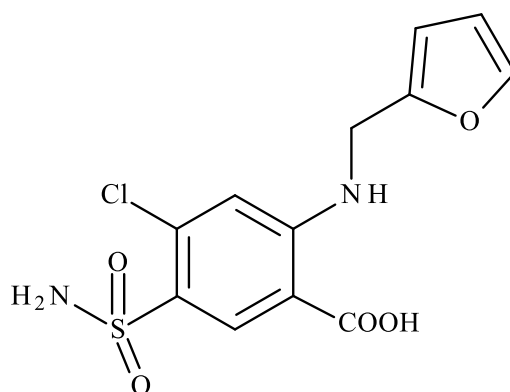
- ✓ в 1 положенні повинен бути замісник кислотного характеру: оптимальний діурез мають речовини з карбоксильною групою і тетразольним фрагментом;
- ✓ сульфамойльна група в 5 положенні є обов'язковим фармакофором;
- ✓ в 4 положенні розташовані активувальні групи: Cl, CF₃, фенокси, алкокси, аніліно, бензил або бензоїл;
- ✓ аміногрупа в 2 положенні може бути заміщеною (активність змінюється в ряду замісників фурфуріл > бензил > тієнілметил);
- ✓ заміщення при аміногрупі в 3 положенні може бути різне, із цим воно не надає принципового впливу на діурез.

Зв'язок «структура – активність» у ряду феноксистоєвих кислот:



- ✓ залишок оксистоєвої кислоти розташований у 1 положенні бензольного кільця;
- ✓ акрилоїльний фрагмент, який відповідає за взаємодію з сульфгідрильними групами рецептора, розташований у *пара*-положенні до оксацетильної групи;
- ✓ активувальні групи (Cl або CH₃) займають 3 або 2 і 3 положення;
- ✓ алкільний замісник завдовжки від 2 до 4 вуглецевих атомів розташований в α -положенні до карбонільної групи акрилоїльного фрагмента;
- ✓ метиленова група (=CH₂) відіграє важливу роль у взаємодії з рецептором і утворенні активних метаболітів; її відновлення або епоксидування призводить до зниження або повної втрати діуретичної дії.

Фуросемід (Furosemidum)

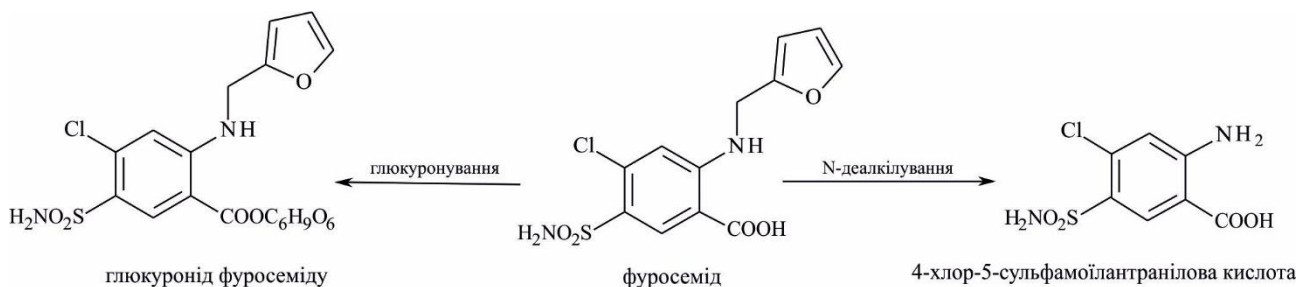


4-Хлор-2-[(фуран-2-ілметил)аміно]-5-сульфамойлбензойна кислота

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, практично не розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі (96 %), розчинний в ацетоні. Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів.

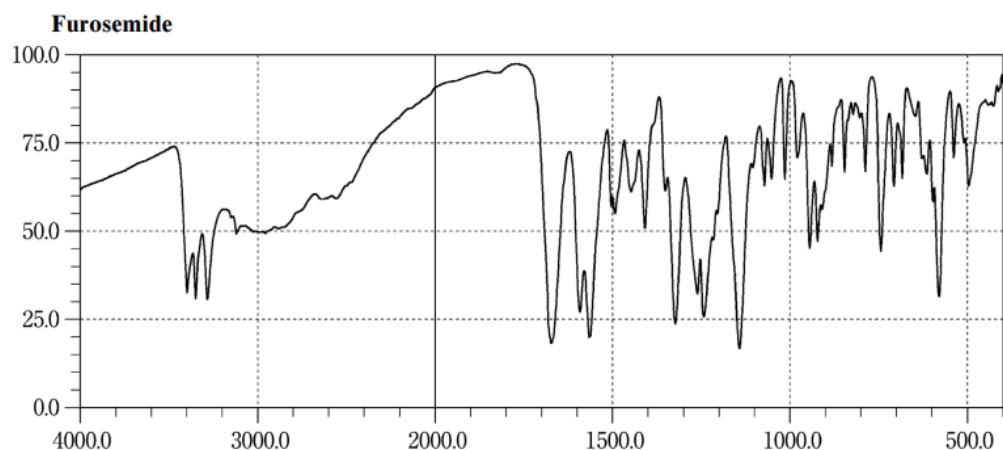
Виявляє поліморфізм.

Метаболізм. Фуросемід метаболізується незначною мірою в нирках та печінці. Два основні метаболіти – фармакологічно активний глюкуронід фуросеміду та 4-хлор-5-сульфамойлантранілова кислота. 85 % препарату виводиться нирками, 50 % – у незміненому вигляді, а решта – у вигляді глюкуроніду.

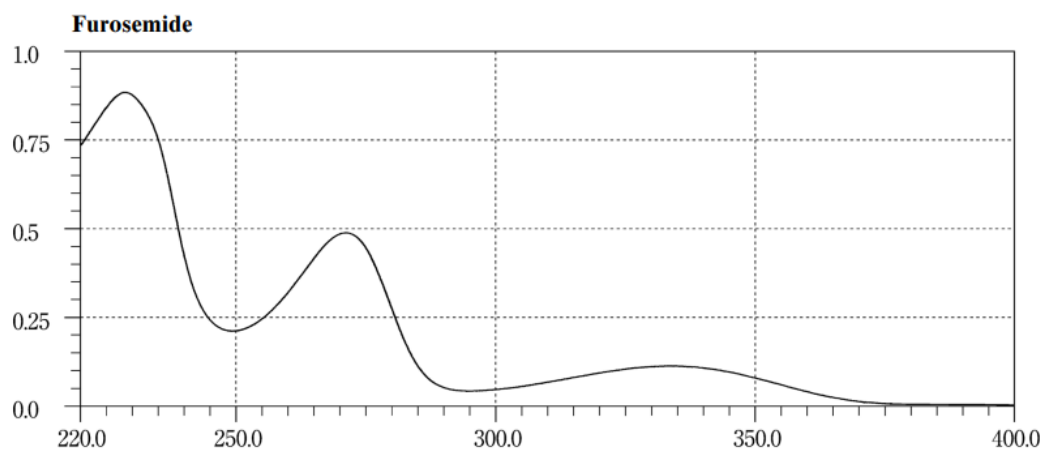


Ідентифікація:

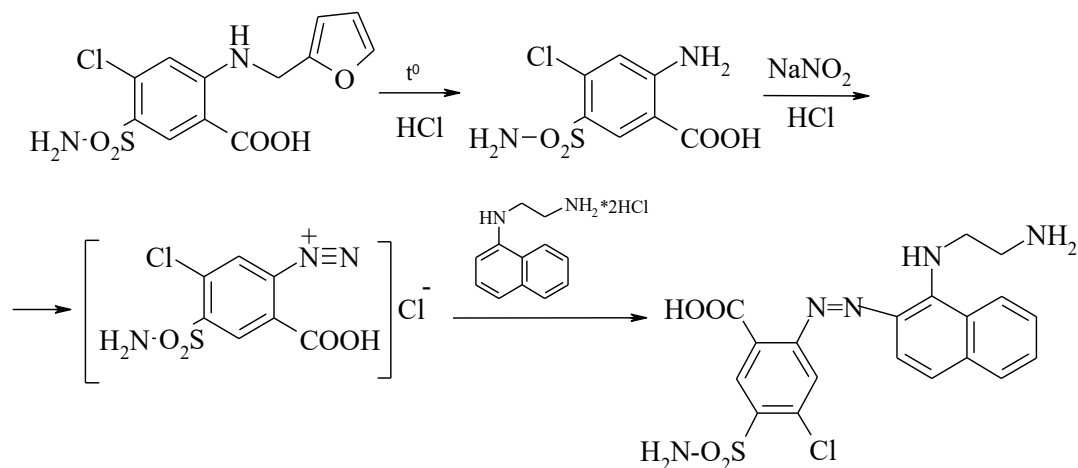
1. ІЧ-спектrophотометрія: відповідність спектру ФСЗ фуросеміду:



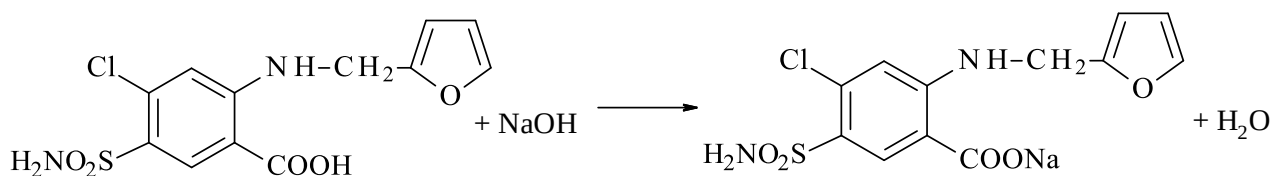
2. УФ-спектrophотометрія:



3. *Реакція утворення азобарвника.* Препарат кип'ять з розчином хлористо-днєвої кислоти, що призводить до утворення вільної ароматичної аміногрупи, яку діазотують нітритом натрію. Реакцію азосполучення проводять, використовуючи азо-реактив N-(1-нафтил)-етилєндіаміну дигідрохлорид. У результаті утворюється азобарвник червоно-фіолетового кольору.



Кількісне визначення. Алкаліметрія. Наважку речовини розчиняють у диметилформаміді й титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду, фіксуючи кінцеву точку титрування потенціометрично; $s=1$.



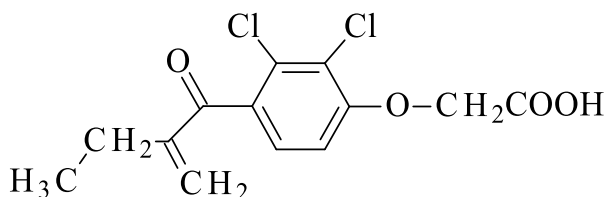
Застосування. Застосовують як діуретичний та гіпотензивний засіб. Показаннями для застосування є застійні явища в малому і великому колі кровообігу, зумовлені серцевою недостатністю, цироз печінки з явищами портальної гіпертензії, набряк легенів і мозку, отруєння барбітуратами, гіпертонічна хвороба, зокрема усунення гіпертонічних кризів, еклампсія. Препарат можна застосовувати в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Випускають у розчинах для ін'єкцій (у вигляді натрієвої солі) та таблетках.

Зберігання. У сухому місці за кімнатної температури, у добре закупорених контейнерах.

Лікарська взаємодія. Підвищує концентрацію та ризик розвитку нефро- й ототоксичної дії етакринової кислоти, цефалоспоринів, хлорамфеніколу, цисплатину, амфотерицину В, посилює токсичну дію саліцилатів (унаслідок конкурентного ниркового

виведення). За одночасного застосування із серцевими глікозидами зростає ризик розвитку інтоксикації глікозидами на тлі водно-електролітних порушень (гіпокаліємії або гіпомангіємії). За одночасного застосування з кортикостероїдами збільшується втрата калію. У період лікування фуросемідом необхідно вживати їжу, багату на калій, за потреби призначають одночасно препарати калію.

Кислота етакринова (Acidum etacrynicum)

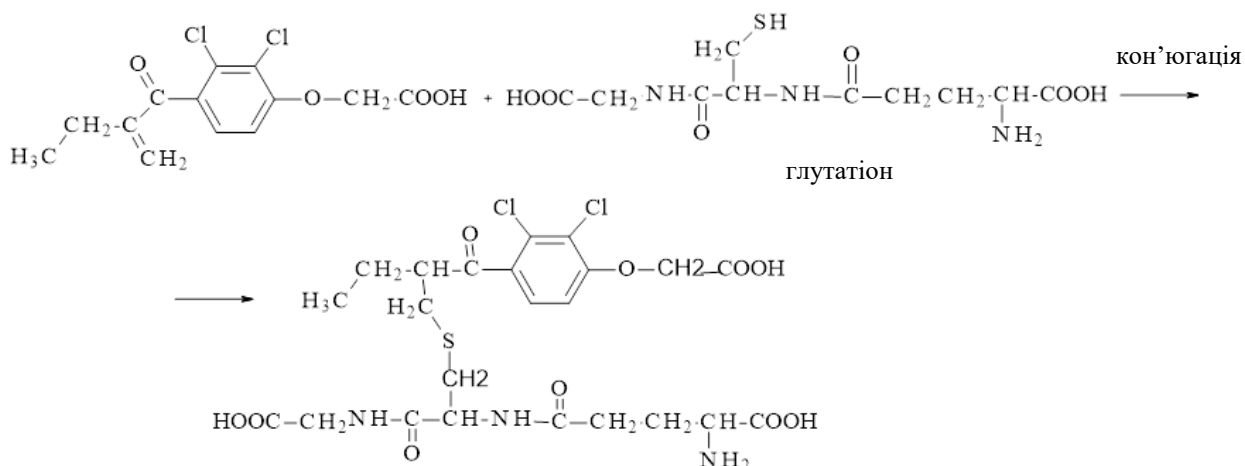


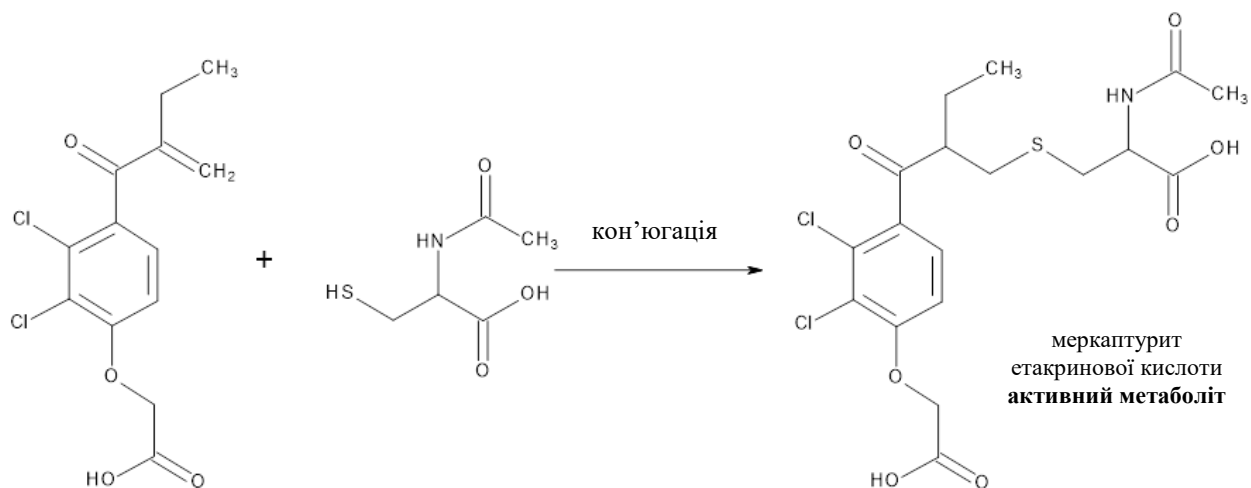
2,3-Дихлор-4-(2-метилєн-1-оксибутил)-фєноксиоцтова кислота

Виявляє виражену діуретичну дію, блокуючи активну реабсорбцію іонів у проксимальних звивистих каналцях і на рівні висхідної частини петлі Генле. Викликає підвищення екскреції з сечею іонів натрію, хлору, калію та кальцію, знижує системний артеріальний тиск.

Властивості. Білий або майже білий дрібнокристалічний порошок, дуже мало розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %), розчиняється в розчинах аміаку, лугів і карбонатів.

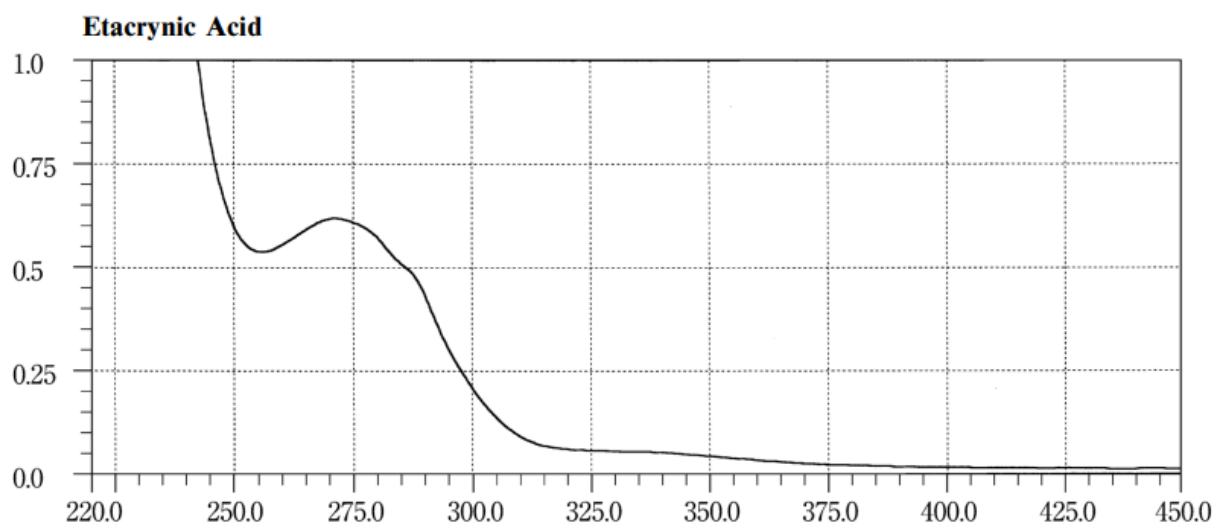
Метаболізм. У крові на 90 % зв'язується з білками плазми, метаболізується в печінці. Виводиться переважно нирками (60-80 %) у незміненому вигляді (25 %) й у вигляді кон'югатів зі сполуками, що містять сульфгідрильні групи – глутатіоном (трипептид, який містить кислоту глутамінову, гліцин і цистеїн), цистеїном, N-ацетилцистеїном.





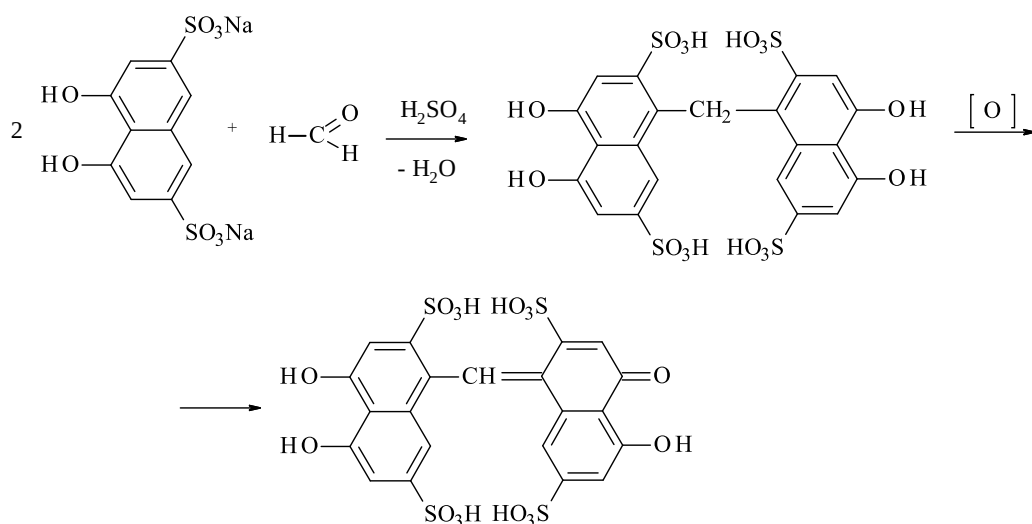
Ідентифікація:

1. Визначення Тпл.
2. УФ-спектрофотометрія:

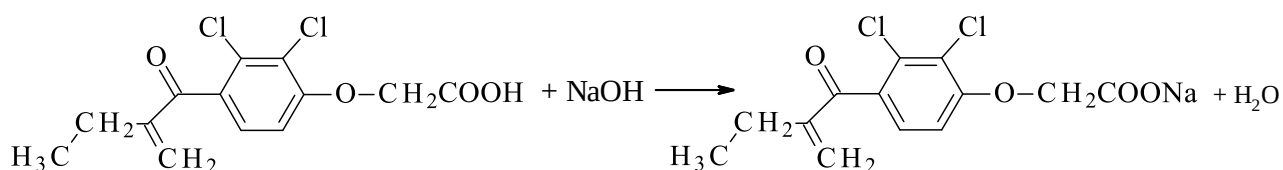


3. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ кислоти етакринової.

4. Реакція утворення ауринового барвника (на залишок формальдегіду). Після нагрівання субстанції з натрію гідроксидом проводять реакцію з розчином натрієвої солі кислоти хромотропової і кислотою сірчаною концентрованою. У результаті реакції утворюється ауриновий барвник фіолетового кольору.



Кількісне визначення. Алкаліметрія. Наважку речовини розчиняють у метанолі й титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду, фіксуючи кінцеву точку титрування потенціометрично; $s=1$.



Застосування. Синдром набрякlostі різного генезу (унаслідок хронічної серцевої недостатності, портального цирозу печінки, нефротичного синдрому); артеріальна гіпертензія (у складі комбінованої терапії).

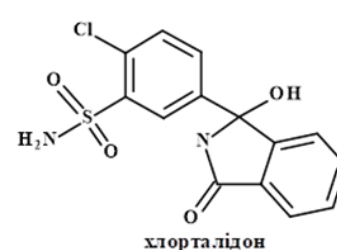
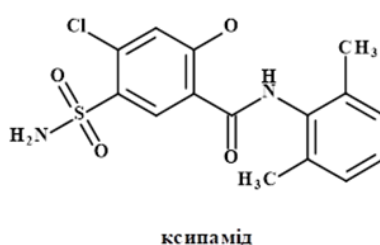
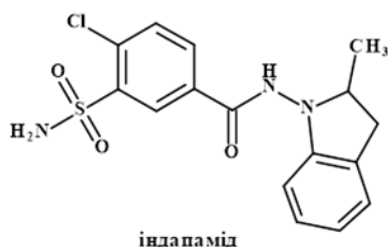
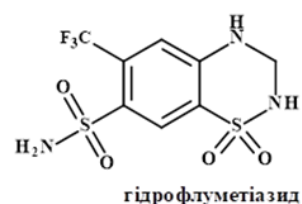
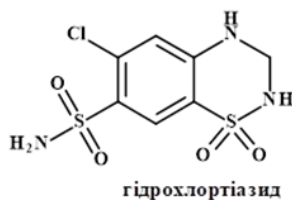
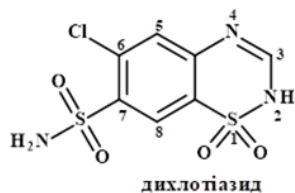
Одночасне застосування з калійзберігальними діуретиками посилює діуретичну дію препарату й зменшує гіпокаліємію та алкалоз. Лікувати кислотою етакриновою варто на тлі дієти, багатой на калій, а за потреби призначати препарати калію. Випускають таблетки й порошок для ін'єкцій.

Зберігання. За кімнатної температури (15-25 °C).

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики

Тіазидні діуретики – це біциклічні конденсовані сполуки, похідні бензотіадіазину. 1956 року було запатентовано перший тіазидний діуретик – дихлотіазид, на зміну якому пізніше прийшов ефективніший препарат – гідрохлортіазид. Механізм їхньої дії полягає в інгібуванні Na^+/Cl^- котранспортера в дистальному звивистому каналці нефрона.

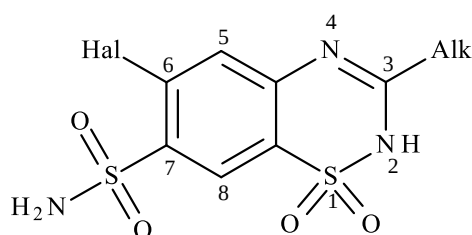
Особливістю сполук цієї групи є те, що вони сприяють виведенню з організму іонів Na^+ у вигляді NaCl , тож за застосування бензотіадіазинів іони Na^+ та Cl^- виводяться із сечею в еквімолекулярних кількостях. Тому в разі призначення рН сечі не змінюється в бік підвищення лужності і не спостерігають ацидозу крові, що, як відомо, є недоліком інгібіторів карбоангідази.



Тіазидоподібні діуретики (індапамід, ксипамід, хлорталідон) мають аналогічний механізм дії, але відрізняються від тіазидних препаратів за структурою: не містять у структурі бензотіадіазиновий гетероцикл, будучи похідними ароматичних сульфамідів.

Тіазидні та тіазидоподібні препарати належать до діуретиків середньої сили дії, їх застосовують переважно для лікування гіпертензії.

Зв'язок «структура – активність» у ряду бензотіадіазинів можна зобразити так:

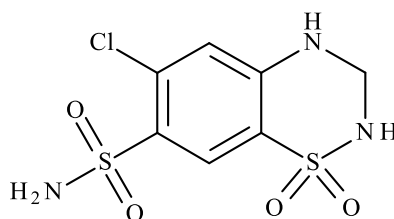


✓ для вияву діуретичного ефекту бензотіадіазини повинні містити групу SO_2NH_2 в 7 положенні циклу. За її відсутності чи переміщення до іншого положення специфічна активність втрачається;

✓ введення в 6 положення атомів галогену ($\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{CF}_3$) або нітрогрупи призводить до суттєвого посилення діурезу;

- ✓ у 2 положенні можуть бути нижчі алкільні замісники (Alk), наприклад, метильна група CH_3 ;
- ✓ ліпофільний замісник у 3 положенні визначає силу та тривалість дії препарату;
- ✓ заміщення в 4, 5 та 8 положеннях алкільними групами зменшує активність;
- ✓ за відновлення подвійного зв'язку $\text{C}_3=\text{C}_4$ діуретична активність збільшується, а саме, гідрохлортіазид майже в 10 разів активніший за дихлотіазид.

Гідрохлортіазид (Hydrochlorothiazidum)



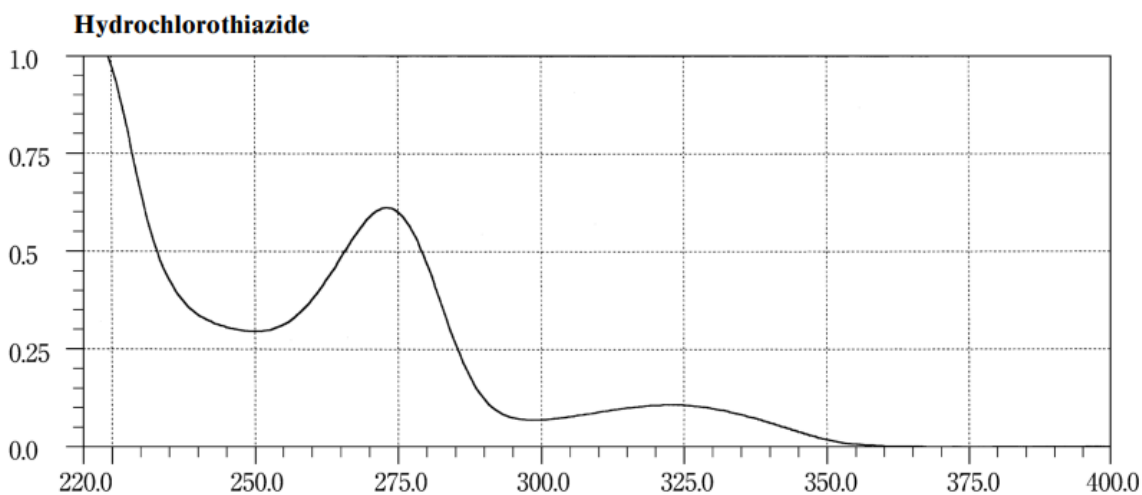
6-Хлор-3,4-дигідро-2H -1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід-1,1-діоксид

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Дуже мало розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі (96 %); розчиняється в розчинах лугів.

Метаболізм. Бензотіадіазинові діуретики метаболічно стійкі, виводяться через нирки в незміненому вигляді.

Ідентифікація:

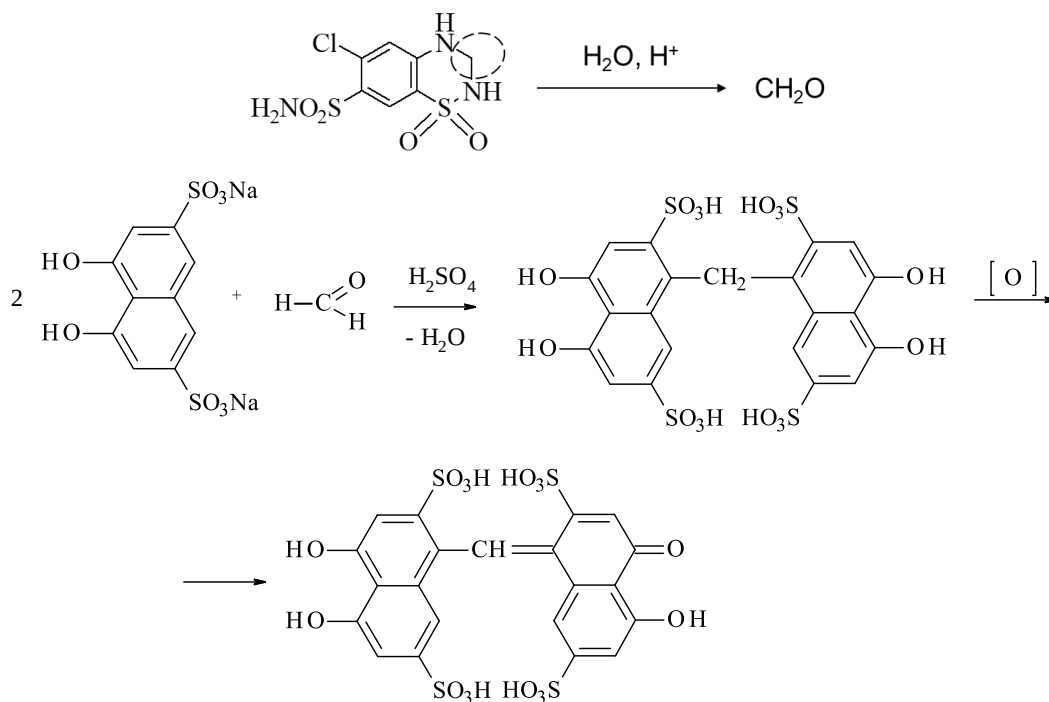
1. УФ-спектрофотометрія:



2. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ гідрохлортіазиду.

3. ТШХ.

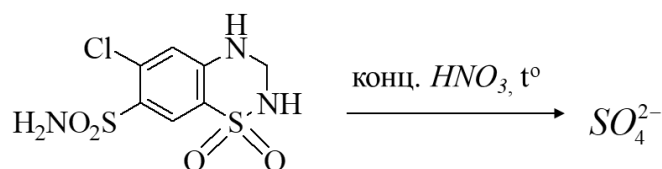
4. Реакція на залишок формальдегіду після кислотного гідролізу субстанції: з натрієвою сіллю хромотропової кислоти за наявності сірчаної кислоти концентрованої утворюється фіолетове забарвлення.



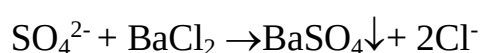
3. Реакція на сульфамідну групу: внаслідок дії кобальту(II) хлориду на лужний розчин субстанції утворюється зеленувато-блакитний осад.

4. У результаті сплавлення з калію гідроксидом виділяється *аміак*, виявлюваний за запахом або посинінням червоного лакмусового папірця.

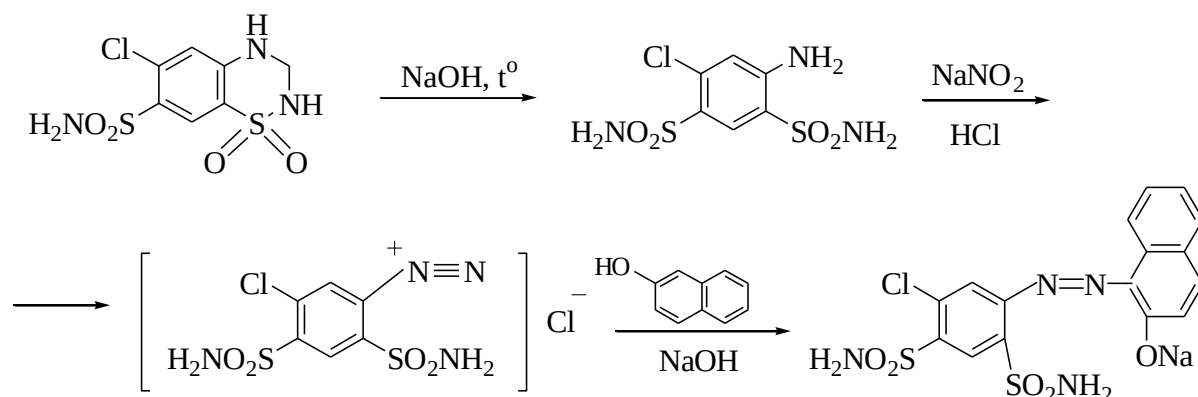
5. Реакція на сульфат-іони після мінералізації під дією кислоти азотної концентрованої:



Унаслідок дії розчину барію хлориду в присутності хлористоводневої кислоти утворюється білий осад:



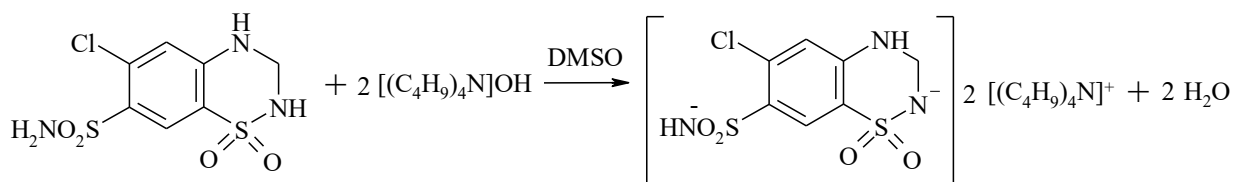
6. Реакція утворення азобарвника після лужного гідролізу. Унаслідок дії розчину натрію нітриту в присутності хлористоводневої кислоти і подальшого додавання лужного розчину β-нафтолу з'являється червоне забарвлення азобарвника:



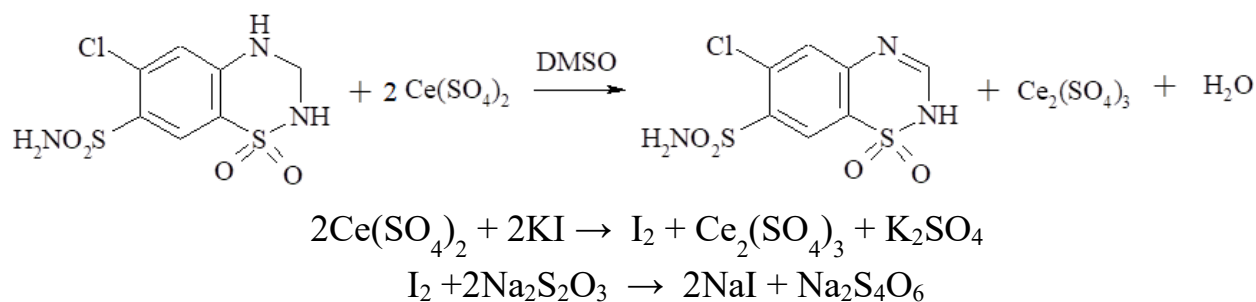
Кількісне визначення:

1. Рідинна хроматографія.

2. Алкаліметрія в середовищі диметилсульфоксиду, пряме титрування. Титрують 0,1 М розчином тетрабутиламонію гідроксиду в пропанолі-2, кінцеву точку титрування фіксують потенціометрично. Паралельно виконують контрольний дослід; $s=1/2$.



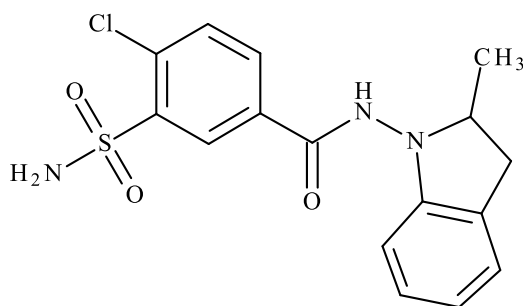
3. Цериметрія, зворотне титрування. Метод заснований на окисненні гідрохлортіазиду до хлортіазиду титрованим розчином церію(IV) сульфату. Надлишок церію(IV) сульфату відтитровують йодометрично. Паралельно виконують контрольний дослід; $s=1/2$.



Застосування. Призначають у разі набрякового синдрому різного генезу, артеріальної гіпертензії. Випускають у таблетках. Використовують також у комбінації з калійзберігальним діуретиком триамтереном («Триампур Композитум»), що дозволяє запобігти гіпокаліємії.

Зберігання. У сухому місці за кімнатної температури, у щільно закритих контейнерах.

Індапамід (Indapamidum)



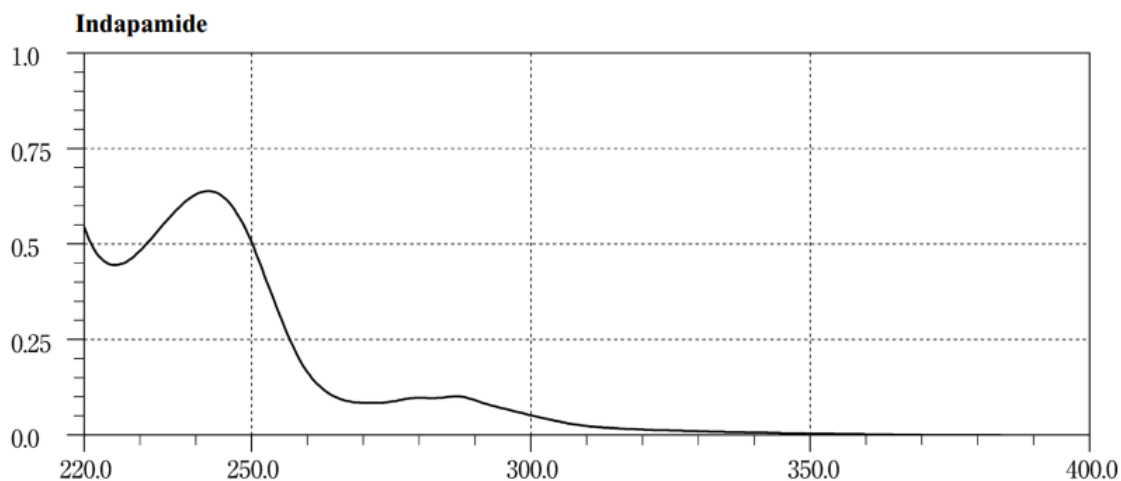
4-Хлор-N-[(2RS)-2-метил-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл]-3-сульфамойлбензамід

Властивості. Білий або майже білий порошок. Практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %).

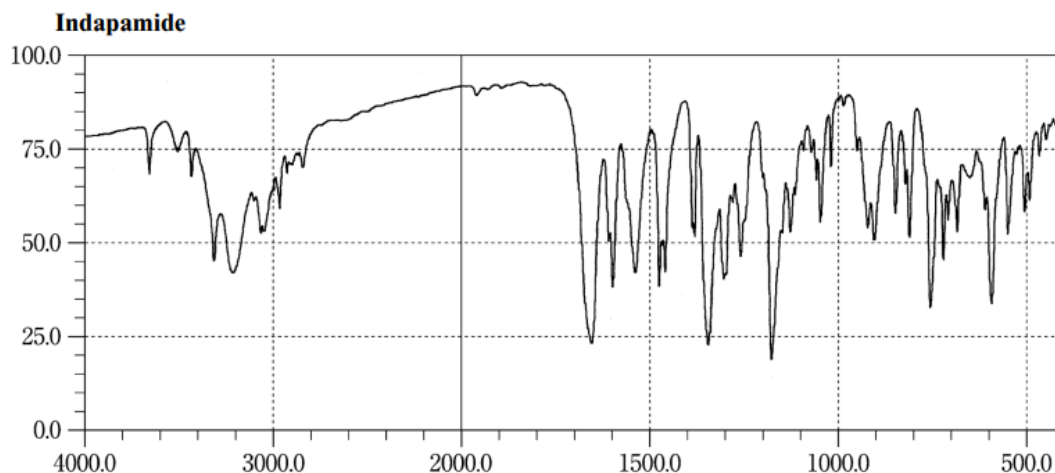
Метаболізм. Препарат рівномірно розподіляється у всіх тканинах організму, зв'язується з білками плазми крові (близько 80 %). Активно метаболізується в печінці шляхом гідроксилювання, дегідрування та епоксидування, через нирки виводиться 60-70 % препарату (із цим тільки 7 % у незміненому вигляді), через кишечник – 16-23 %.

Ідентифікація:

1. УФ-спектрофотометрія:



2. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ індапаміду:



3. ТШХ.

Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

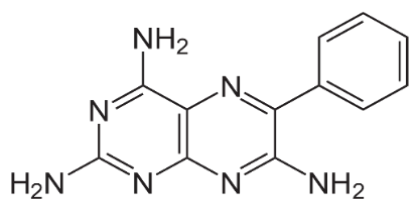
Застосування. Препарат має виражений та пролонгований гіпотензивний ефект. Застосовують у лікуванні артеріальної гіпертензії та набряків унаслідок застійної серцевої недостатності. Випускають у вигляді таблеток.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці за кімнатної температури.

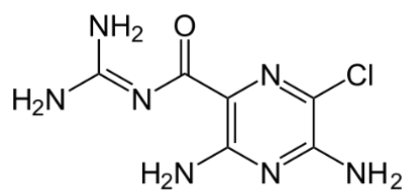
3. КАЛІЙЗБЕРІГАЛЬНІ ДІУРЕТИКИ

За механізмом дії калійзберігальні діуретики класифікують на:

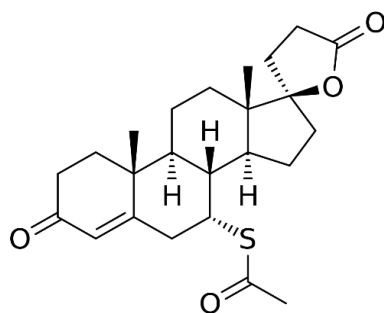
- блокатори епітеліальних натрієвих каналів (тріамтерен, амілорид);
- антагоністи альдостерону (спіронолактон, еплеренон).



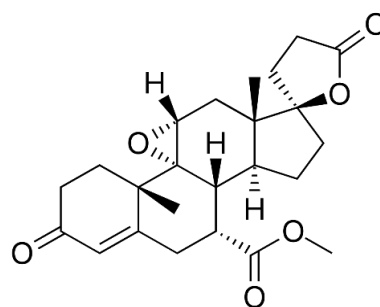
тріамтерен



амілорид



спіронолактон



еплеренон

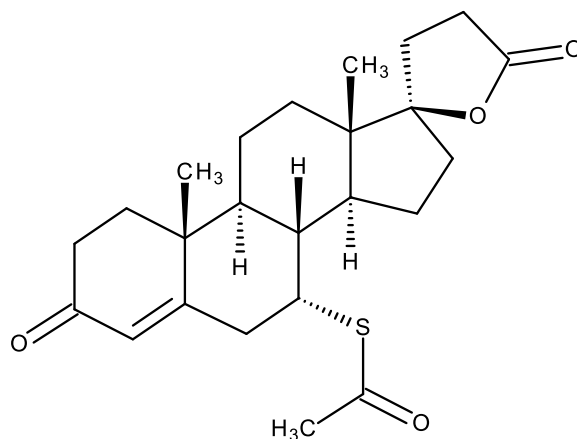
Калійзберігальні препарати посилюють діурез, не викликаючи втрати калію із сечею. Зазвичай їх використовують як допоміжні засоби лікування гіпертензії, цирозу печінки та застійної серцевої недостатності.

Антагоністи альдостерону

Альдостерон – це мінералокортикостероїдний гормон, який сприяє зворотній резорбції Na^+ для потреб організму. За підвищеної секреції альдостерону зворотна резорбція іонів натрію посилюється, що призводить до утворення набряків.

Найефективнішим із синтезованих конкурентних антагоністів альдостерону виявився отриманий 1951 р. спіронолактон (верошпірон). Пізніше було розроблено препарат еплеренон (інспра, запатентований 1983 року) – селективний антагоніст альдостерону. Він не має антианδροгенної, глюкокортикоїдної, естрогенної та прогестеронової активності. Еплеренон спеціально розроблено для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда.

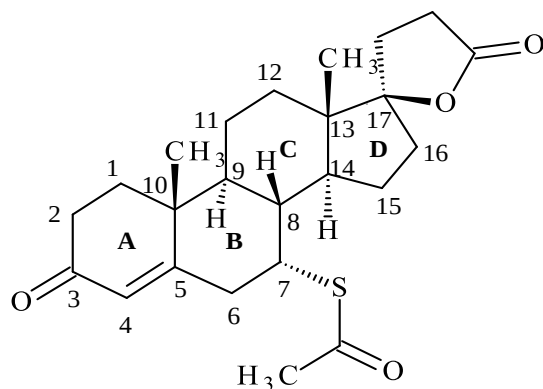
Спіронолактон (Spironolactonum)



S-(2'*R*)-3,5'-Діоксо-3',4'-дигідро-5'Н-спіро[андрост-4-ен-17,2'-фуран]-7α-іл] етантіоат

Препарат посилює виведення іонів Na^+ з організму, меншою мірою Cl^- , із цим не посилюючи виведення K^+ , H^+ і сечовини. Ефективний як за ацидозу, так і за алкалозу.

Зв'язок «структура – активність» у ряду антагоністів альдостерону:



✓ основні фармакофори – 5-членне спіролактонне кільце в 17 положенні стерану і 3-кето-4- α,β -ненасичений еноновий фрагмент кільця А. Діастереомер з протилежною конфігурацією в 17 положенні не активний. Заміна лактонного кільця в 17 положенні на лактамне призводить до зниження ефекту;

✓ 19-норметил похідні більш активні;

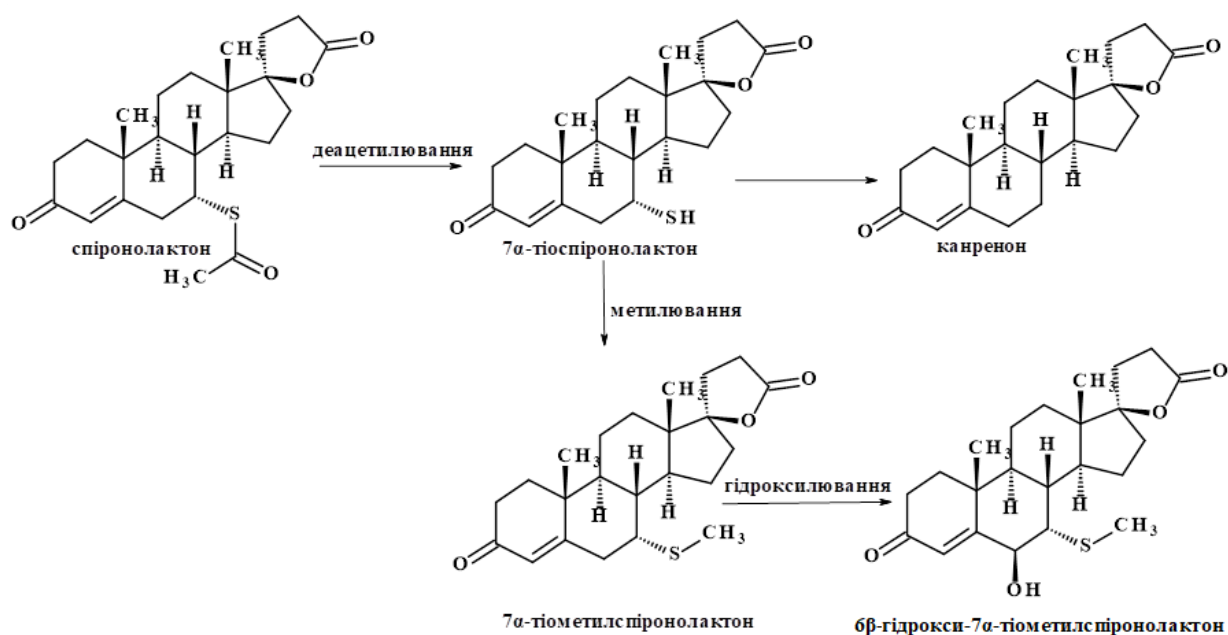
✓ 7-тіоацетильна група повинна мати саме α -конфігурацію, тому що активність β -ізомерів менша на 90 %;

✓ 7-тіоацетильна група може бути заміщена на 7-карбалкокси-групу зі збереженням активності (у препараті еплеренон);

✓ введення метильних замісників у 2, 4, 6, 7 та 16 положення стерану, кето-групи або гідроксильної групи в 11 положення, фтору в 9 положення не підвищує фармакологічну активність.

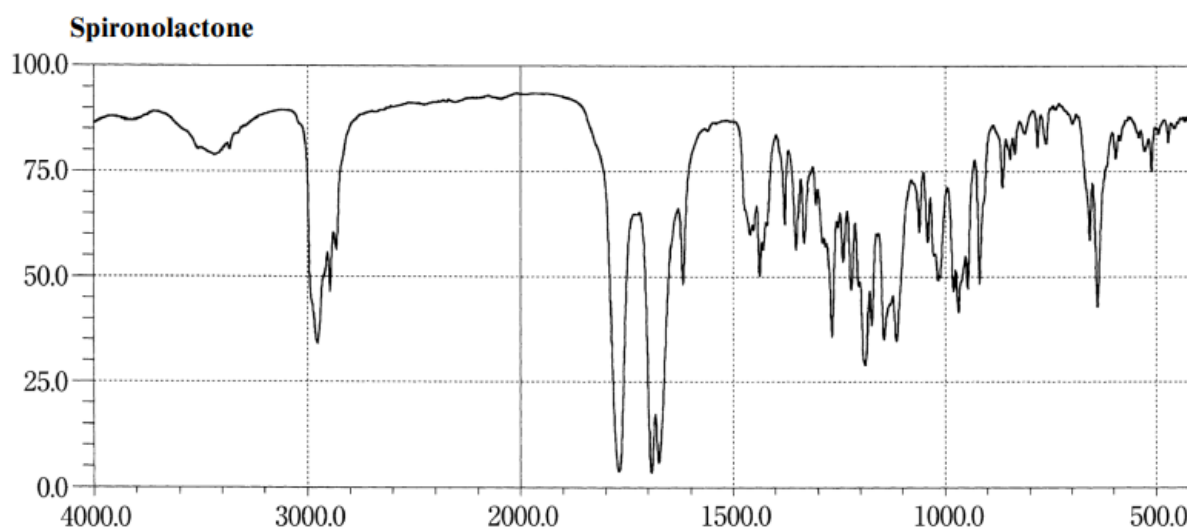
Властивості. Білий або жовтувато-білий порошок, виявляє поліморфізм. Практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %).

Метаболізм. Спіронолактон швидко всмоктується в ШКТ; близько 90 % спіронолактону зв'язується з білками плазми крові. Біодоступність становить 92-99 % і підвищується за одночасного вживання з їжею, розподіляється в печінці, нирках, надниркових залозах і статевих залозах. Спіронолактон швидко метаболізується в печінці. Основними фармакологічно активними метаболітами є 7- α -тіоспіронолактон, 7- α -тіо-метилспіронолактон і канренон. Антиальдостеронову дію визначає канренон, що становить близько 50 % від усіх метаболітів спіронолактону.



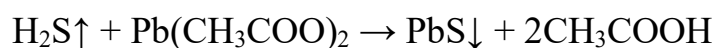
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ спіронолактону:



2. ТШХ.

3. За струшування субстанції з кислотою сірчаною з'являється оранжеве забарвлення з жовто-зеленою флуоресценцією. За нагрівання розчин стає темно-червоним і виділяється сульфід водню, який викликає почорніння паперу, змоченого розчином свинцю ацетату. Після розведення водою утворюється зеленувато-жовтий розчин з опалесценцією або осадом.



Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

Застосування. Діуретичний засіб для лікування набряків, комплексної терапії гіпертензії, а також гіперальдостеронізму. Випускають у таблетках і капсулах.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

4. ОСМОТИЧНІ ДІУРЕТИКИ

Осмотичні діуретики не діють безпосередньо на нирки. Після введення в організм у гіпертонічній концентрації спостерігають збільшення осмотичного тиску кров'яної плазми. Це своєю чергою призводить до переходу води із тканин у кров. У результаті цього процесу в нирках збільшується осмотичний тиск на фільтрат гломерул, що перешкоджає зворотній реабсорбції Na^+ та води в ниркові канальці.

До осмотичних діуретиків належать деякі малотоксичні солі (KNO_3 , KCl , CH_3COOK та ін.), а також ціла низка органічних малодисоційованих речовин (маніт, сорбіт, сечовина).

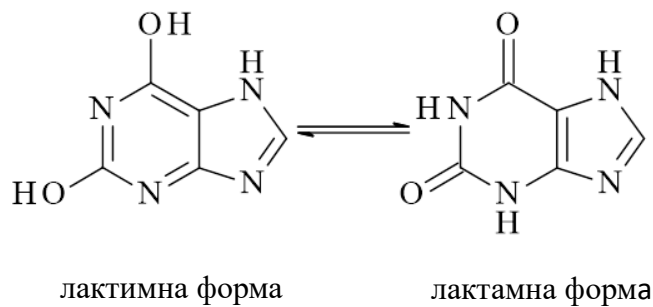
5. ДІУРЕТИКИ РІЗНИХ ГРУП

Крім названих вище груп діуретичних засобів, сечогінний ефект виявляють також похідні ксантину, кислотоутворювальні засоби та препарати рослинного походження (плоди журавлини, листя брусниці, мучниці, трава хвоща польового тощо).

Похідні ксантину

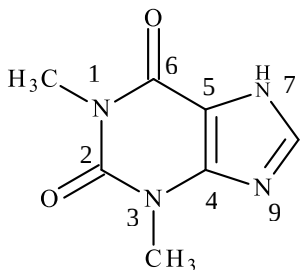
Ксантин – пуринова основа, що виявляється у всіх тканинах організму, бо є проміжним продуктом розпаду пуринових основ.

Для ксантину характерна лактим-лактамна таутомерія, і у водних розчинах він існує в таутомерній рівновазі з дигідроксиформою (2,6-дигідроксипурином) з переважанням діоксоформи.

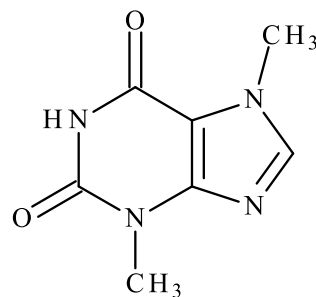


До цієї групи діуретичних засобів належать пуринові алкалоїди, препарати теофіліну, теоброміну та теофіліну-етилендіаміну.

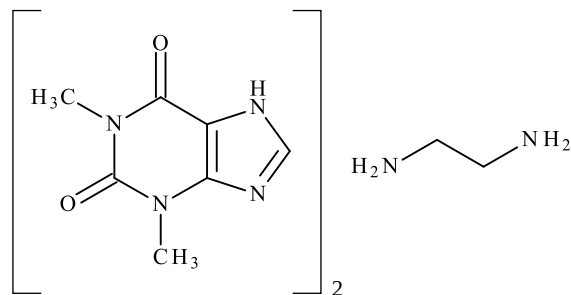
Теофілін
1,3-Диметилксантин



Теобромін
3,7-Диметилксантин



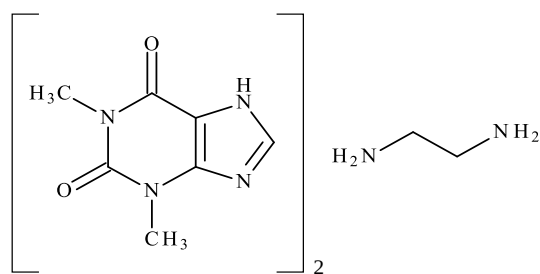
Теофілін-етилендіамін



Джерела природних алкалоїдів теофіліну й теоброміну – це листя чаю, боби какао, зерна кави. Нині їх одержують синтетичним шляхом із сечової кислоти.

Ефекти похідних ксантину реалізуються за рахунок блокади пуринових (аденозинових) рецепторів. Вони чинять судинорозширювальну дію переважно на ниркові артерії і тим самим перешкоджають зворотному всмоктуванню води. Щоб посилити діуретичний ефект, їх комбінують із діуретиками інших груп. Теобромін і теофілін також застосовують як спазмолітичні (судинорозширювальні, бронходилатувальні) засоби.

Теофілін-етилендіамін безводний (Theophyllinum ethylenediaminum anhydricum)

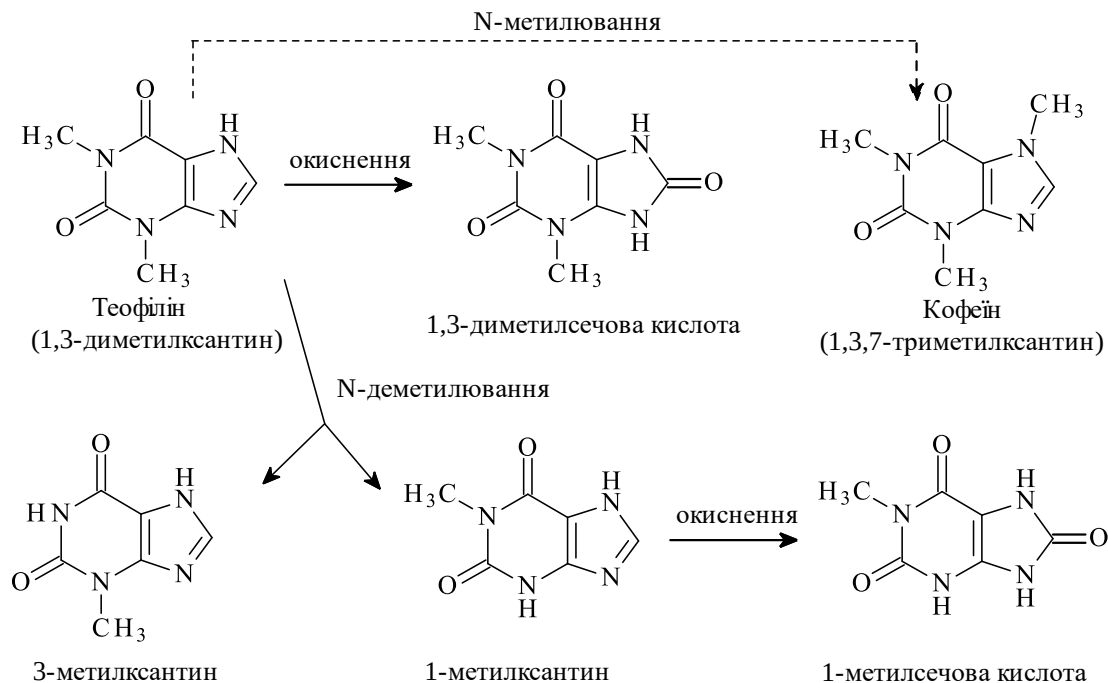


Вміст:

- теофіліну не менше 84,0 % і не більше 87,4 % у перерахунку на безводну речовину;
- етилендіаміну не менше 13,5 % і не більше 15,0 % у перерахунку на безводну речовину.

Властивості. Порошок білого або жовтого кольору, іноді гранули. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді (розчин каламутніє через поглинання діоксиду вуглецю), практично не розчинний в етанолі (96 %).

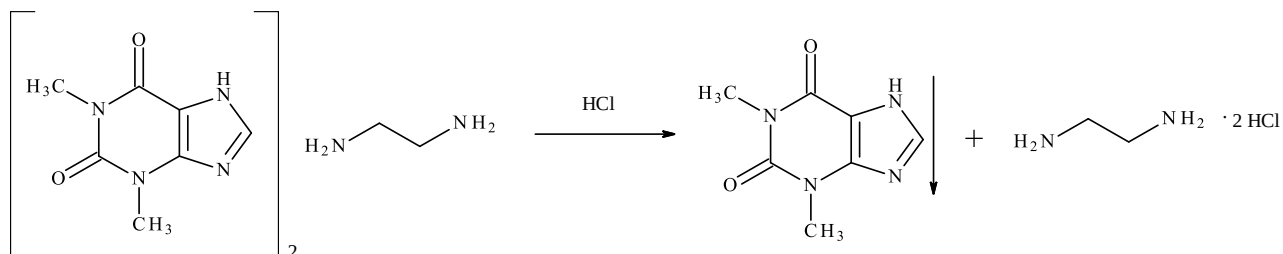
Метаболізм. Теофілін метаболізується в печінці на 90 % за участю кількох ізоферментів цитохрому P450.



Основні шляхи метаболізму – гідроксильовання з утворенням 1,3-диметилсечової кислоти (60-80 %), N-деметилювання з утворенням 1-метилксантину (8-24 %) та 3-метилксантину (5-15 %); активний метаболіт, має 1/10 активності теофіліну. 1-Метилксантин піддається подальшому окисненню до 1-метилсечової кислоти.

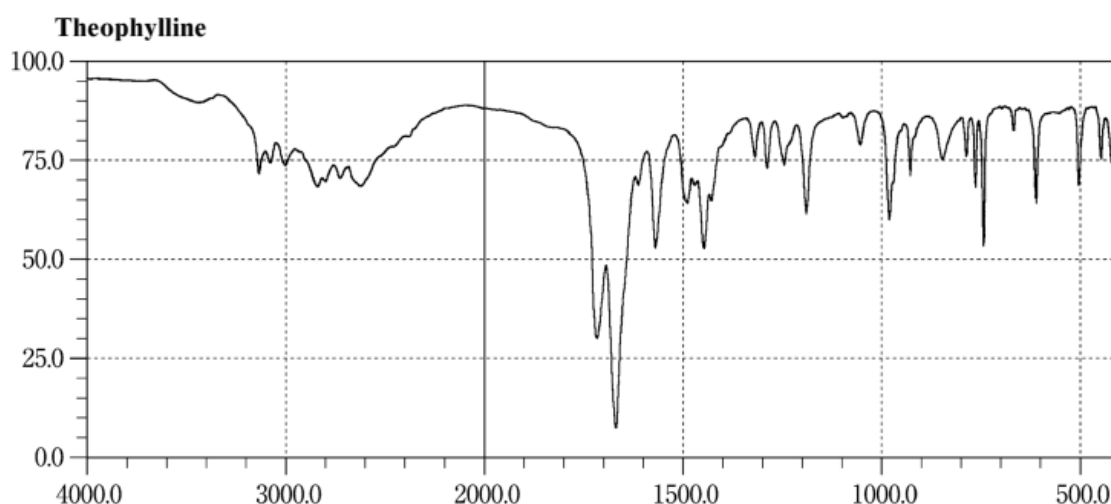
Незначна кількість (6 %) теофіліну піддається N-метилуванню з утворенням кофеїну (1,3,7-триметилксантину). Метаболіти виводяться переважно із сечею.

Ідентифікація. Перед проведенням випробувань розділяють обидва компоненти солі дією хлористоводневої кислоти: теофілін випадає в осад, а етилендіаміну гідрохлорид міститься в розчині.

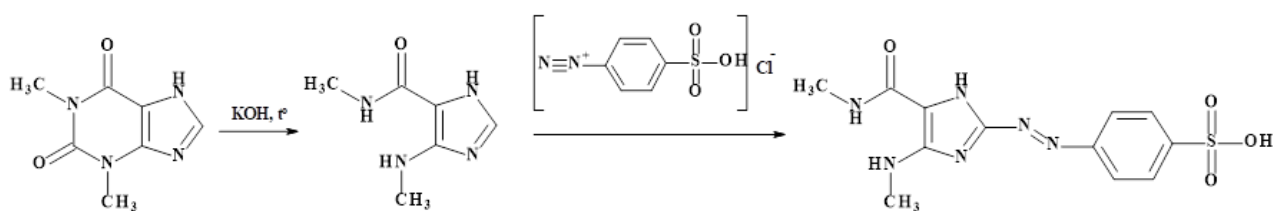


Теофілін

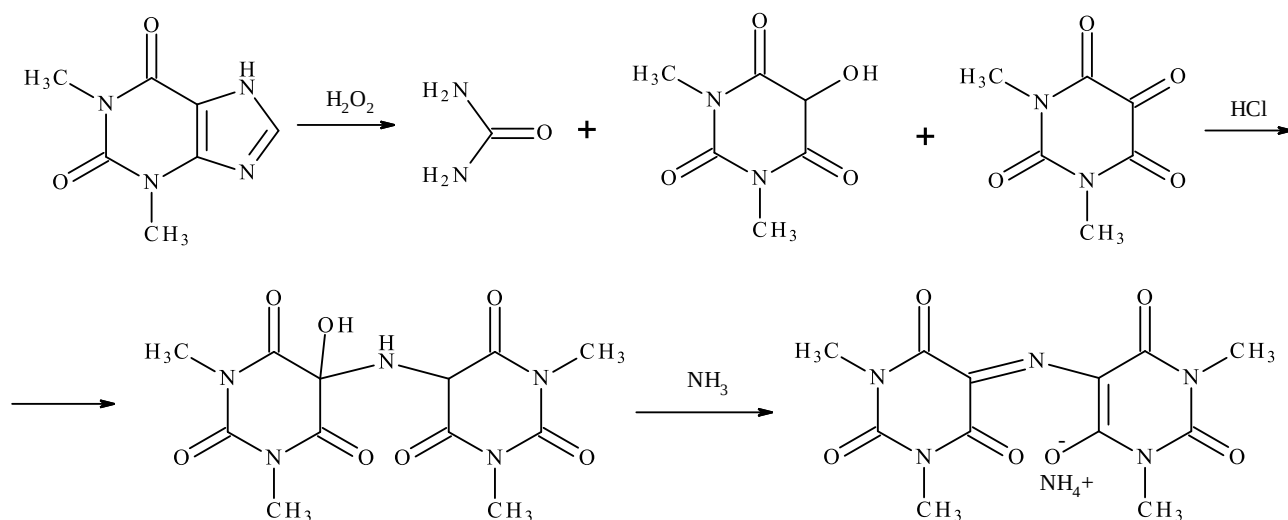
1. Визначення Тпл, ІЧ-спектроскопія:



2. *Теофілідинова проба.* Після лужного гідролізу за нагрівання з розчином калію гідроксиду утворюється теофілідін. За подальшого додавання розчину діазотованої сульфанілової кислоти (солі діазонію) утворюється азобарвник червоного кольору.

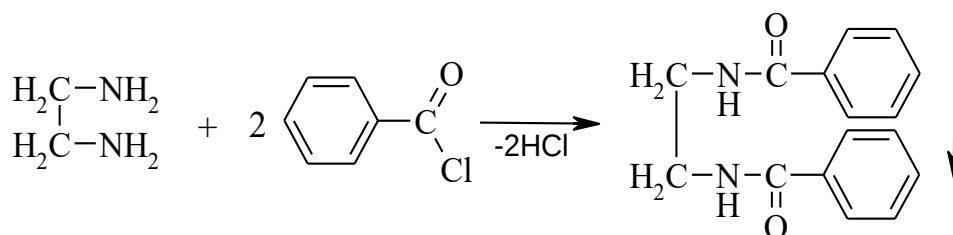


3. Реакція на ксантини (мурексидна проба). Субстанцію у порцеляновій чашці окиснюють концентрованим розчином перексиду водню, хлористоводневою кислотою розведеною і випарюють на водяній бані до отримання сухого червоно-жовтого залишку. У результаті змочування залишку аміаком утворюється пурпурово-червоне забарвлення (мурексид).

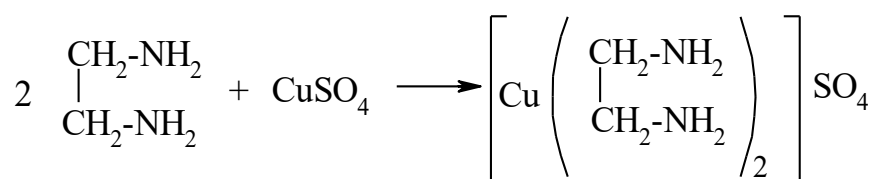


Етилендіамін

1. Реакція ацилювання бензоїлхлоридом у присутності розчину натрію гідроксиду; ацильований продукт ідентифікують за температурою плавлення.

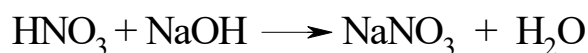
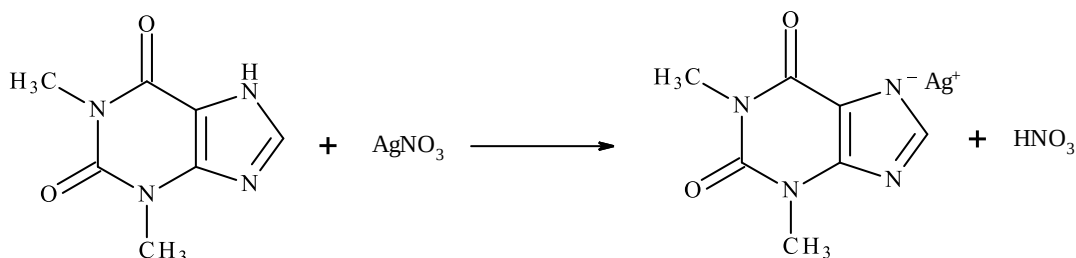


2. Реакція з розчином міді(II) сульфату: утворення комплексної солі, забарвленої у фіолетовий колір.



Кількісне визначення.

Теофілін. Алкаліметрія, титрування за замісником (після висушування субстанції до зникнення запаху амінів). Титрантом є 0,1 М розчин натрію гідроксиду, індикатором – розчин бромтимоловий синій; $s=1$.



Етилендіамін. Ацидиметрія, пряме титрування 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти, індикатор – розчин бромкрезолового зеленого; $s=1/2$.

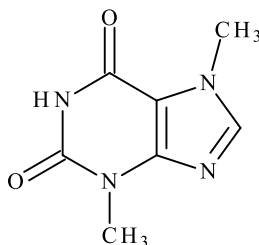


В екстемпоральних лікарських формах субстанцію найчастіше визначають кількісно за етилендіаміном з урахуванням його нормативного відсоткового вмісту (13,5-15 %).

Застосування. Препарат застосовують як бронхолітичний, спазмолітичний та діуретичний засіб. Призначають у разі бронхіальної астми, хронічного обструктивного бронхіту, емфіземи легень, легеневої гіпертензії, синдрому центрального нічного апное. Випускають у таблетках та розчинах для ін'єкцій.

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

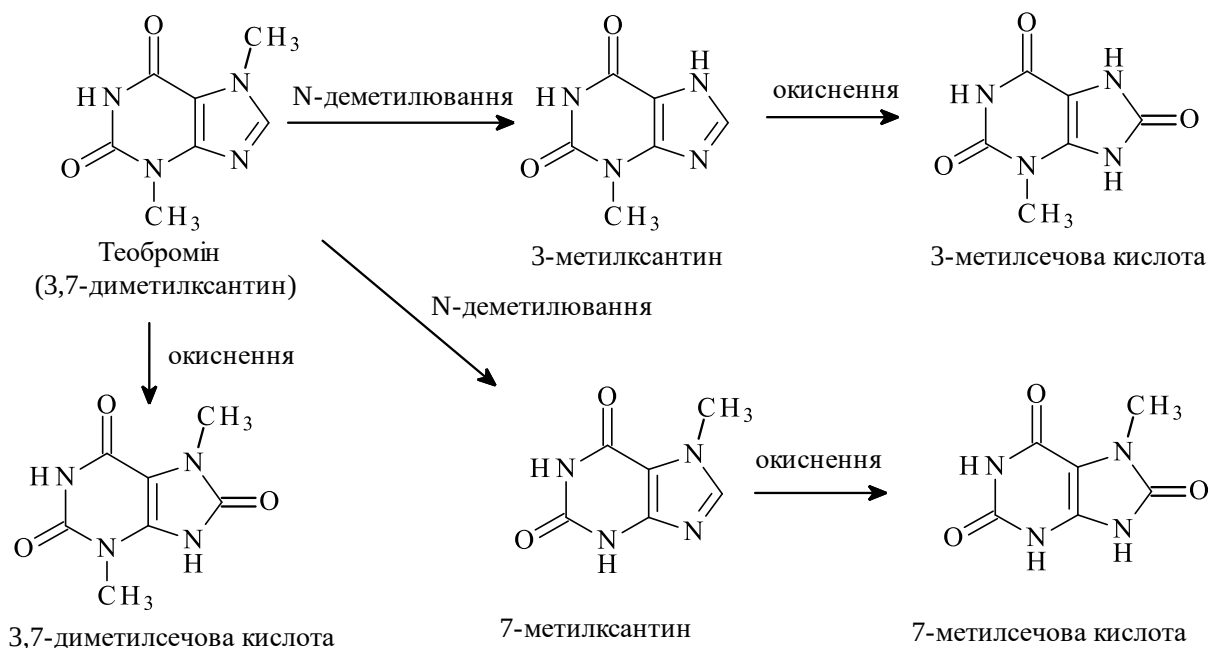
Теобромін (Theobrominum)



3,7-Диметил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

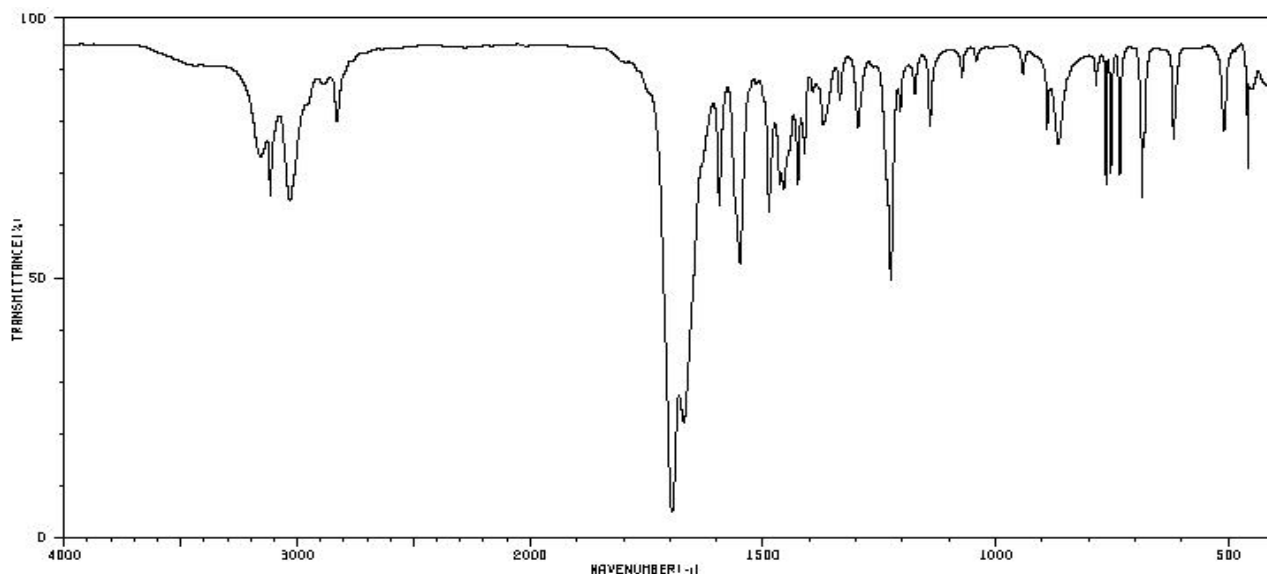
Властивості. Білий кристалічний порошок, гіркого смаку. Дуже мало розчинний у воді, мало розчинний у гарячій воді, дуже мало розчинний в етанолі (96 %), легко розчинний у розведених кислотах і лугах.

Метаболізм. Теобромін добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. В організмі він піддається метаболізму шляхом N-деметилювання та окиснення подібно до теофіліну.

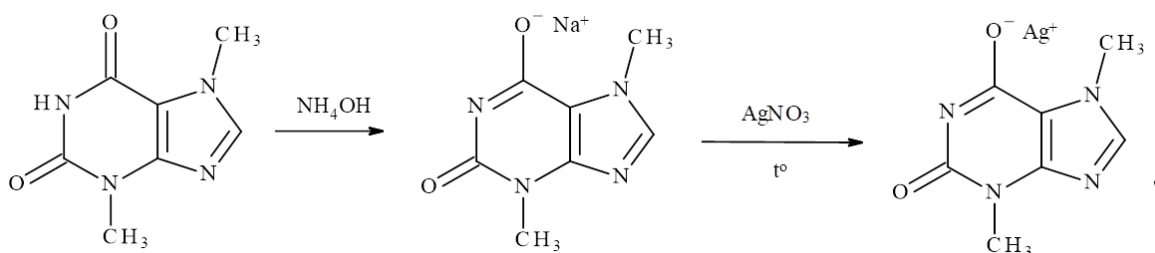


Ідентифікація:

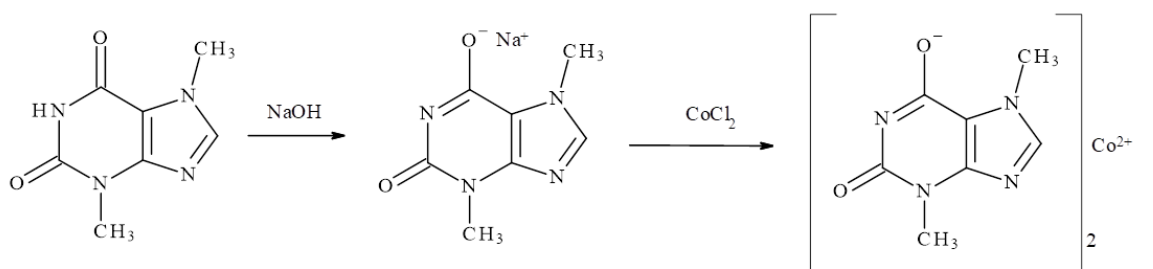
1. ІЧ-спектроскопія: відповідність спектру ФСЗ теоброміну:



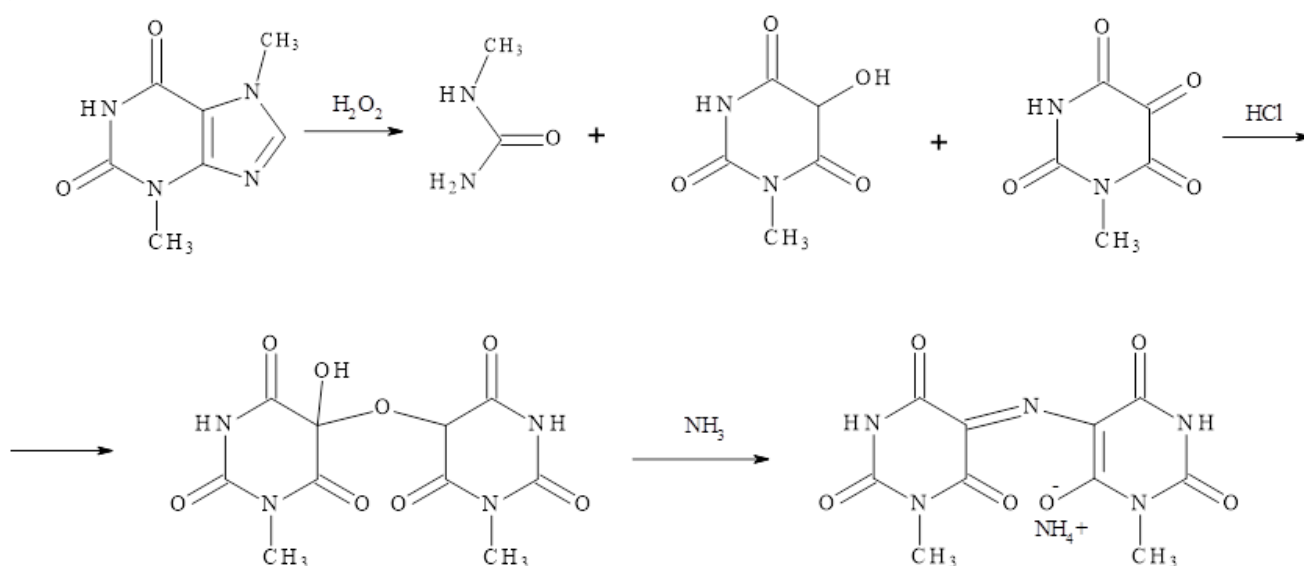
2. Реакція утворення срібної солі теоброміну. Субстанцію розчиняють у розчині аміаку та додають розчин срібла нітрату. Розчин залишається прозорим, а після кип'ятіння утворюється білий кристалічний осад.



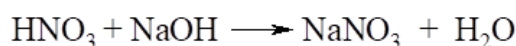
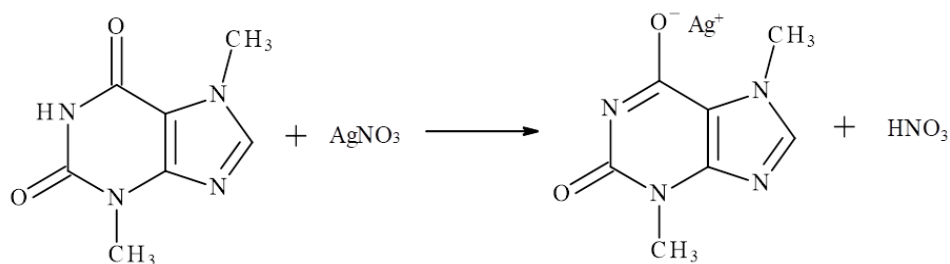
3. Реакція з розчином кобальту(II) хлориду: з'являється інтенсивне фіолетове забарвлення і утворюється осад сіро-блакитного кольору.



4. Реакція на ксантини (мурексидна проба). Субстанцію в порцеляновій чашці окиснюють концентрованим розчином водню пероксиду, додають розведену кислоту хлористоводневу та випаровують на водяній бані до одержання сухого жовтувато-червоного залишку. Після змочування залишку аміаком колір змінюється на червоно-фіолетовий (мурексид).



Кількісне визначення. Алкаліметрія, титрування за замісником, титрант – 0,1 М розчин натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн; s=1.

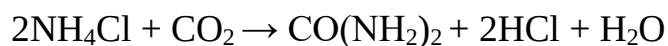


Застосування. Чинить стимулювальний вплив на серцеву діяльність, розширює коронарні судини та бронхи, посилює діурез. Призначають у разі бронхообструктивного синдрому, спазмів судин головного мозку, набряків унаслідок серцевої та ниркової недостатності. Випускають у таблетках.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Кислотоутворювальні діуретики

Як і осмотичні діуретики, кислотоутворювальні препарати діють екстраренально, тобто опосередковано впливають на нирки. Ефект кислотоутворювальних діуретиків, як-от амонію хлорид, кальцію хлорид та ін., пов'язаний з перетворенням їх катіонів (іон амонію в печінці перетворюється на сечовину, іон кальцію осаджується в кишечнику у формі фосфату або карбонату), із цим іони хлору в крові екскретуються нирками разом з катіонами натрію. Наприклад, амонію хлорид легко всмоктується в шлунково-кишковому тракті, у печінці іон NH_4^+ метаболізується з утворенням сечовини (неелектроліт):



Хлорид-іон реагує з NaHCO_3 крові, у результаті утворений NaCl виділяється нирками з відповідною кількістю води. У результаті виділення вільної вуглекислоти H_2CO_3 кислотність крові підвищується. Тому цей засіб можна використовувати для корекції метаболічного алкалозу.

Як і осмотичні діуретики, кислотоутворювальні препарати нині не мають широкого застосування.

КАРДІОТОНІЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ ЗГОРТАННЯ КРОВІ. ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості кардіотонічних фармацевтичних препаратів, фармацевтичних препаратів, що впливають на систему згортання крові, та гіполіпідемічних препаратів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання.

ПЛАН:

1. Загальна характеристика та класифікація кардіотонічних фармацевтичних препаратів.
2. Серцеві глікозиди (дигоксин, строфантин-G (уабаїн), корглікон).
3. Засоби, що впливають на систему згортання крові (кислота амінокапронова, менадіон натрій бісульфіт, кальцію хлорид, пентоксифілін).
4. Гіполіпідемічні фармацевтичні препарати (симвастатин, аторвастатин кальцію, розувастатин).

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛАСИФІКАЦІЯ КАРДІОТОНІЧНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Лікарські препарати кардіотонічної дії підвищують тонус та скорочувальну функцію міокарда, що призводить до усунення симптомів серцевої недостатності. Традиційно з-поміж кардіотонічних засобів виокремлюють дві групи:

- 1) прямої дії:
 - серцеві глікозиди (кардіотонічні засоби глікозидної структури);
 - кардіотонічні засоби неглікозидної структури;

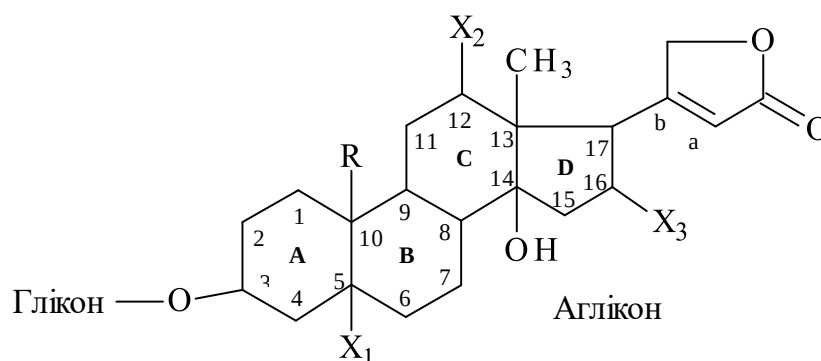
2) непрямой дії (судинорозширювальні засоби):

- інгібітори АПФ;
- діуретики.

Серед кардіотонічних засобів важливе значення мають серцеві глікозиди.

2. СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ

Серцеві глікозиди – велика група природних глікозидів, похідних циклопентанпергідрофенантрону, які вибірково діють на серцевий м'яз. Це природні речовини, переважно рослинного походження, молекула яких складається із залишку цукру (*глікон*), поєднаного через атом Оксигену, Сульфуру або Нітрогену із замісником органічного походження, що не є цукром (*аглікон або генін*).



Аглікони (геніни) серцевих глікозидів мають стероїдну структуру, тобто є похідними циклопентанпергідрофенантрону. На відміну від інших сполук цього класу, вони мають специфічну просторову орієнтацію молекули. Кільця A/B можуть мати як *цис*-, так і *транс*-положення; кільце B/C завжди займає *транс*-положення. Кільця C/D, на відміну від інших природних стероїдів, займають завжди *цис*-положення.

За хімічною будовою аглікони можна розділити на дві групи, що відрізняються структурою приєднаного в положенні C₁₇ лактонного циклу, а саме:

- 1) *карденоліди* в положенні 17 лактонного циклу містять п'ятичленне лактонне кільце з одним подвійним зв'язком;
- 2) *буфадієноліди* – шестичленне лактонне кільце з двома подвійними зв'язками.



Буфадієноліди

1) група дигіталісу (у положенні C₁₀ є CH₃-група);

До першої групи належать глікозиди наперстянки пурпурової і шерстистої, олеандра, обвійника грецького та ін. До групи строфанту належать глікозиди строфанту, конвалії, горицвіту весняного, жовтушника та ін.

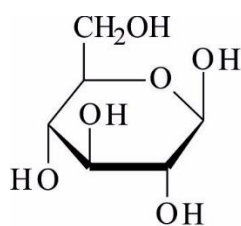
У медицині найчастіше використовують глікозиди, отримані з різних видів наперстянки (*дигітоксин*, *дигоксин*, *лантозид С*), строфанту (*строфантин К*, *строфантин G*) та конвалії (*корглікон*).

Chemical structure of a steroid derivative, showing numbered carbons (1-17), functional groups (OH, O, O=), and substituents (X₁-X₅, R, CH₃). The structure is labeled with "Цукри" (Sugars) and "O" at the C3 position. The rings are labeled A, B, C, and D. The side chain at C13 is a furanone ring with carbons 'a' and 'b'.

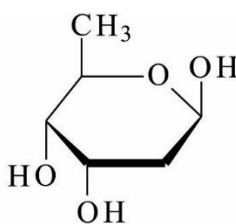
39

Глікозид	Аглікон	R	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅
Олеандрин	Олеандригенін	-CH ₃	-	-	-	-	-OCOCH ₃
Строфантин-К	Строфантидин	$-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{N}$	-	-OH	-	-	-
Корглікон (конваллятоксин, конваллязид)	Строфантидин	$-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{N}$	-	-OH	-	-	-
Строфантин-Г (Уабайн)	Уабагенін	-CH ₂ OH	-OH	-OH	-OH	-	-

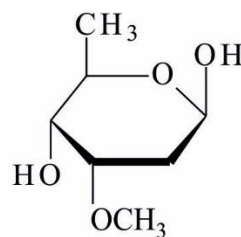
У гліконах серцевих глікозидів найчастіше представлені такі цукри: D-глюкоза, D-дигітоксоза, L-арабіноза, L-рамноза, L-олеандроза, D-цимароза тощо. Цукри, що входять до складу серцевих глікозидів, за винятком глюкози та рамнози, специфічні для цієї групи речовин і становлять собою 6-дезоксигексози (L-рамноза), 2,6-дезоксигексози (D-дигітоксоза) або їх 3-О-метилкові етери (D-цимароза, L-олеандроза).



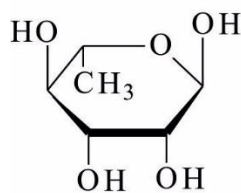
D-глюкоза



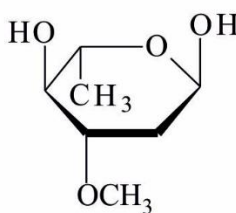
D-дигітоксоза



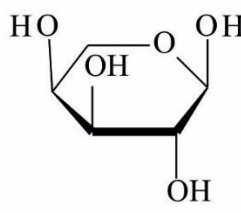
D-цимароза



L-рамноза



L-олеандроза



L-арабіноза

Вуглеводний компонент приєднаний до гідроксилу у C₃ стероїдній частині молекули. Відомі глікозиди з одним (монозиди), двома (біозиди), трьома (триозиди), чотирма (тетразиди) і п'ятьма (пентазиди) вуглеводними залишками. Характерною особливістю цих речовин є лінійна будова вуглеводного ланцюга. Цукри розміщені в певній послідовності: з агліконами зв'язані найчастіше дезоксицукри, до яких приєднані кінцеві одна чи кілька молекул D-глюкози. У більшості випадків вуглеводні замісники з'єднані між собою 1→4 зв'язком, однак між специфічними цукрами і D-глюкозильними радикалами трапляються 1→2 і 1→6 зв'язки між молекулами глюкози.

Скоротливі властивості міокарда залежать від концентрації іонів Ca^{2+} у кардіоміоцитах (клітинах міокарда). Серцеві глікозиди інгібують фермент Na^+/K^+ -АТФазу, внаслідок чого в кардіоміоцитах підвищується концентрація іонів Na^+ та їх обмін на іони Ca^{2+} . Підвищення вмісту іонів Ca^{2+} у клітинах міокарда викликає посилення скорочення серцевого м'яза. Крім того, серцеві глікозиди забезпечують транспорт іонів Ca^{2+} у кардіоміоцитах за рахунок утворення з ними хелатних комплексів у міжклітинному середовищі. У результаті нормалізації кровообігу у великому колі кровообігу та нирках серцеві глікозиди виявляють також діуретичну дію.

Носіями специфічної кардіотонічної активності серцевих глікозидів є аглікони. Водночас наявність вуглеводної частини значною мірою визначає силу біологічної активності в молекулах глікозидів. Карденолід-аглікони в 2-4 рази менш активні проти глікозидів, їхня дія більш короткочасна, вони майже не знаходять застосування в медицині. Що ж до буфадієнолідів, то для них спостерігають зворотну закономірність: аглікони дещо активніші проти глікозидів. Не надаючи власне кардіотонічної дії, вуглеводні компоненти в молекулах глікозидів значною мірою визначають силу їхньої біологічної дії, впливаючи на біодоступність, проникність крізь мембрани клітин, міцність зв'язування з рецепторами, швидкість елімінування з організму.

Зв'язок «структура – активність». Унаслідок систематичного вивчення впливу структурних змін в агліконі на активність серцевих глікозидів було виявлено певні закономірності. Так, для вияву кардіотонічної активності обов'язковою є наявність стероїдної структури, у якій кільця C/D мають *цис*-розташування. Таке ж значення мають деякі функціональні групи, а саме, ненасичене лактонне кільце при C_{17} і гідроксильні групи в положеннях C_3 і C_{14} , а також замісник у положенні C_{10} . Важливо, що природні біологічно активні карденоліди побудовані так, що лактонне кільце при C_{17} , метильна група при C_{13} і ОН-група при C_{14} перебувають у *цис*-положенні.

Властивості. Серцеві глікозиди – це безбарвні або білі кристалічні речовини, без запаху, гіркі на смак, не розчинні або мало розчинні у воді, розчинні в етанолі (96 %). Розчинність в інших органічних розчинниках відрізняється в окремих глікозидів. Серцеві глікозиди – оптично активні сполуки. Фармакокінетика серцевих глікозидів великою мірою залежить від полярності їхніх молекул. За цією ознакою серцеві глікозиди бувають полярні та неполярні.

Полярні (гідрофільні) глікозиди, основним представником яких є строфантин, погано розчиняються в ліпідах і погано всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, тому їх застосовують парентерально. Вони виводяться значною мірою із сечею, тому в разі порушення функції виділення нирок їх дозу треба зменшити, щоб уникнути кумуляції.

Неполярні (ліпофільні) глікозиди, основним представником яких є дигітоксин, легко розчиняються в ліпідах і добре всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту. Значна кількість неполярного глікозиду надходить у печінку та виділяється з жовчю, потім реабсорбується в ШКТ. Неполярні глікозиди мало виводяться з сечею, порушення видільної функції нирок істотно не впливає на їх екскрецію. Через те що глікозиди цієї групи добре всмоктуються і не руйнуються в шлунково-кишковому тракті, вони досить ефективні за вживання внутрішньо.

У плазмі крові серцеві глікозиди утворюють комплекси з альбумінами. Зі зменшенням полярності серцевих глікозидів їх зв'язок з білками стає міцнішим. Неполярні серцеві глікозиди утворюють комплекси з білком на 97 %, відносно полярні – на 10-30 %, полярні практично не утворюють комплексів з білками.

В організмі людини серцеві глікозиди розподіляються відносно рівномірно, незначно переважає концентрація в тканинах надниркових залоз, підшлункової залози, стінки кишок, печінки, нирок. У серці виявлено близько 1 % серцевих глікозидів.

Серцеві глікозиди виводяться з сечею (шляхом фільтрації та секреції) у вигляді неактивних або малоактивних метаболітів (дигітоксин) або в незміненому вигляді (строфантин).

За фармакокінетичними властивостями виокремлюють 3 групи серцевих глікозидів:

- 1) швидкої, відносно нетривалої дії і низької здатності до кумуляції (строфантин, корглікон);
- 2) середньої швидкості настання і тривалості ефекту, помірної здатності до кумуляції (дигоксин, целанід, адонізид, метилазид);
- 3) з повільним розвитком ефекту, тривалою дією та виразною здатністю до кумуляції (дигітоксин, ацетилдигітоксин).

Метаболізм. Залежно від хімічної будови молекули серцевого глікозиду його біотрансформація може відбуватися за такими напрямками:

1. *Гідроліз.* Внаслідок ферментативного гідролізу відбувається руйнування глікозидного зв'язку із відщепленням залишків цукрів.

Гідролітичні перетворення ацильованих глікозидів проходять через стадію деацетилювання; насамперед деацетилюванню в організмі піддаються глікозиди, що містять ацильні групи вуглеводної частини. Водночас ацильні групи в агліконовій частині при атомі C₁₆ порівняно стійкі до гідролізу, що пояснюють стеричними перешкодами.

2. *Гідроксилування*. Реакції гідроксилування серцевих глікозидів зазвичай протікають за положеннями C₁₂ і C₁₆.

3. *Відновлення*. Карденоліди і буфадієноліди, що містять альдегідну групу в положенні C₁₀, метаболізуються з утворенням гідроксипохідних.

4. *Кон'югація*. Реакції кон'югації серцевих глікозидів призводять до утворення глюкуронідів та сульфатів.

Полярні глікозиди внаслідок швидкого виведення піддаються значно меншим змінам, виводяться з організму швидко, іноді практично в незміненому вигляді.

Ідентифікація. Нині для ідентифікації серцевих глікозидів використовують інструментальні та хімічні методи.

Спектральні методи, широко застосовувані в аналізі серцевих глікозидів, охоплюють УФ-спектрофотометрію, ІЧ-спекроскопію, ПМР-спектроскопію та мас-спектрометрію.

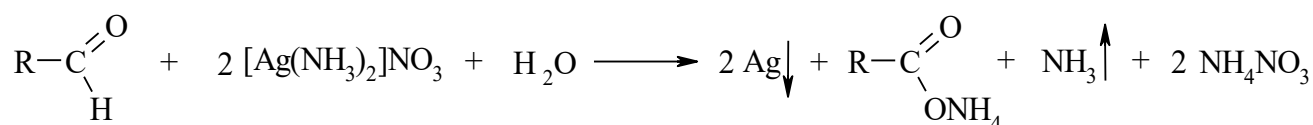
Хімічні реакції серцевих глікозидів можна розділити на три групи:

- 1) реакції на цукровий компонент;
- 2) реакції на стероїдне ядро;
- 3) реакції на ненасичене п'ятичленне лактонне кільце при C₁₇.

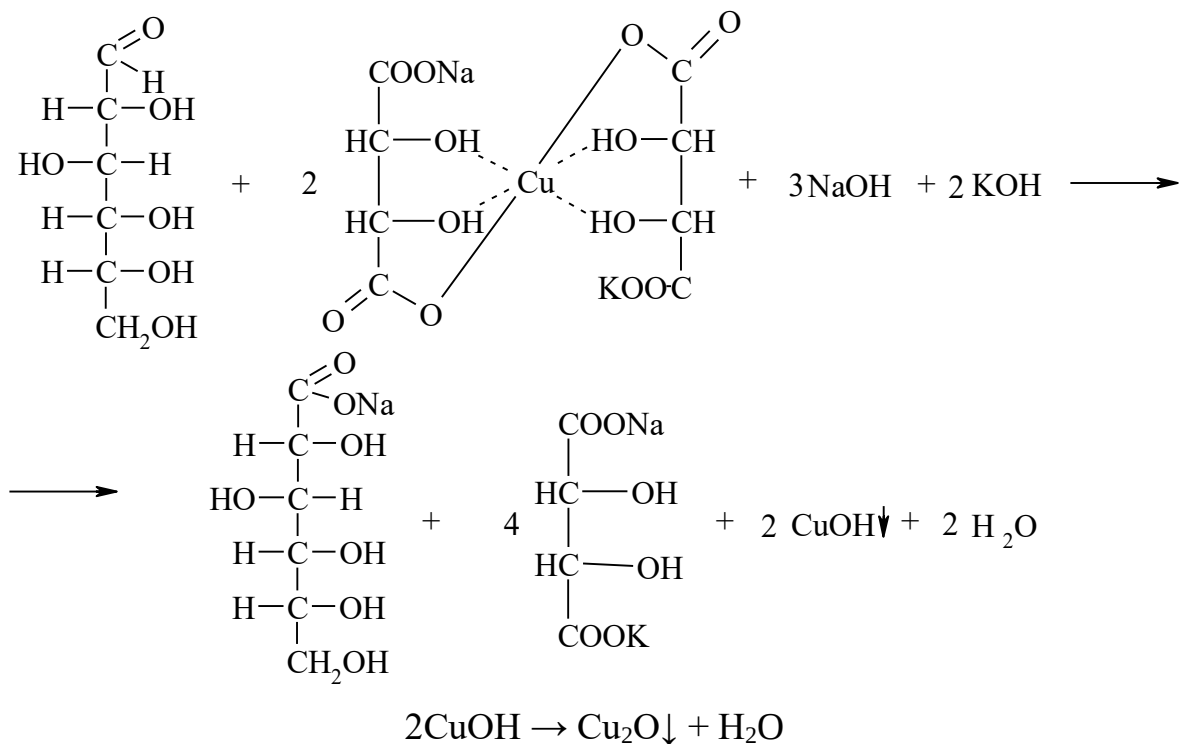
1. Реакції на цукровий компонент.

Реакції окиснення. Для ідентифікації серцевих глікозидів після кислотного гідролізу можна використати реакції, засновані на відновлювальних властивостях цукру, наприклад, з мідно-тартратним реактивом, реакцію утворення «срібного дзеркала» тощо.

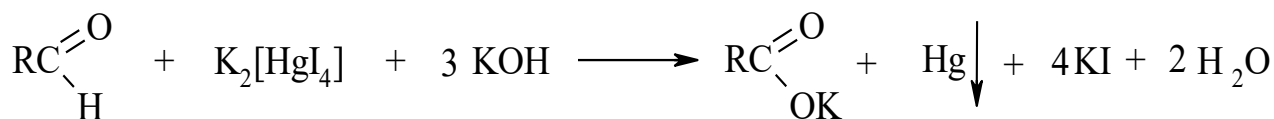
а) реакція з аміачним розчином аргентуму нітрату (реактивом Толленса) – реакція «срібного дзеркала»: утворюється наліт металевого срібла на стінках пробірки або сірий осад:



б) реакція з мідно-тартратним реактивом (реактивом Фелінга): за нагрівання утворюється червоний або червоно-оранжевий осад:



в) реакція з лужним розчином калію тетрайодомеркурату (реактивом Неслера): утворюється чорний осад:



Реакція Келлера-Кіліані. Ця реакція специфічна для 2-дезоксичукрів, які містяться в молекулах більшості серцевих глікозидів. Сутність реакції полягає в такому: за обережного додавання розчину субстанції в концентрованій оцтовій кислоті, що містить заліза(III) хлорид, до концентрованої сірчаної кислоти на межі розділу двох шарів з'являється коричневе забарвлення, а верхній шар поступово забарвлюється в зелений, потім у синій колір.

2. Реакції на стероїдне ядро.

Реакція Лібермана-Бурхардта. Реакція полягає в дегідратації стероїдів за взаємодії з оцтовим ангідридом та концентрованою сульфатною кислотою. У результаті шар оцтового ангідриду набуває рожевого забарвлення, що поступово переходить у жовтувато-зелене.

Реакція Розенгейма. За взаємодії глікозиду з розчином трихлороцтової кислоти виникає рожеве забарвлення.

3. Реакції на ненасичене п'ятичленне лактонне кільце при C₁₇.

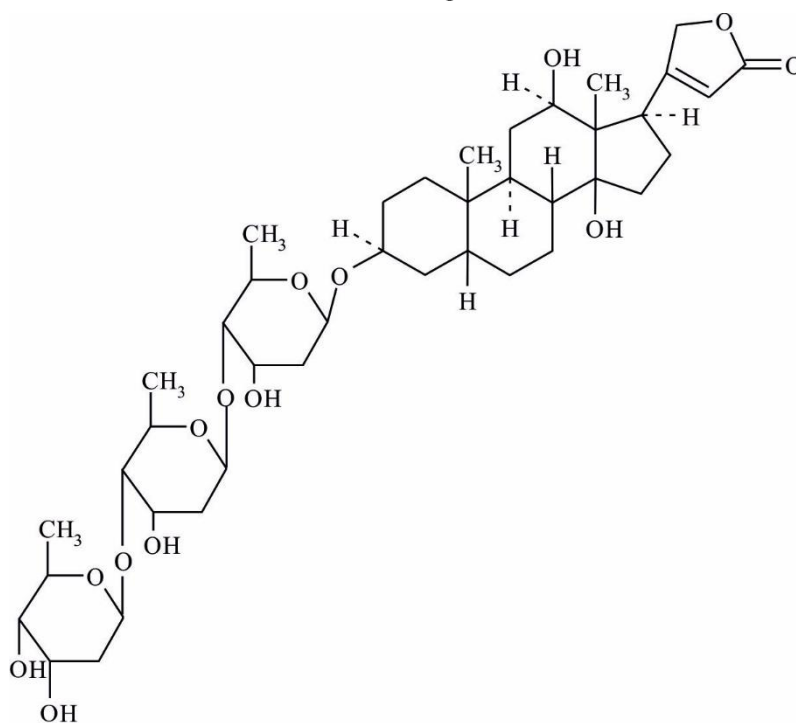
Реакція Легалю. За взаємодії субстанції в лужному середовищі з розчином натрію нітроприсуїду з'являється і поступово зникає червоне забарвлення.

Реакція Бальєта. За взаємодії з лужним розчином пікринової кислоти з'являється оранжево-червоне забарвлення.

Реакція Раймонда. За взаємодії субстанції з розчинами 3,5-динітробензойної кислоти й калію гідроксиду (у метанолі) з'являється фіолетове забарвлення.

Стандартизацію проводять переважно біологічним шляхом на жабах, кішках, голубах. В основу біологічної стандартизації серцевих глікозидів покладено їхню властивість у токсичних дозах у холонокровних тварин викликати систолічну, а в теплокровних – діастолічну зупинку серця. Активність препарату порівнюють зі стандартним кристалічним глікозидом і виражають в одиницях дії (ОД) – одна тисячна одиниця дії відповідає дозі стандартного препарату, що викликає зупинку серця в систолі в більшості стандартних жаб. За котячу (КОД) або голуб'ячу (ГОД) одиницю дії приймають дозу стандартного препарату в розрахунок на 1 кг маси тварини, що викликає зупинку її серця протягом 30-55 хв від початку введення в діастолі. Із цим визначають токсичність препарату, а не його терапевтичну дію.

Дигоксин (Digoxinum)

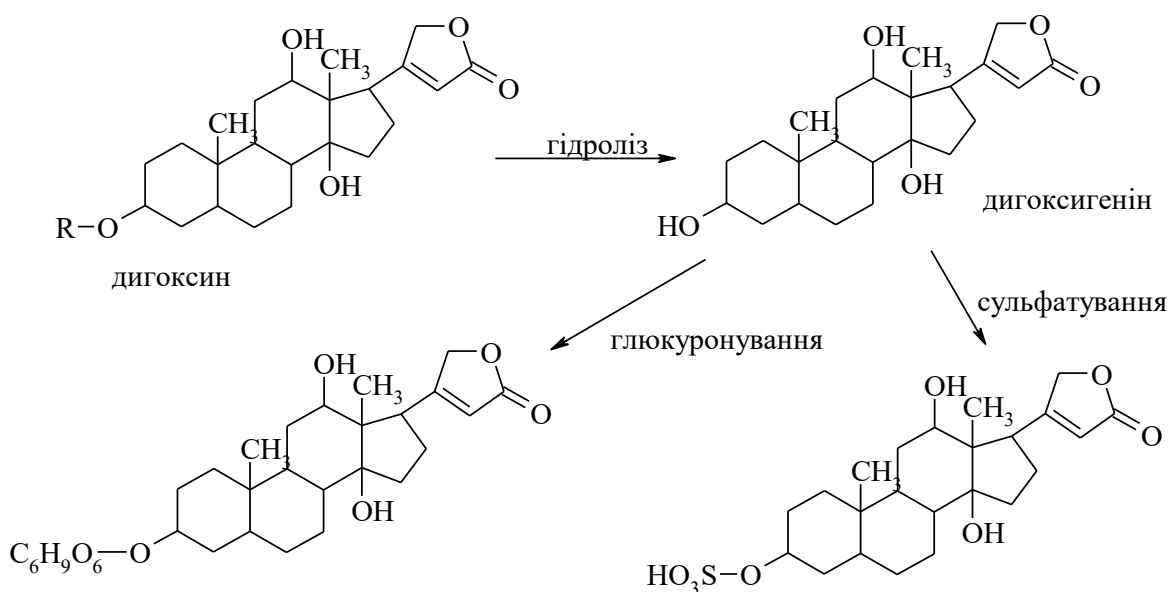


3β-[(О-2,6-Дидеокси-β-D-рибо-гексопіранозил-(1→4)-О-2,6-дидеокси-β-D-рибо-гексопіранозил-(1→4)-2,6-дидеокси-β-D-рибо-гексопіранозил)-окси]-12b,14-дигідрокси-5β,14β-кард-20(22)-енолід

Властивості. Білий або майже білий порошок чи безбарвні кристали. Практично не розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %). Випускають у вигляді таблеток, ампул.

Не рекомендовано призначати з антацидами та препаратами, що містять катіони кальцію і заліза (щоб уникнути утворення комплексів).

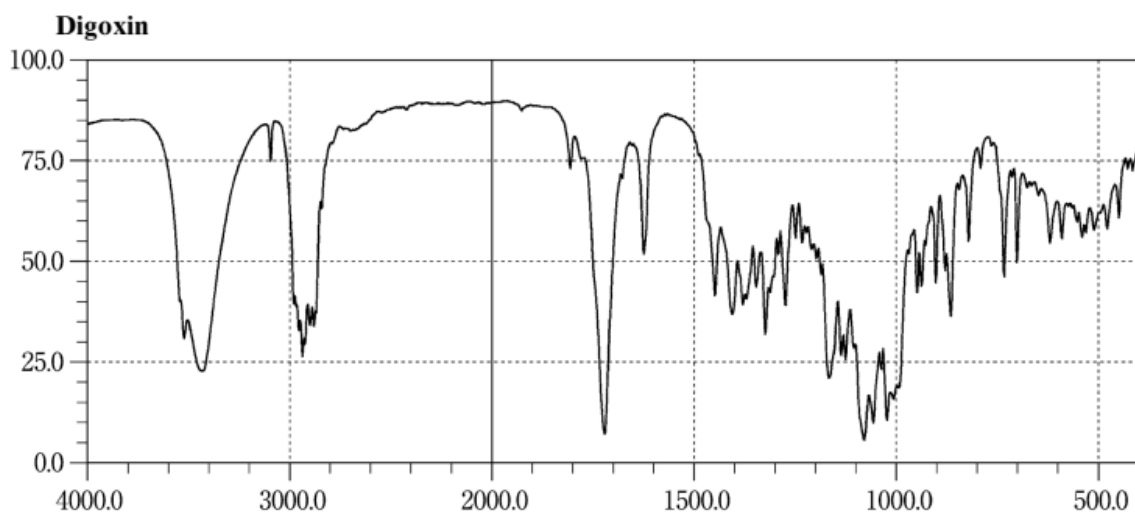
Метаболізм. Активно процес метаболізму дигоксину протікає в печінці, слабше – у кишечнику. Дигоксин піддається в печінці гідролізу за положенням C₃ з утворенням біологічно малоактивних 3β-ОН-похідних. Аглікон під впливом ферментів печінки взаємодіє з глюкуроною та сірчаною кислотами, утворюючи малоактивні 3β-О-сульфати та 3β-О-глюкуроніди, які легко елімінують з організму.



R – цукрова частина = D-дигітоксоза-D-дигітоксоза-D-дигітоксоза

Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія: відповідність спектру ФСЗ дигоксину:



2. *Реакція Келлера-Кіліані на 2-дезоксичукри*: до розчину субстанції в концентрованій оцтовій кислоті додають розчин заліза(III) хлориду, а потім акуратно (не збовтуючи!) нашаровують кислоту сірчану концентровану. На межі розділу двох шарів з'являється коричневе забарвлення, верхній шар поступово забарвлюється в зелений, потім у синій колір.

3. *Реакція Раймонда на ненасичене п'ятичленне лактонне кільце при C₁₇*: до субстанції додають розчин 3,5-динітробензойної кислоти і метанольний розчин калію гідроксиду; з'являється фіолетове забарвлення.

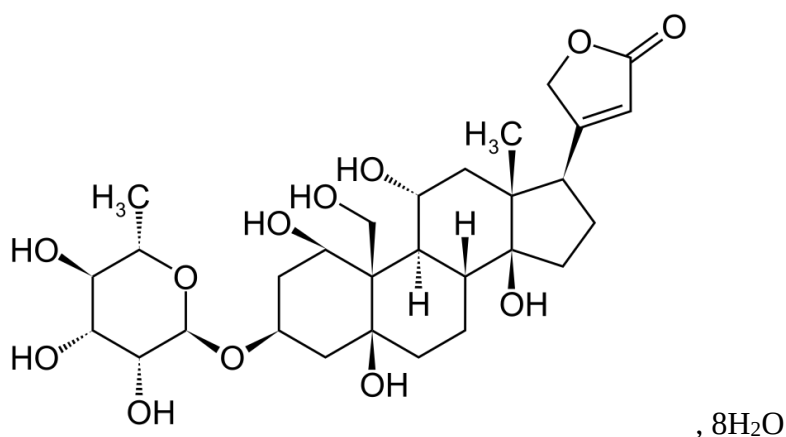
Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

Застосування. Дигоксин застосовують для лікування хронічної недостатності кровообігу, пароксизмальної миготливої аритмії.

Зберігання. У добре закупорених контейнерах, що оберігають від дії світла та вологи.

Строфантин-Г (Strophantin-G)

Убаїн (Oubainum)



3β-[(6-Деокси-α-L-манопіранозил)окси]-1β,5,11α,14,19-пентагідрокси-
5β,14β-кард-20(22)-енолід октагідрат

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Помірно розчинний у воді та етанолі, практично не розчинний в етилацетаті.

Ідентифікація:

1. ТШХ.
2. Реакція з концентрованою сірчаною кислотою – з'являється рожеве забарвлення, що швидко переходить у червоне. Одержаний розчин в УФ-світлі виявляє зелену флуоресценцію.
3. За розчинення субстанції в розчині динітробензолу й додавання розчину натрію гідроксиду розведеного з'являється інтенсивне синє забарвлення.
4. Субстанцію розчиняють у концентрованій сірчаній кислоті й кип'ятять протягом декількох хвилин; розчин забарвлюється в жовтий колір і каламутніє. Одержаний розчин фільтрують, до фільтрату додають розчин натрію гідроксиду, мідно-тартарний реактив і нагрівають; утворюється червоний осад.

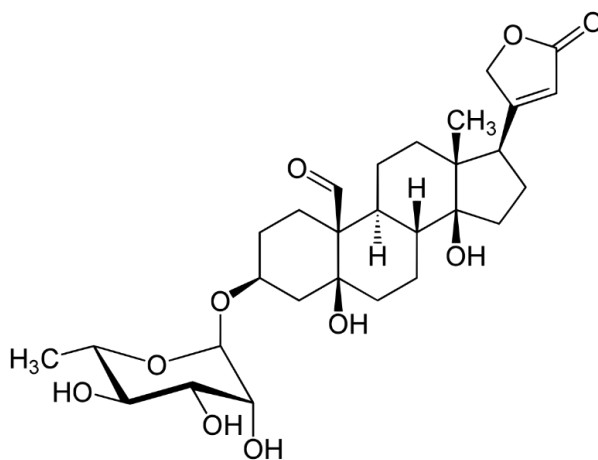
Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія після взаємодії з лужним розчином натрію пікрату, метод стандарту.

Застосування. Гостра та хронічна недостатність кровообігу.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Корглікон (Corglyconum)

Корглікон – природний лікарський засіб, що його отримують із листя конвалії звичайної (лат. *Convallaria majalis* L.) та її різновидів і діючими речовинами якого є низка серцевих глікозидів, основні з яких – це конваллятоксин і конваллязид.



Конваллятоксин

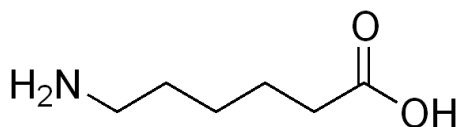
Застосування. Гостра та хронічна недостатність кровообігу.

3. ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Процес гемостазу забезпечує тромбоутворювальну систему (агрегація тромбоцитів, згортання крові), яка функціонально взаємопов'язана з тромболітичною (фібринолітичною) системою. В організмі ці дві системи перебувають у динамічній рівновазі та залежно від конкретних умов переважає одна чи інша система. Так, якщо ушкоджено судину і виникає кровотеча, то судина спазмується, активуються агрегація тромбоцитів і згортання крові, утворюється тромб, і кровотеча зупиняється. Водночас у нормі надмірного тромбоутворення не відбувається, бо його лімітує процес фібринолізу.

За наявності певних станів активність системи фібринолізу значно підвищується, що може спричинити кровотечі. Це відбувається іноді після травм, хірургічних втручань, у разі цирозу печінки, передозування фібринолітичних речовин, за наявності маткових кровотеч. У цих випадках необхідно застосовувати антифібринолітичні засоби. Як інгібітор фібринолізу найбільш широко використовують кислоту амінокапронову. До засобів, що підвищують згортання крові (гемостатики), належать менадіон натрій бісульфіт (вітамін К, вікасол), а також кальцію хлорид. Пентоксифілін покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові.

Кислота амінокапронова (Acidum aminocaproicum)



6-Аміногексанова кислота або ε-амінокапронова кислота

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, легко розчинні у воді, мало розчинні в етанолі (96 %).

Ідентифікація:

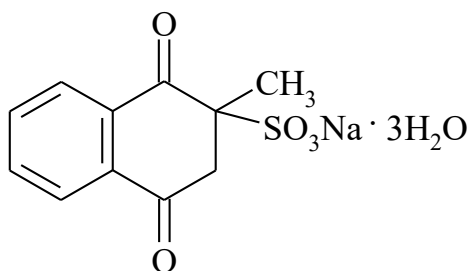
1. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ амінокапронової кислоти.
2. ТШХ, проявник – нінгідрин.
3. Визначення $T_{пл}$ (131-133 °C).
4. До розчину субстанції додають диметилформамід та розчин аскорбінової кислоти, нагрівають на водяній бані, розчин забарвлюється в оранжевий колір.

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

Застосування. Гемостатичний засіб, інгібітор фібринолізу. Призначають за різних типів кровотеч, що супроводжуються підвищенням фібринолітичної активності крові.

Менадіон натрій бісульфіт (Menadione sodium bisulfite)

Вікасол (Vikasolum)

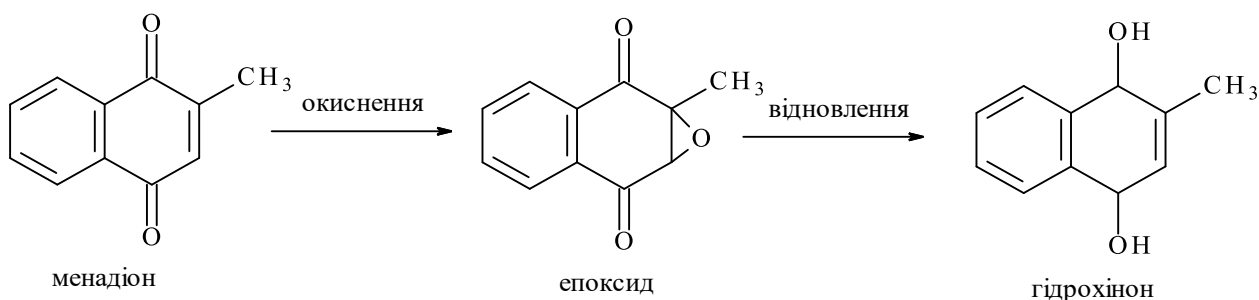


Натрію 2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонату тригідрат

Менадіон натрій бісульфіт – синтетичний водорозчинний аналог вітамінів групи К (вітамін К₃). Природні вітаміни цієї групи представлені похідними 2-метил-1,4-нафтохінону – вітаміном К₁ (філохінон, що міститься в рослинах) та вітаміном К₂ (менахінон або фарнохінон, який синтезується бактеріями в організмі людини та тварин). Вони чинять антигеморагічну дію та беруть участь в утворенні протромбіну.

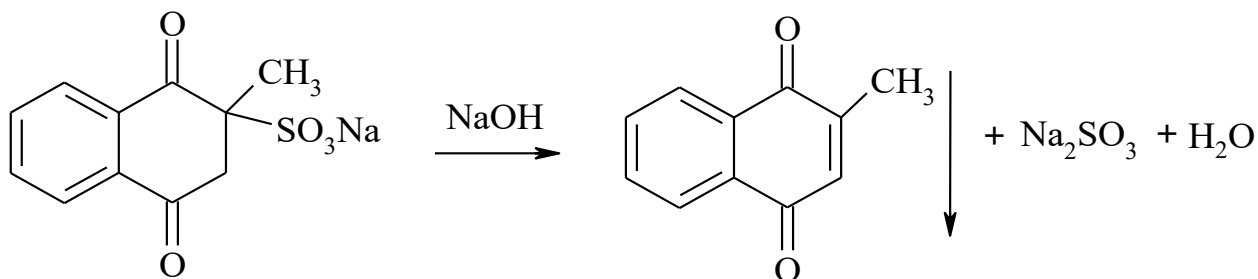
Властивості. Білий або білий із жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %) та діетиловому етері.

Метаболізм. Препарат легко і швидко всмоктується. Пройшовши цикл метаболічної активації (епоксидна форма), відновлюється до діольної форми. Виводиться нирками.



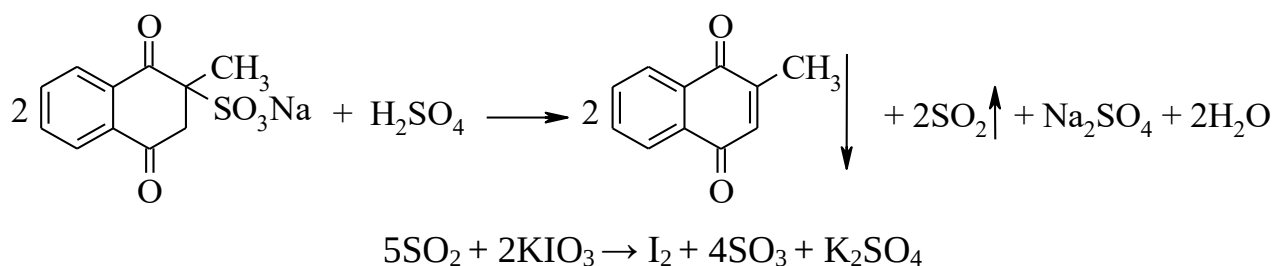
Ідентифікація:

1. Реакція з лугом:



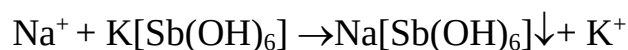
Утворений осад 2-метил-1,4-нафтохінону екстрагують хлороформом, очищають від домішок і визначають температуру його плавлення.

2. Реакція з сірчаною концентрованою кислотою: відчувається запах сірчастого газу, який можна також виявити за синім забарвленням фільтрувального паперу, змоченого розчином калію йодату і крохмалем.



3. Реакції на натрій.

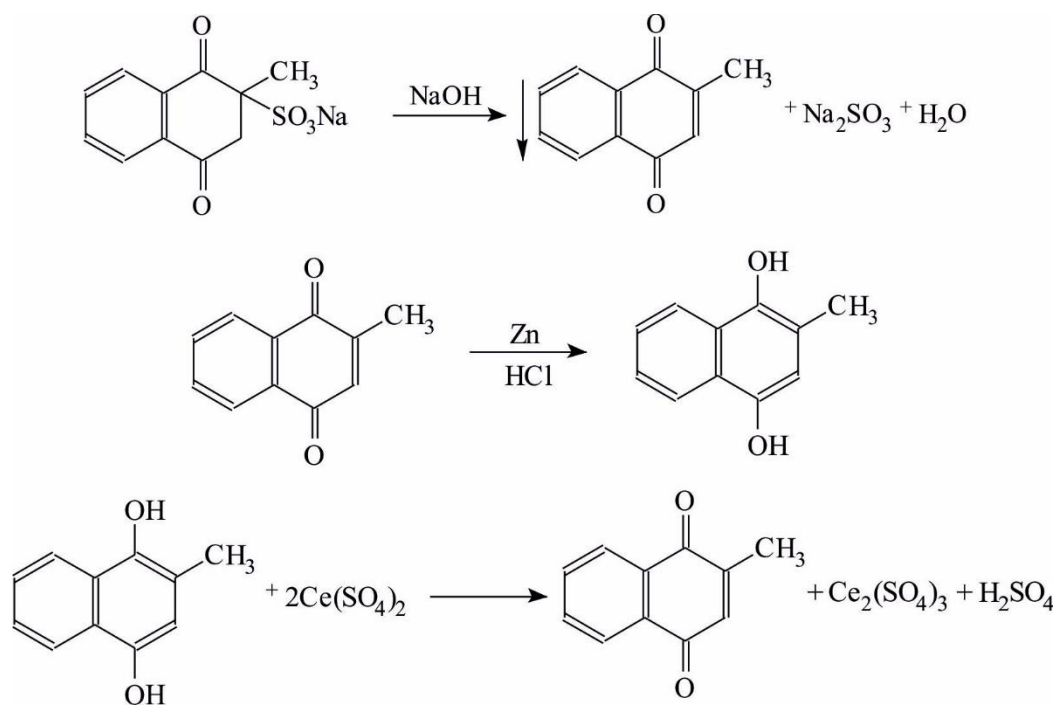
а) з розчином калію піроантимонату – за нагрівання та подальшого охолодження утворюється щільний білий осад:



с) сіль натрію, змочена хлористоводневою кислотою, забарвлює безбарвне полум'я в жовтий колір.

Випробування. Специфічними домішками у вікасолі є бісульфіт натрію і 2-метил-1,4-нафтогідрохінон-3-сульфонат. Натрію бісульфіт визначають кількісно йодометричним методом (допускають вміст трохи більше 2 %). 2-Метил-1,4-нафтогідрохінон-3-сульфонат визначають за допомогою *орто*-фенантроліну за утворенням не розчинного у воді осаду (домішок не має бути).

Кількісне визначення. Цериметрія, пряме титрування. Взаємодією з гідроксидом натрію осаджують 2-метил-1,4-нафтохінон, який витягують хлороформом. Після видалення хлороформу 2-метил-1,4-нафтохінон відновлюють у кислому середовищі до 2-метил-1,4-діоксинафталіну, який потім титрують 0,1 М розчином сульфату церію до появи зеленого забарвлення (індикатор – *орто*-фенантролін); $s=1/2$.

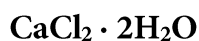


Паралельно виконують контрольний дослід.

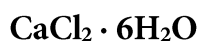
Застосування. Синтетичний аналог вітаміну К (вітамін К₃), гемостатичний засіб. Призначають у разі кровотеч, гіпопротромбінемії, передозування феніліну, неодикумарину, інших антикоагулянтів – антагоністів вітаміну К. Випускають у порошку, таблетках та розчинах.

Зберігання. За температури від 2 до 8 °С в захищеному від світла місці.

Кальцію хлорид дигідрат (Calcii chloridum dihydricum)



Кальцію хлорид гексагідрат (Calcii chloridum hexahydricum)



Кальцію хлорид за рахунок іонів кальцію бере участь у процесі згортання крові, сприяє перетворенню протромбіну на тромбін.

Крім того, іони кальцію активізують ретикулоендотеліальну систему та фагоцитарну функцію лейкоцитів, підвищують тонус симпатичної нервової системи, збільшують

виділення адреналіну, прискорюють вироблення багатьох ферментів. Іони кальцію ущільнюють оболонку клітин і знижують проникність живих мембран, тим самим виявляють протизапальну та протинабрякову дію.

Після застосування внутрішньо іони кальцію всмоктуються дуже повільно. Для кращого всмоктування необхідно, щоб у тонкому відділі кишечника реакція середовища була нейтральною або, краще, слабокислою. Для всмоктування кальцію також необхідні фосфати в певному співвідношенні (1:2) і вітамін D, що регулює всмоктування та обмін кальцію в організмі.

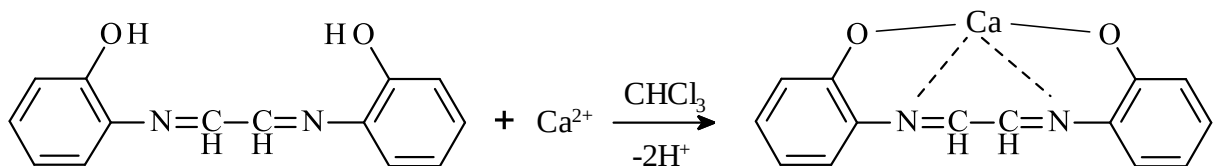
Властивості. Кальцію хлорид дигідрат – кристалічний порошок білого кольору. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %).

Кальцію хлорид гексагідрат – кристалічна маса білого кольору чи безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %). Замерзає за температури близько 29 °С.

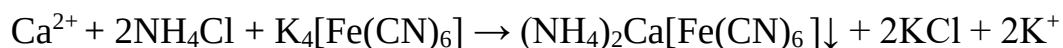
Ідентифікація:

1. Реакції на кальцій:

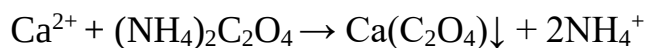
a) з розчином гліюксальгідроксіанілу в присутності хлороформу утворюється червоне забарвлення хлороформного шару:



b) з розчином калію фероціаніду та амонію хлориду утворюється білий кристалічний осад:

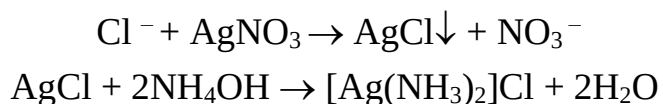


c) з розчином амонію оксалату утворюється білий осад:

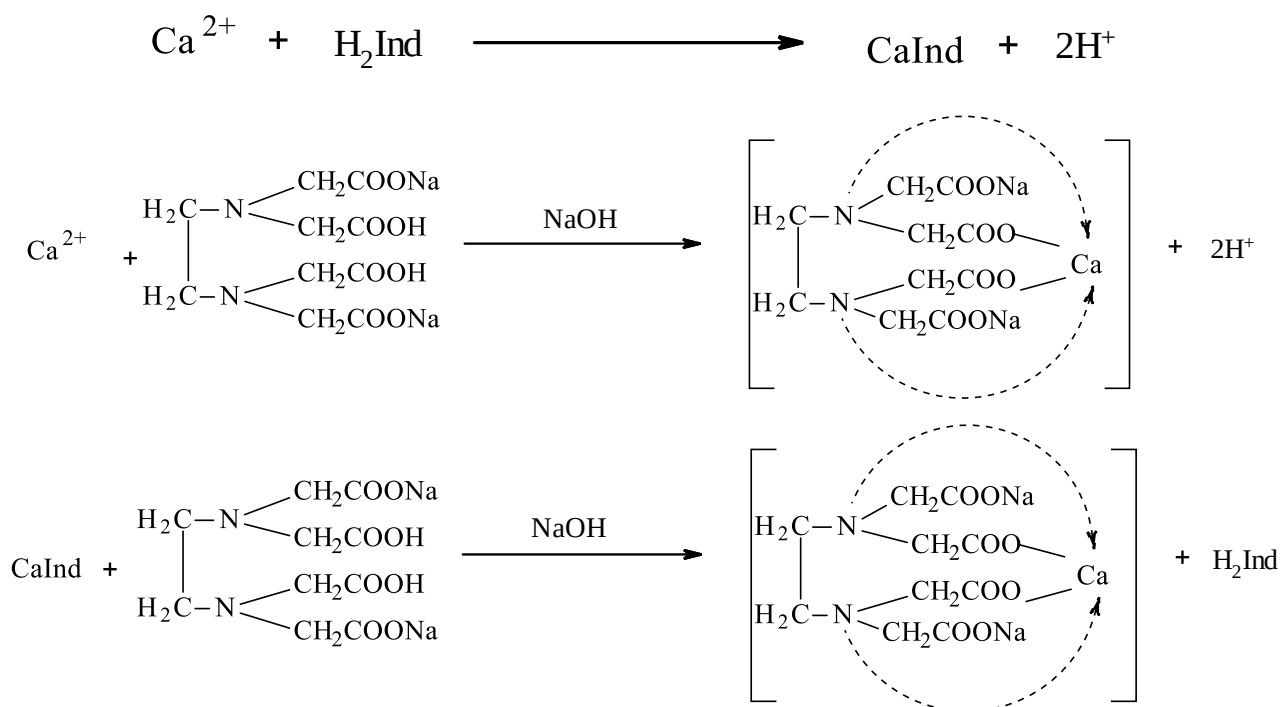


d) помаранчеве забарвлення полум'я.

1. *Реакція (a) на хлориди.* За взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирний осад, розчинний у розчині аміаку:



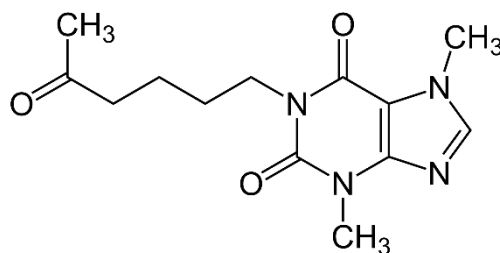
Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування в присутності гідроксиду натрію. Титрують розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення в синє, індикатор – кальконкарбонова кислота; $s=1$.



Застосування. Застосовують за посиленого виведення кальцію з організму, у разі алергічних захворювань разом з антигістамінними препаратами як засіб, що зменшує проникність судин, як кровоспинний засіб, антидот у разі отруєння солями магнію.

Зберігання. У щільно закупореній тарі з парафінованими корками, у сухому місці. Хлорид кальцію надзвичайно гігроскопічний і під дією вологи розпливається, тому рекомендують спочатку готувати 50 % розчин і використовувати його для приготування лікарських форм.

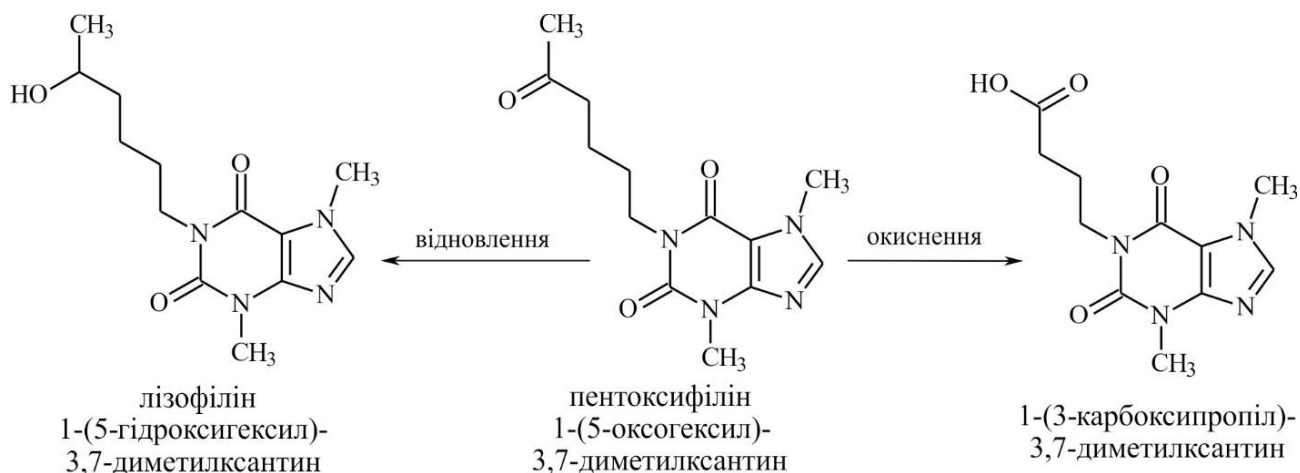
Пентоксифілін (Pentoxifylline)



3,7-Дигідро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1Н-пурін-2,6-діон

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, розчинний у воді, легко розчинний у метиленхлориді, помірно розчинний в етанолі (96 %).

Метаболізм. Добре абсорбується за перорального вживання. Піддається «першому проходженню» через печінку з утворенням двох основних фармакологічно активних метаболітів: 1-(5-гідроксигексил)-3,7-диметилксантину (лізофіліну) та 1-(3-карбоксипропіл)-3,7-диметилксантину.



Ідентифікація:

1. Визначення Тпл (103-107 °С).
2. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ пентоксифіліну.
3. ТШХ.
4. Реакція на ксантини.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в суміші оцтової кислоти безводної та оцтового ангідриду з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування, $s=1$.

Застосування. порушення периферичного кровообігу («переміжна» кульгавість на тлі діабетичної ангіопатії, облітерувального ендартеріїту), хвороба Рейно, порушення трофіки тканин (посттромботичний синдром, варикозне розширення вен, трофічні виразки гомілки, гангрена, відмороження); порушення мозкового кровообігу: ішемічні стани, церебральний атеросклероз (запаморочення, головний біль, порушення пам'яті, порушення сну), вірусна нейроінфекція; ішемічна хвороба серця; стан після перенесеного інфаркту міокарда; гострі порушення кровообігу в сітківці та судинній оболонці ока.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

4. ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Гіполіпідемічні фармацевтичні препарати знижують концентрацію ліпопротеїнів у плазмі крові. Медикаментозну терапію застосовують на додаток до дієтичних заходів та корекції інших модифікованих факторів серцево-судинного ризику.

Основними препаратами, застосовуваними клінічно, є:

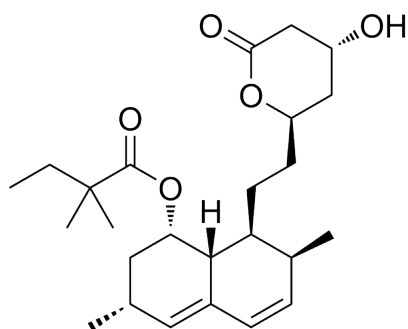
- статини: інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази (симвастатин, ловастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин);
- інгібітори PCSK9 (пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9);
- фібрати (безафібрат, ципрофібрат, гемфіброзил, фенофібрат);
- інгібітори абсорбції холестерину (коlestирамін, коlestипол; есетиміб);
- нікотинова кислота або її похідні.

Статини призначають у разі атеросклерозу, ішемічної хвороби серця для профілактики інфаркту міокарда та інсульту.

Ферментом, що обмежує швидкість синтезу холестерину, є ГМГ-КоА-редуктаза, яка каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонову кислоту. Симвастатин, ловастатин та правастатин є специфічними, оборотними, конкурентними інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази зі значеннями K_i приблизно 1 нмоль/л. Аторвастатин та розувастатин є інгібіторами тривалої дії. Зниження синтезу холестерину в печінці регулює синтез рецепторів ЛПНЩ, збільшуючи кліренс ЛПНЩ з плазми в клітини печінки. Отже, основний біохімічний ефект статинів полягає в зниженні рівня ЛПНЩ у плазмі крові. Також спостерігають деяке зниження рівня тригліцеридів у плазмі та підвищення рівня ЛПВЩ.

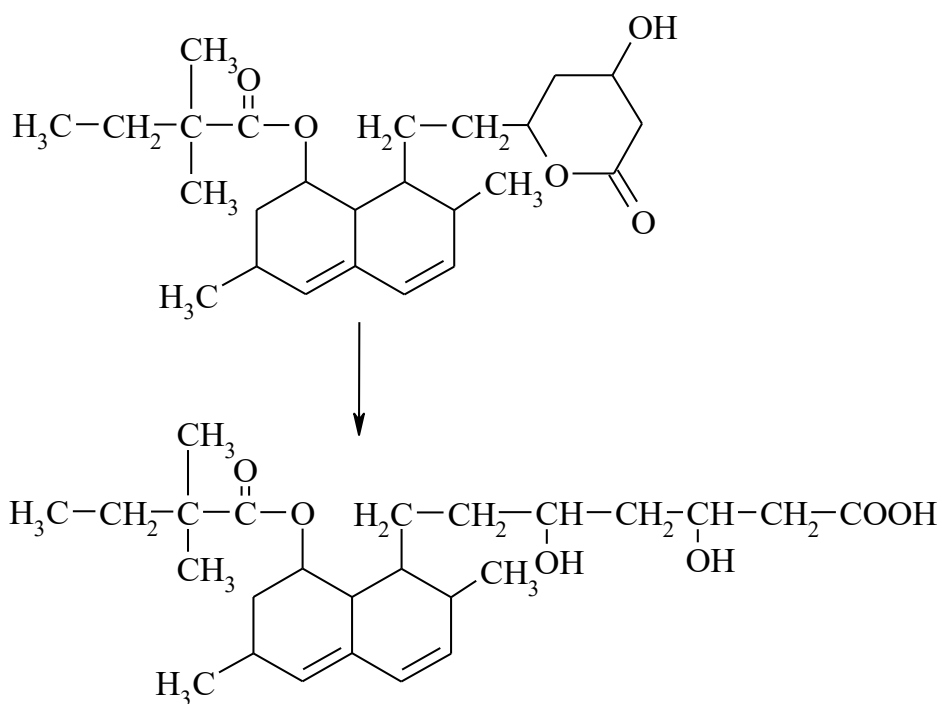
Статини короткої дії вживають перорально на ніч, щоб зменшити пік синтезу холестерину рано-вранці. Вони добре всмоктуються і виводяться печінкою, місцем їхньої дії, і піддаються інтенсивному пресистемному метаболізму за допомогою цитохрому P450 і шляхом глюкуронування.

Симвастатин (Simvastatinum)



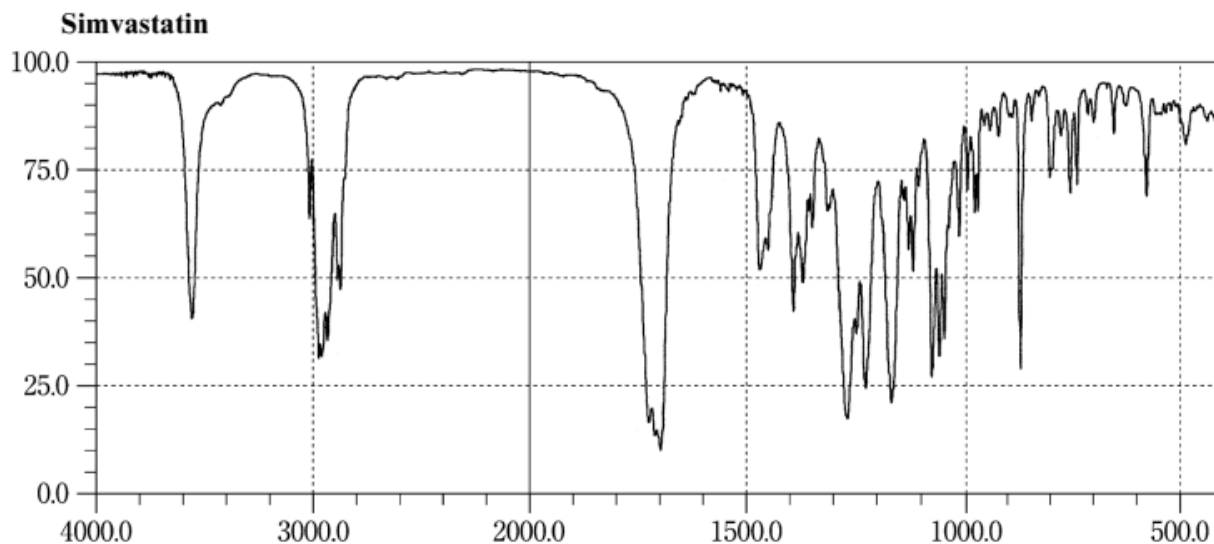
(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-Гідрокси-6-оксотетрагідро-2*H*-піран-2-ил]етил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8*a*-гексагідронафтален-1-іл-2,2-ди-метилбутаноат

Метаболізм. Симвастатин можна віднести до групи проліків тому, що він виявляє фармакологічний ефект за рахунок активного метаболіту – β -гідроксикислоти, яка утворюється шляхом гідролізу лактонного кільця:



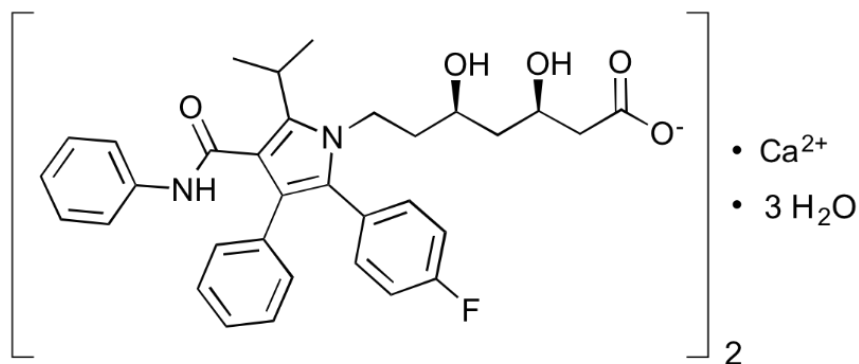
Ідентифікація:

1. Питоме оптичне обертання.
2. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ симвастатину:



Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

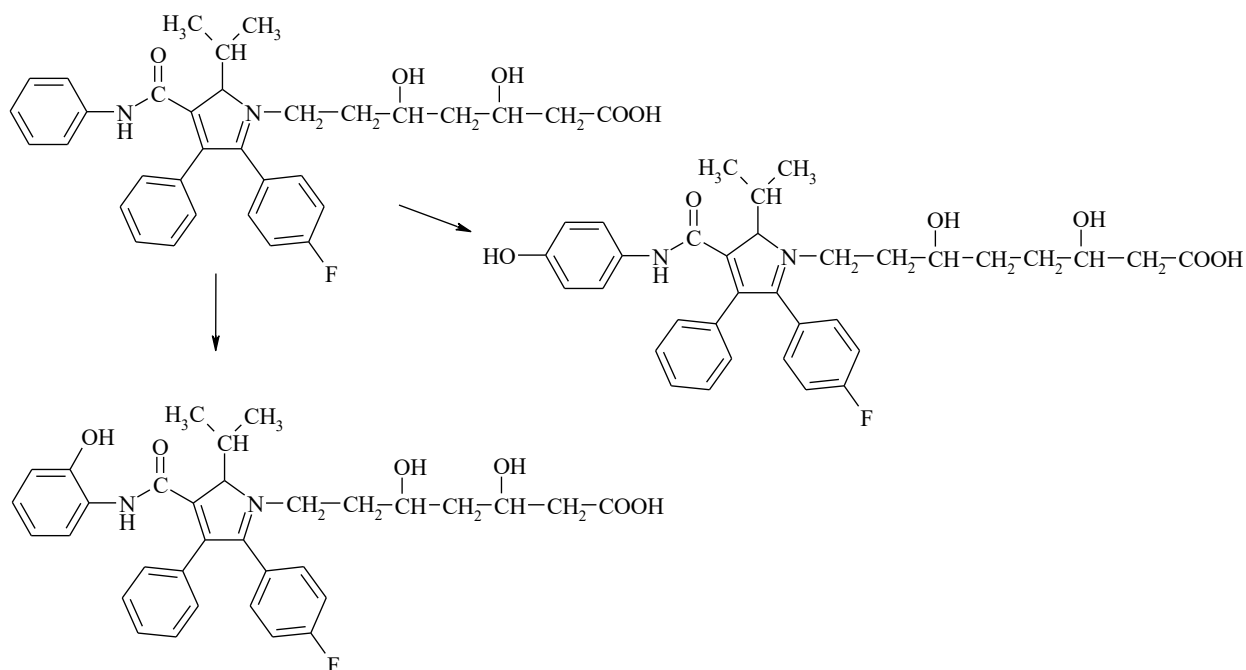
Аторвастатин кальцію тригідрат (Atorvastatinum calcicum trihydricum)



Кальцію (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-флуорофеніл)-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-(фенілкарбамоїл)-1*H*-пірол-1-іл]-3,5-дигідроксигептаноат тригідрат

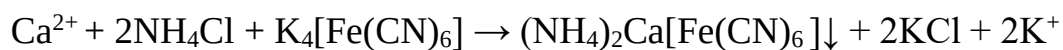
Властивості. Білий або майже білий порошок, дуже мало розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %), практично не розчиняється в метиленхлориді. Виявляє поліморфізм.

Метаболізм. Аторвастатин метаболізується в печінці, утворюючи активні метаболіти – продукти гідроксилювання бензольного кільця, пов'язаного з карбоксамідним угрупованням:



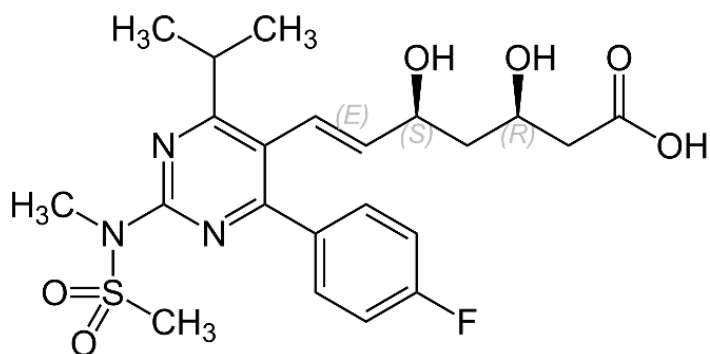
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ аторвастатину кальцію тригідрату.
2. Енантіомерна чистота.
3. Залишок після спалювання дає реакцію (b) на кальцій – з розчином калію фероціаніду та амонію хлориду утворюється білий кристалічний осад:



Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

Розувастатин (Rosuvastatinum)



(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-Фторфеніл)-6-(1-метилетил)-
2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл]-
3,5-дигідроксигепт-6-єнова кислота

Метаболізм. Розувастатин має високу гідрофільність і гепатоселективність, а також низьку системну біодоступність, із цим зазнає мінімального метаболізму через систему цитохрому Р450. Отже, розувастатин має фармакокінетичний профіль, відмінний від інших статинів.

АНТИАРИТМІЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості антиаритмічних фармацевтичних препаратів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання.

ПЛАН:

1. Загальна характеристика та класифікація антиаритмічних препаратів.
2. Клас I антиаритмічних засобів: мембраностабілізуючі засоби – блокатори натрієвих каналів (прокаїнамід, гідрохлорид, хінідину сульфат).
3. Клас II антиаритмічних засобів: бета-адреноблокатори (пропранололу гідрохлорид, бісопрололу фумарат).
4. Клас III антиаритмічних засобів: засоби, що затримують реполяризацію (аміодарону гідрохлорид).

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

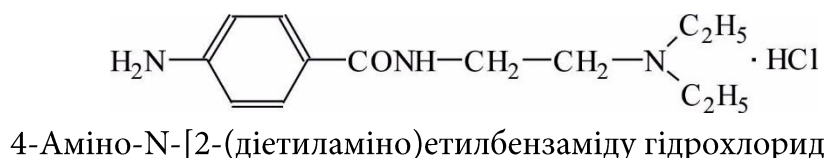
Лікарські засоби цієї групи нормалізують серцевий ритм. Серед них виокремлюють препарати, що усувають тахіаритмію (прокаїнамід, ксикаїн, пропранолол тощо) та усувають брадіаритмію (атропіну сульфат, ізадрин).

Класифікація. З огляду на вплив на електричні процеси в міокарді виокремлюють чотири групи антиаритмічних засобів:

- клас I (A, B, C): мембраностабілізуючі засоби (блокатори натрієвих каналів) – хінідин, прокаїнамід, лідокаїн тощо;
- клас II: бета-адреноблокатори – пропранолол, бісопрололу фумарат;
- клас III: засоби, що підвищують потенціал дії та уповільнюють реполяризацію, блокатори калієвих каналів – аміодарон, бретилію тозилат, ібутилід, соталол;
- клас IV: блокатори кальцієвих каналів (за винятком похідних дигідропіридину).

2. КЛАС І АНТИАРИТМІЧНИХ ЗАСОБІВ: МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНІ ЗАСОБИ – БЛОКАТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ

Прокаїнамід гідрохлорид (Procainamidi hydrochloridum)

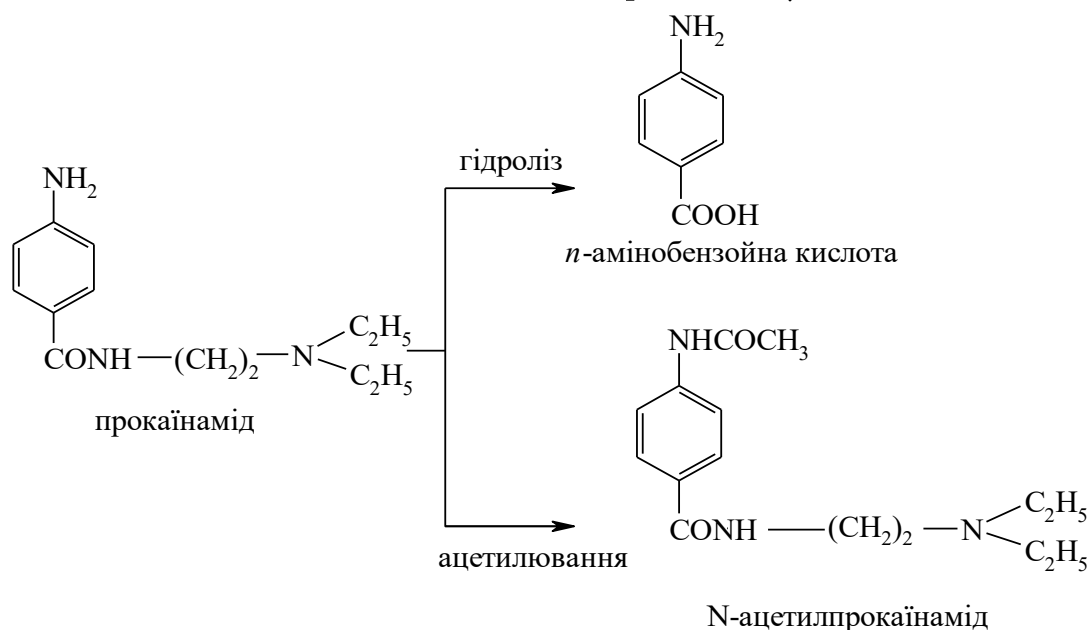


За хімічною будовою препарат близький до прокаїну. Прокаїн не застосовують перорально, тому що він легко піддається хімічному та ензиматичному гідролізу.

Заміна естерної групи на амідну групу призводить до більш стабільної структури та впливає на фармакологічну активність. Так, прокаїнамід чинить незначну місцево-анестезувальну дію, із цим найбільш важливою фармакологічною особливістю є його здатність знижувати збудливість і провідність серцевого м'яза в разі розладів серцевого ритму, тобто виявляти антиаритмічну дію. Прокаїнамід повільніше розкладають ферменти, він менш токсичний, і його можна застосовувати перорально.

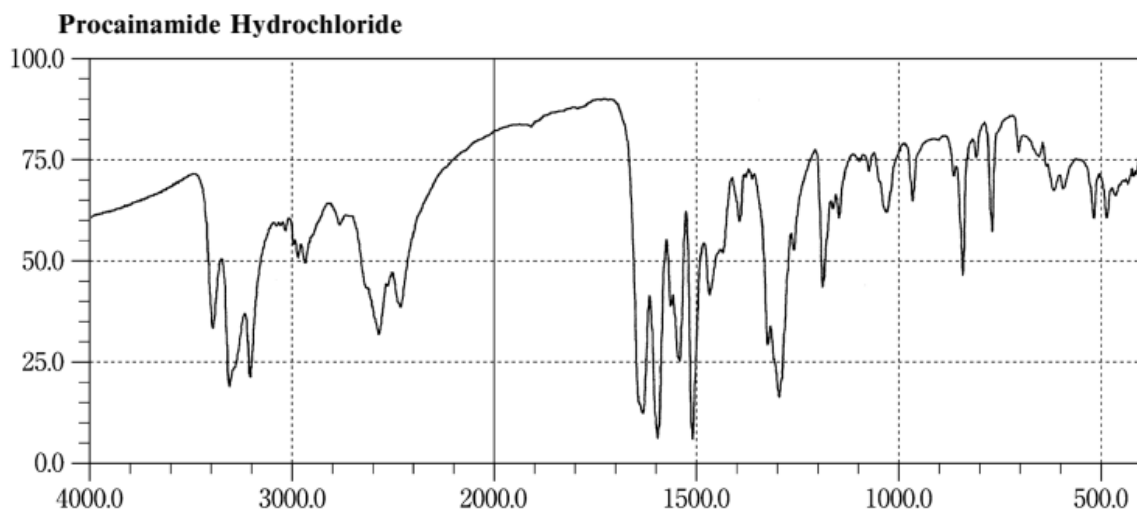
Властивості. Білий або білий з трохи кремовим відтінком кристалічний порошок без запаху. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %), мало розчинний у хлороформі, практично не розчинний у діетиловому етері. Випускають у вигляді таблеток та розчинів для ін'єкцій.

Метаболізм. Близько половини дози препарату виводиться в незміненому вигляді, половина, що залишилася в печінці, піддається гідролізу й ацетилюванню з утворенням *p*-амінобензойної кислоти та N-ацетилпрокаїнаміду (активний метаболіт):

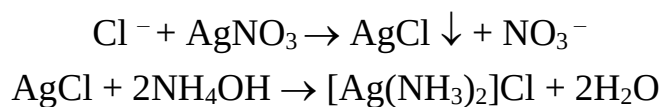


Ідентифікація:

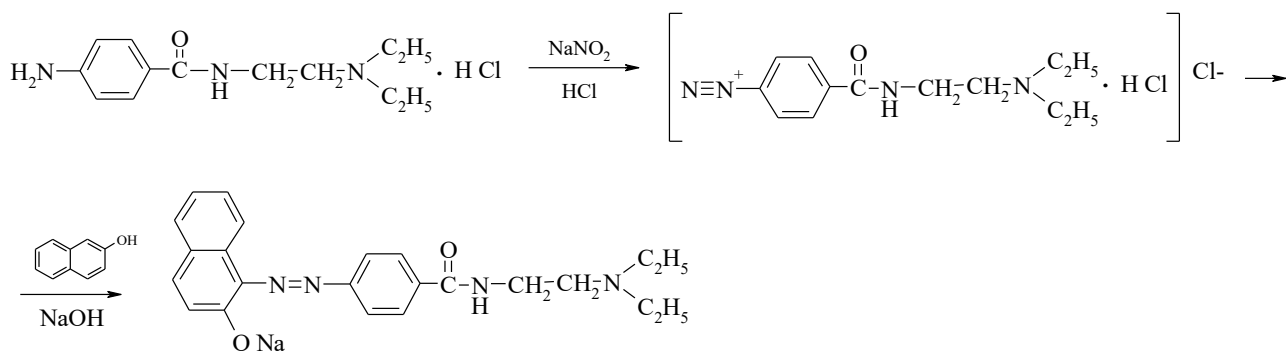
1. Визначення Тпл. Від 166 °С до 170 °С.
2. УФ-спектрофотометрія.
3. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ прокаїнамідю гідрохлориду:



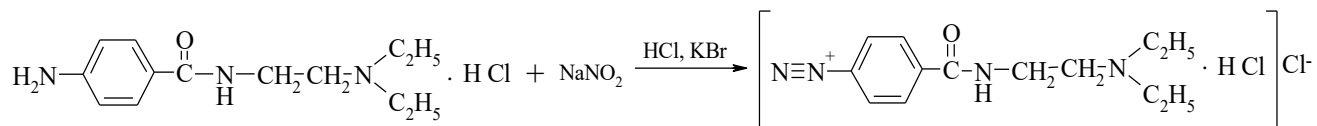
4. *Реакція (а) на хлориди.* За взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині аміаку:



5. *Реакція на первинні ароматичні аміни:* унаслідок дії розчину натрію нітриту й кислоти розведеної хлористоводневої утворюється сіль діазонію, яка за взаємодії з лужним розчином β-нафтолу утворює азобарвник червоного кольору.



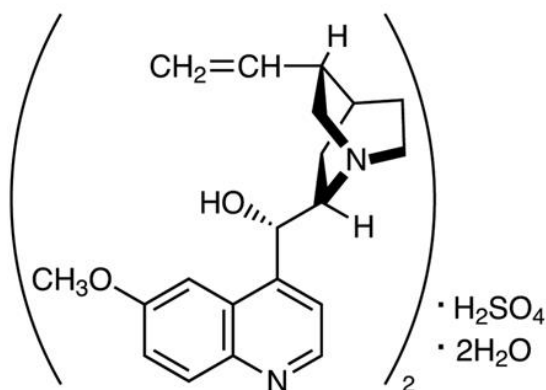
Кількісне визначення. Визначення амінного азоту в сполуках, що містять первинну аміногрупу (нітритометрія), пряме титрування 0,1 М розчином натрію нітриту в присутності хлористоводневої кислоти розведеної і каталізатора калію броміду; s=1.



Застосування. Прокаїнамід гідрохлорид застосовують для лікування аритмій різного типу.

Зберігання. У добре закупорених контейнерах із темного скла.

Хінідину сульфат (Chinidini sulfas)



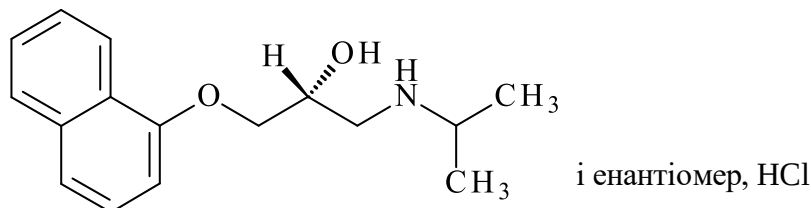
Біс[(S)-[(2R,4S,5R)-5-етил-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл]-
(6-метоксихінолін-4-іл)метанол] сульфат дигідрат

Хінідин – речовина з класу алкалоїдів, стереоізомер алкалоїду хініну. Два стереоізомери кори хінного дерева чинять різну фармакологічну дію: хінін (*трео*-ізомер) – антималярійну, а хінідин (*еритро*-ізомер) – антиаритмічну.

Застосування. Використовують як антиаритмічний засіб (IA клас).

3. КЛАС II АНТИАРИТМІЧНИХ ЗАСОБІВ: БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ

Пропранололу гідрохлорид (Propranololi hydrochloride)

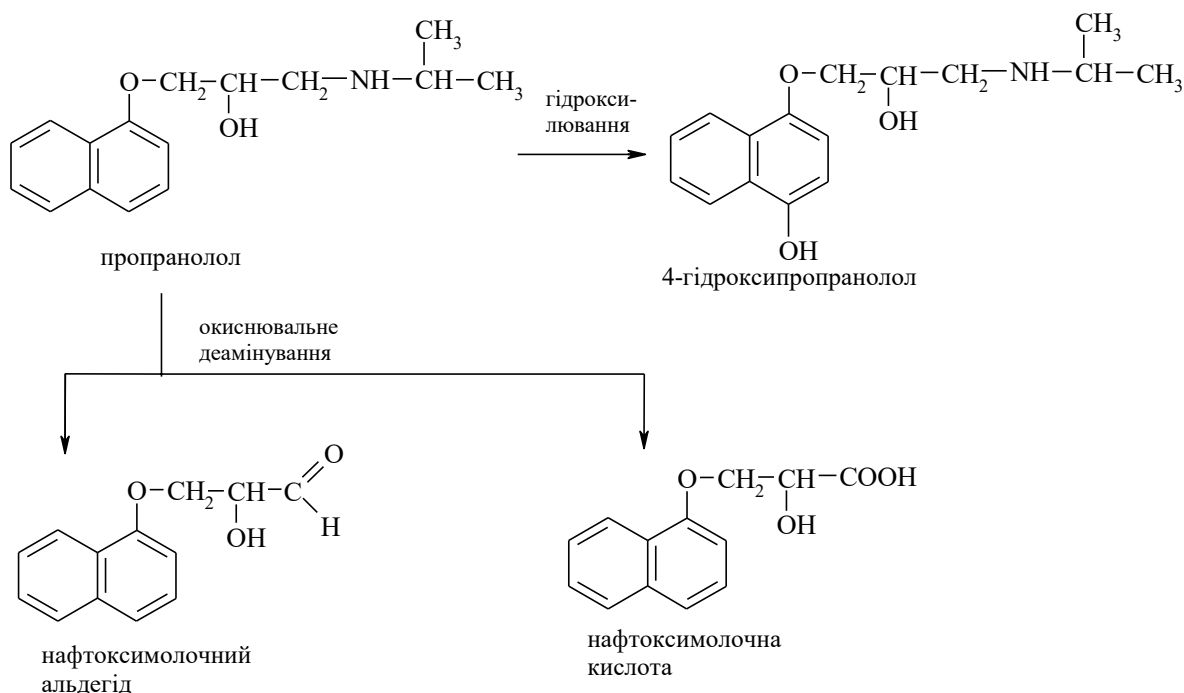


(2*RS*)-1-[(1-Метилетил)аміно]-3-(нафтален-1-ілокси)-пропан-2-ол гідрохлорид

Пропранолол є неселективним β -адреноблокатором. Він зменшує силу та частоту серцевих скорочень, блокує позитивний хроно- й інотропний ефект катехоламінів, зменшує скорочувальну здатність міокарда та величину серцевого викиду. Знижує потребу міокарда в кисні, знижує артеріальний тиск, підвищує тонус бронхів (побічна дія – бронхоспазм).

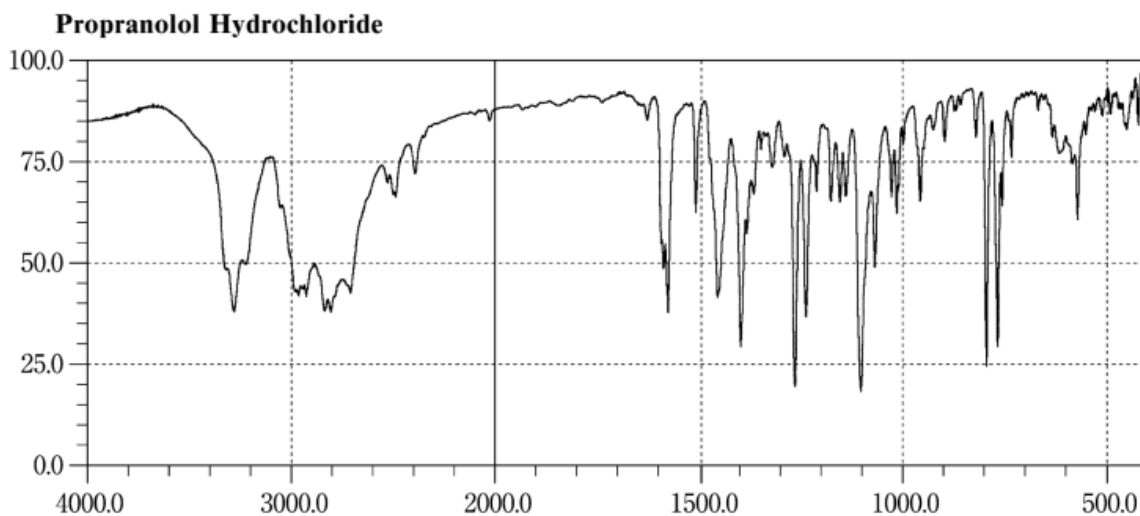
Властивості. Білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді та етанолі (96 %).

Метаболізм. За перорального вживання швидко абсорбується в травному тракті та майже повністю метаболізується клітинами печінки. Основні шляхи біотрансформації – ароматичне гідроксилування з утворенням 4-гідроксипохідної та окисне деамінування, яке призводить до утворення нафтоксимолочної кислоти й нафтоксимолочного альдегіду. Близько 20 метаболітів пропранололу, що утворюються в печінці (наприклад, 4-гідроксипропранолол), мають подібну до нього активність і токсичність.



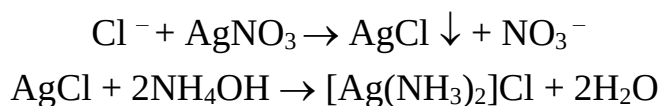
Ідентифікація:

1. Визначення Тпл. Від 163 °С до 166 °С.
2. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ пропранололу гідрохлориду:

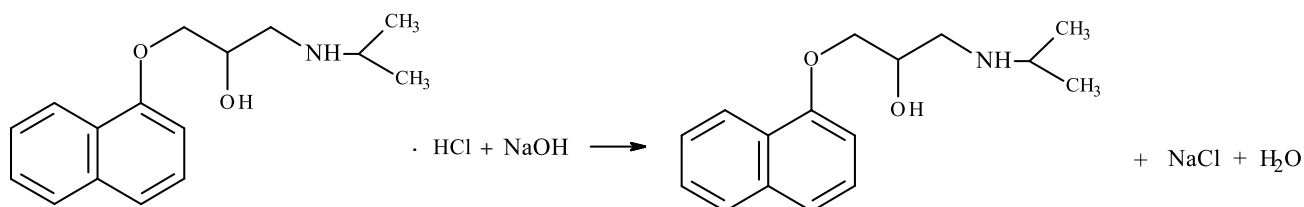


3. ТШХ.

4. *Реакція (а) на хлориди.* За взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині аміаку:



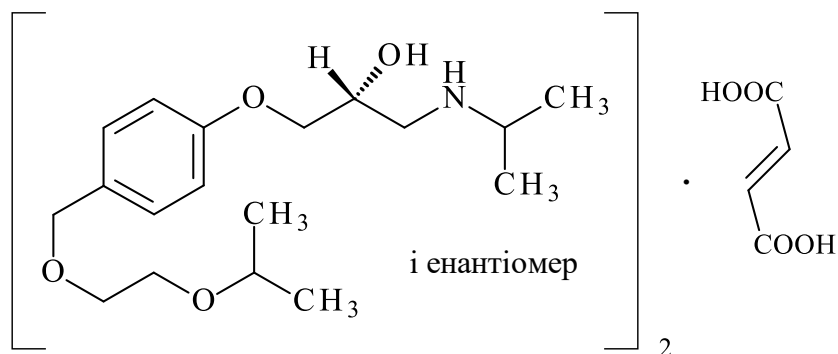
Кількісне визначення. Алкаліметрія в етанолі, пряме титрування, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично; s=1.



Застосування. Застосовують для лікування та профілактики ішемічної хвороби серця, аритмій, артеріальних гіпертензій. Випускають у формі таблеток, розчину для ін'єкцій.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Бісопрололу фумарат (Bisoprololi fumaras)

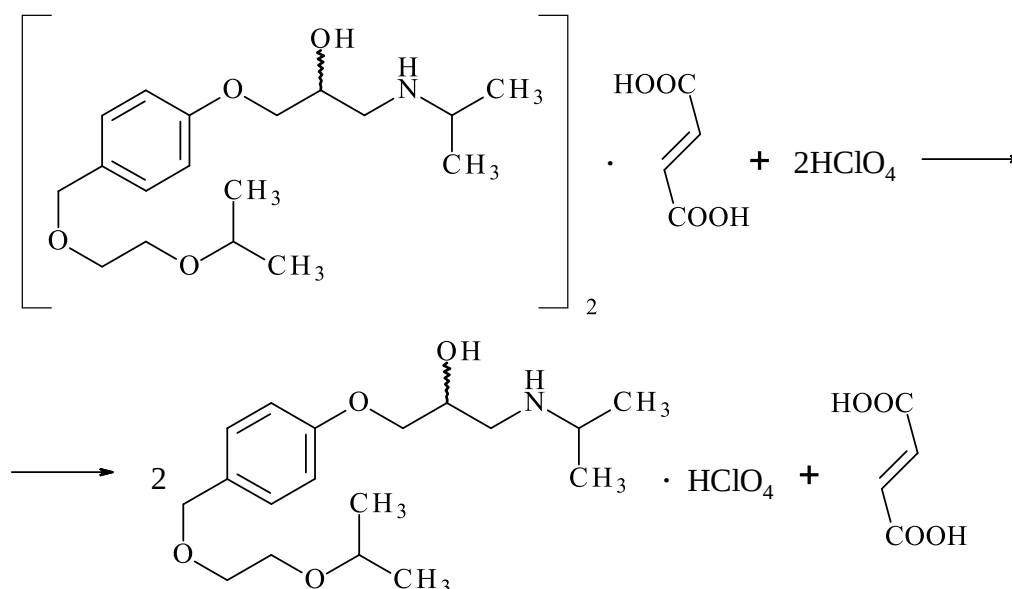


(2*RS*)-1-[4-[[2-(1-Метилетокси)етокси]метил]фенокси]-
3-[(1-метилетил)аміно]-пропан-2-ол фумарат

Властивості. Білий або майже білий, злегка гігроскопічний порошок, добре розчинний у воді, вільно розчинний у метанолі. Виявляє поліморфізм.

Ідентифікація. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ бісопрололу фумарату.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в середовищі оцтової кислоти безводної з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування; $s=1/2$.

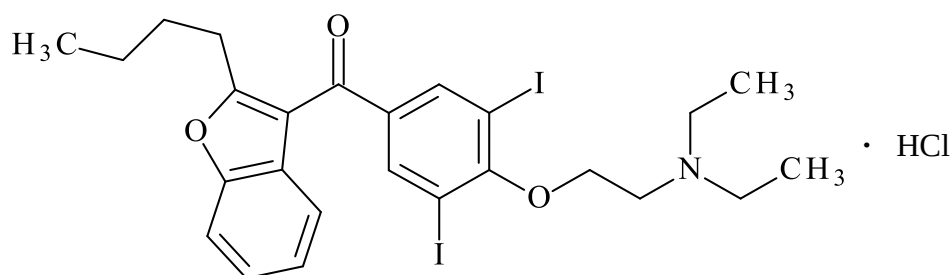


Застосування. Артеріальна гіпертензія, ІХС (стенокардія), аритмії, хронічна серцева недостатність у комбінації з ІАПФ, діуретиками, серцевими глікозидами.

Зберігання. У герметичному контейнері, захищеному від світла.

4. КЛАС ІІІ АНТИАРИТМІЧНИХ ЗАСОБІВ: ЗАСОБИ, ЩО ПОДОВЖУЮТЬ РЕПОЛЯРИЗАЦІЮ

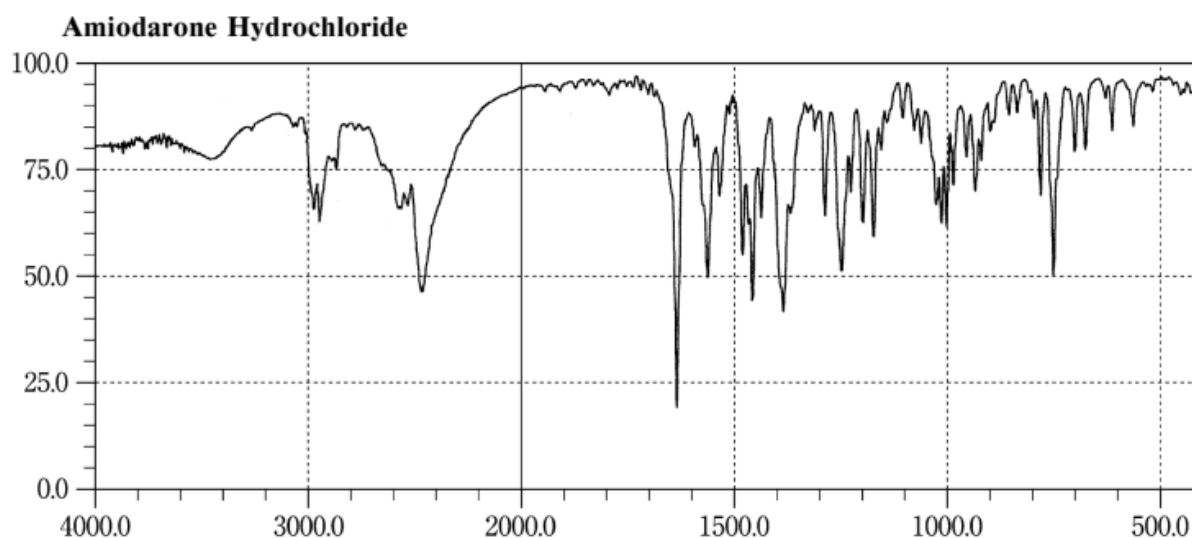
Аміодарону гідрохлорид (Amiodaroni hydrochloridum)



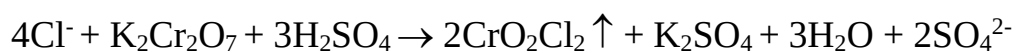
(2-Бутилбензофуран-3-іл)[4-[2-(діетиламіно)етокси]-
3,5-дйодфеніл]метанон гідрохлорид

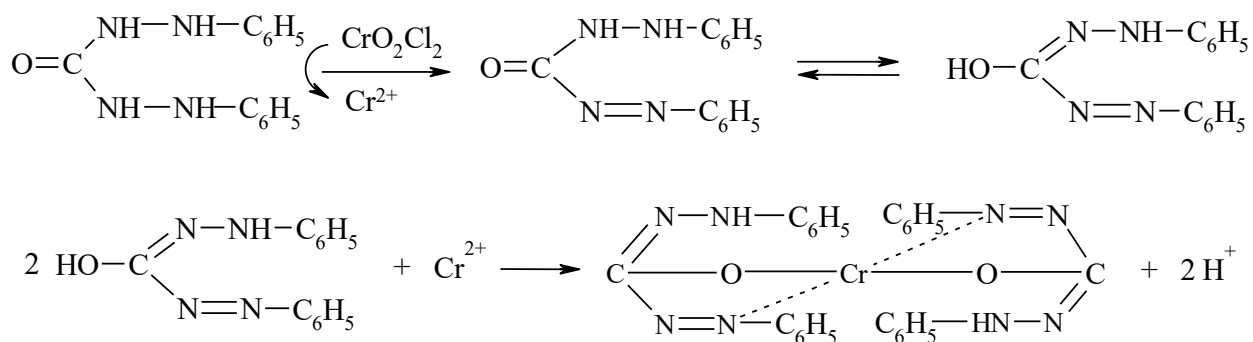
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ аміодарону гідрохлориду:

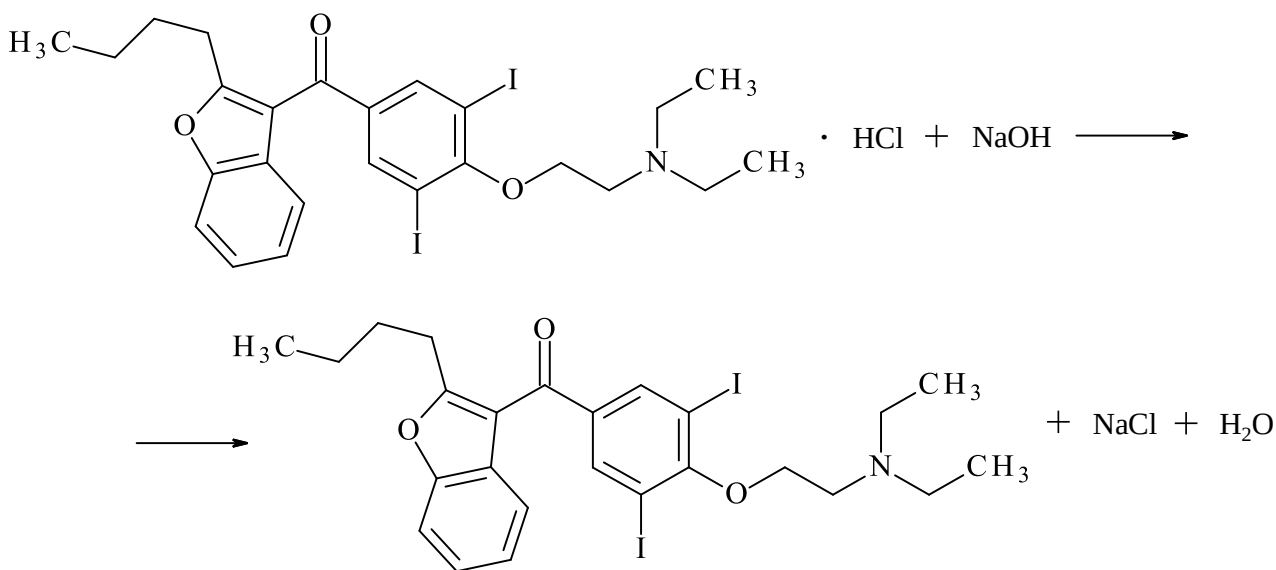
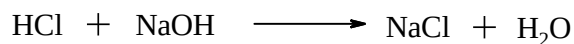


2. Субстанція дає *реакцію (b) на хлориди*: після взаємодії хлоридів з розчином калію дихромату та сірчаною кислотою папір, змочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.





Кількісне визначення. Алкаліметрія в суміші 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти та етанолу (96 %) Р, титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.



Застосування. Тахікардія, ішемічна хвороба серця.

Зберігання. У захищеному від світла місці, за температури не вище 30 °С.

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості антигіпертензивних фармацевтичних препаратів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходи до створення нових антигіпертензивних препаратів.

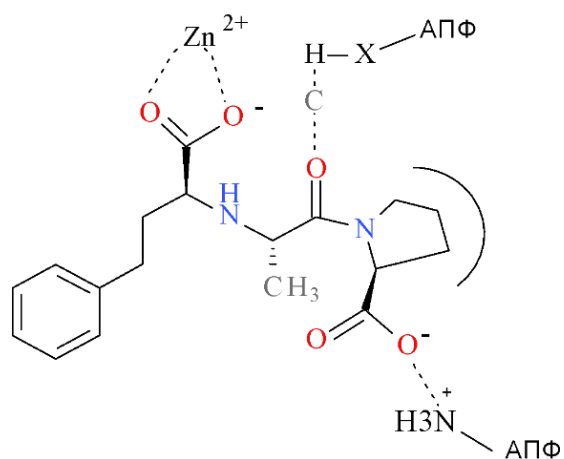
ПЛАН:

1. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (каптоприл, еналаприлу малеат).
2. Спазмолітики (папаверину гідрохлорид, бендазолу гідрохлорид).

1. ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ

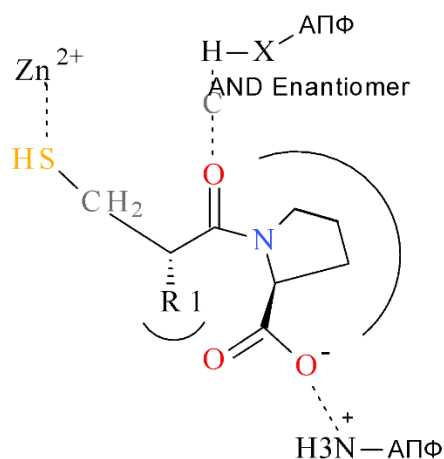
Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) сприяє перетворенню малоактивної ендогенної сполуки ангіотензин I на активну форму ангіотензин II. Ангіотензин II викликає звуження кровоносних судин, сприяє виділенню наднирковими залозами альдостерону, призводить до затримки натрію хлориду та рідини в організмі, а отже, до підвищення кров'яного тиску. Препарати групи інгібіторів АПФ блокують утворення ангіотензину II і тим самим знижують артеріальний тиск. Крім того, інгібітори АПФ перешкоджають інактивації брадикініну, який за рахунок викиду оксиду нітрогену (NO) і простагліцину чинить сильну вазодилатувальну дію.

Інгібітори АПФ мають у своїй будові функціональну групу, що може взаємодіяти з катіоном Zn^{2+} в активному центрі ферменту, і викликають інактивацію ферменту, чим і блокують утворення ангіотензину II (і, як наслідок, знижують артеріальний тиск).

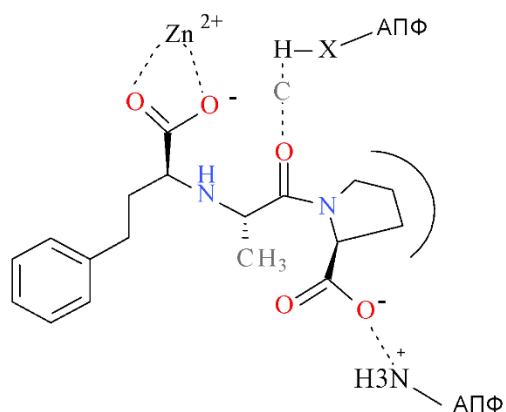


Залежно від хімічної будови функціональної групи в молекулі препарату, що взаємодіє з катіоном Zn^{2+} активного центру АПФ, розрізняють:

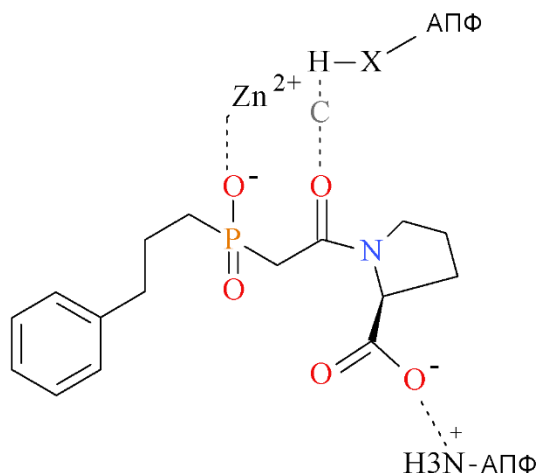
- інгібітори АПФ, що містять меркаптогрупу (каптоприл, зофеноприл)



- інгібітори АПФ, що містять карбоксильну або естерну групи (еналаприл, раміприл, квінаприл, мексиприл, лізиноприл)

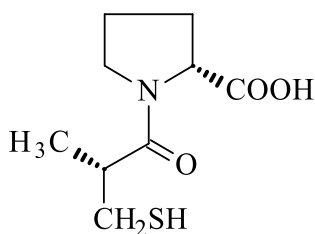


3) фосфоровмісні інгібітори АПФ (церонаприл, фозиноприл)



Каптоприл та еналаприлу малеат – представники препаратів інгібіторів АПФ.

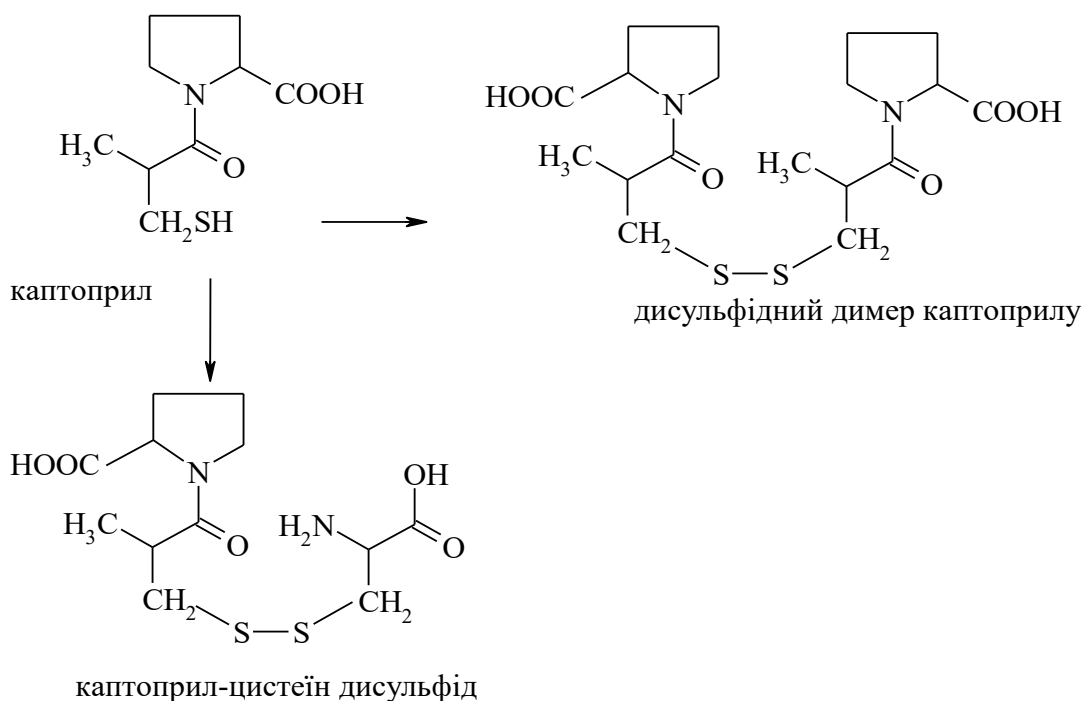
Каптоприл (Captoprilum)



(2S)-1-[(2S)-3-Меркапто-2-метилпропаноїл]піролідін-
2-карбонова кислота

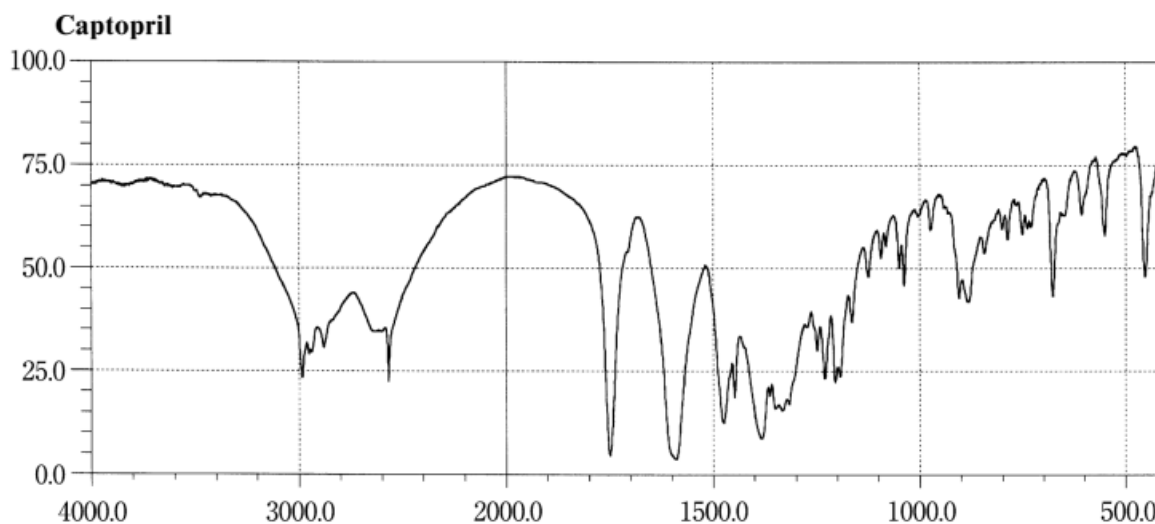
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, легко розчинний у воді, метиленхлориді і метанолі. Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів.

Метаболізм. Каптоприл швидко й повністю всмоктується з ШКТ, мінімальна абсорбція становить 60-75 %. Піддається біотрансформації в печінці з утворенням дисульфідного димеру каптоприлу та каптоприл-цистеїн дисульфїду. У незміненому вигляді видаляється нирками 40-50 % препарату.



Ідентифікація:

1. Субстанція має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання (від -127° до -132° , у перерахунку на суху речовину).
2. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ каптоприлу:

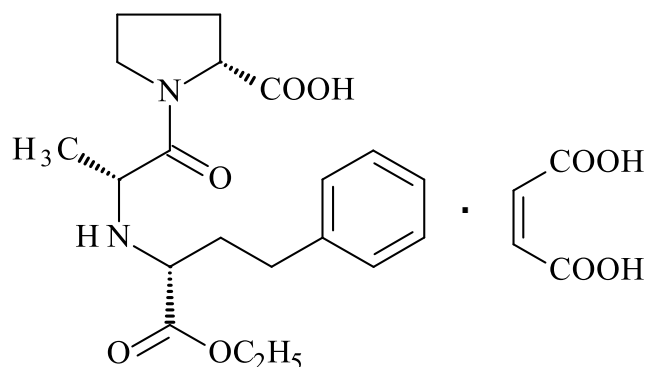


3. Водний розчин знебарвлює розчин йоду.

Застосування. Каптоприл застосовують у разі гіпертонічної хвороби, хронічної серцевої недостатності, у комплексній терапії інфаркту міокарда, хронічної ниркової недостатності.

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

Еналаприлу малеат
(Enalaprili maleas)

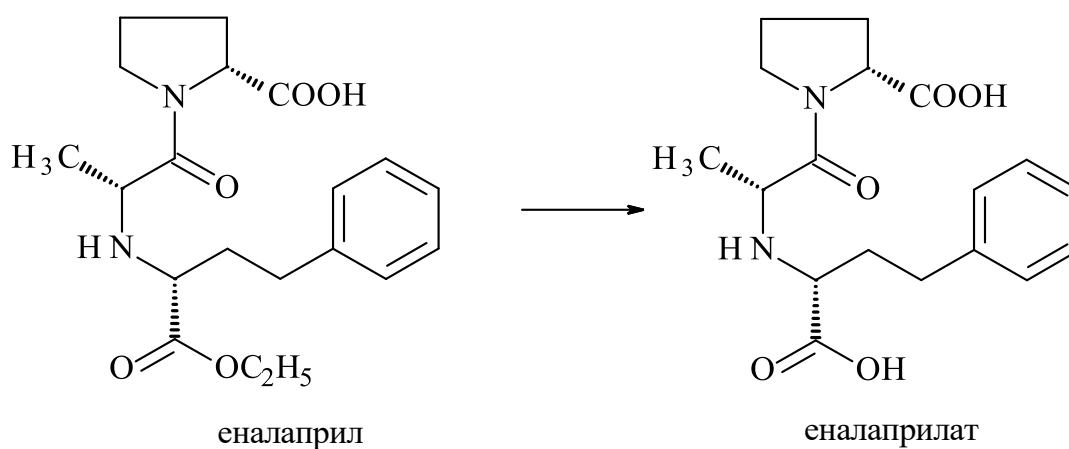


(2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(етоксикарбоніл)-3-фенілпропіл-1]-аміно]пропанойл]піролідин-2-карбонової кислоти (Z)-бутендіоат

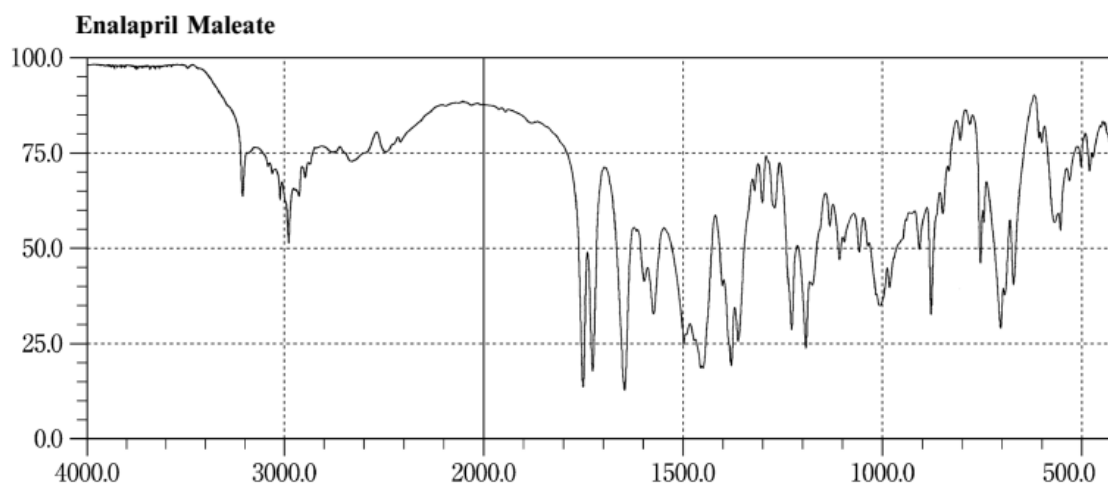
Еналаприл відрізняється від каптоприлу більш складною хімічною структурою (додатково містить амінокислоту аланін).

Властивості. Еналаприлу малеат – кристалічний порошок білого або майже білого кольору, помірно розчинний у воді, легко розчинний у метанолі, практично не розчинний у метиленхлориді. Розчиняється в розведених розчинах лугів.

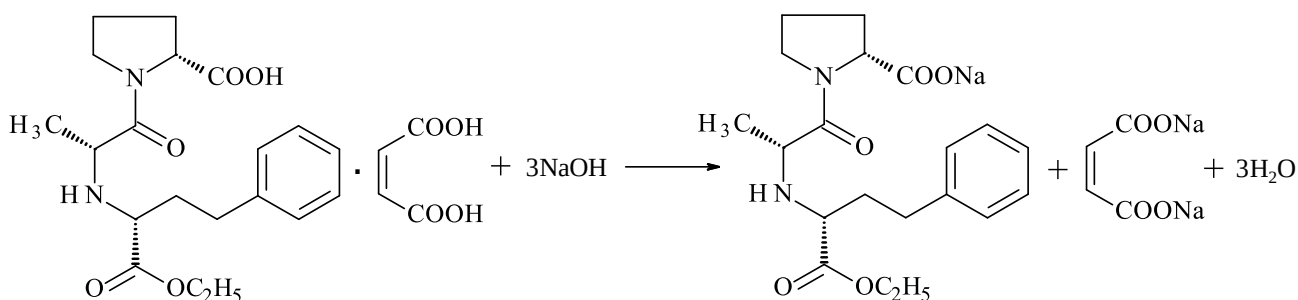
Метаболізм. Піддається біотрансформації в печінці з утворенням активного метаболіту – еналаприлату. Виділяється переважно нирками (до 40 % виводиться у вигляді еналаприлату).



Ідентифікація. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ еналаприлу малеату:



Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування; $s = 1/3$.



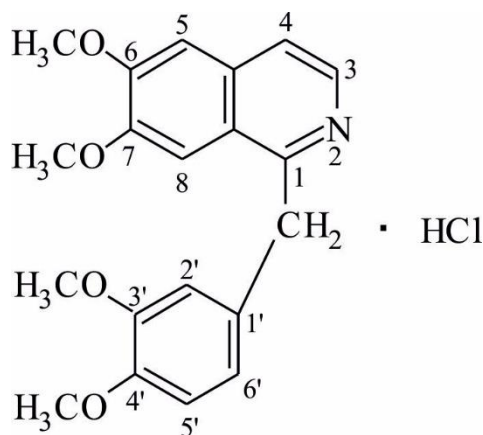
Застосування. Еналаприл застосовують у разі артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності.

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

2. СПАЗМОЛІТИКИ

Починаючи з 1970-х років у комплексній терапії серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда та артеріальних гіпертензій активно застосовують спазмолітичні засоби, що розширюють судини (венули та артеріоли). Зменшуючи венозний приплив до серця та системний судинний опір, ці препарати знижують відповідно перед- та постанавантаження на міокард, покращують функціональну діяльність серця, скорочують потребу міокарда в кисні, знижують артеріальний тиск. До лікарських засобів цієї групи належать папаверину гідрохлорид та дибазол.

Папаверину гідрохлорид
(Papaverini hydrochloridum)



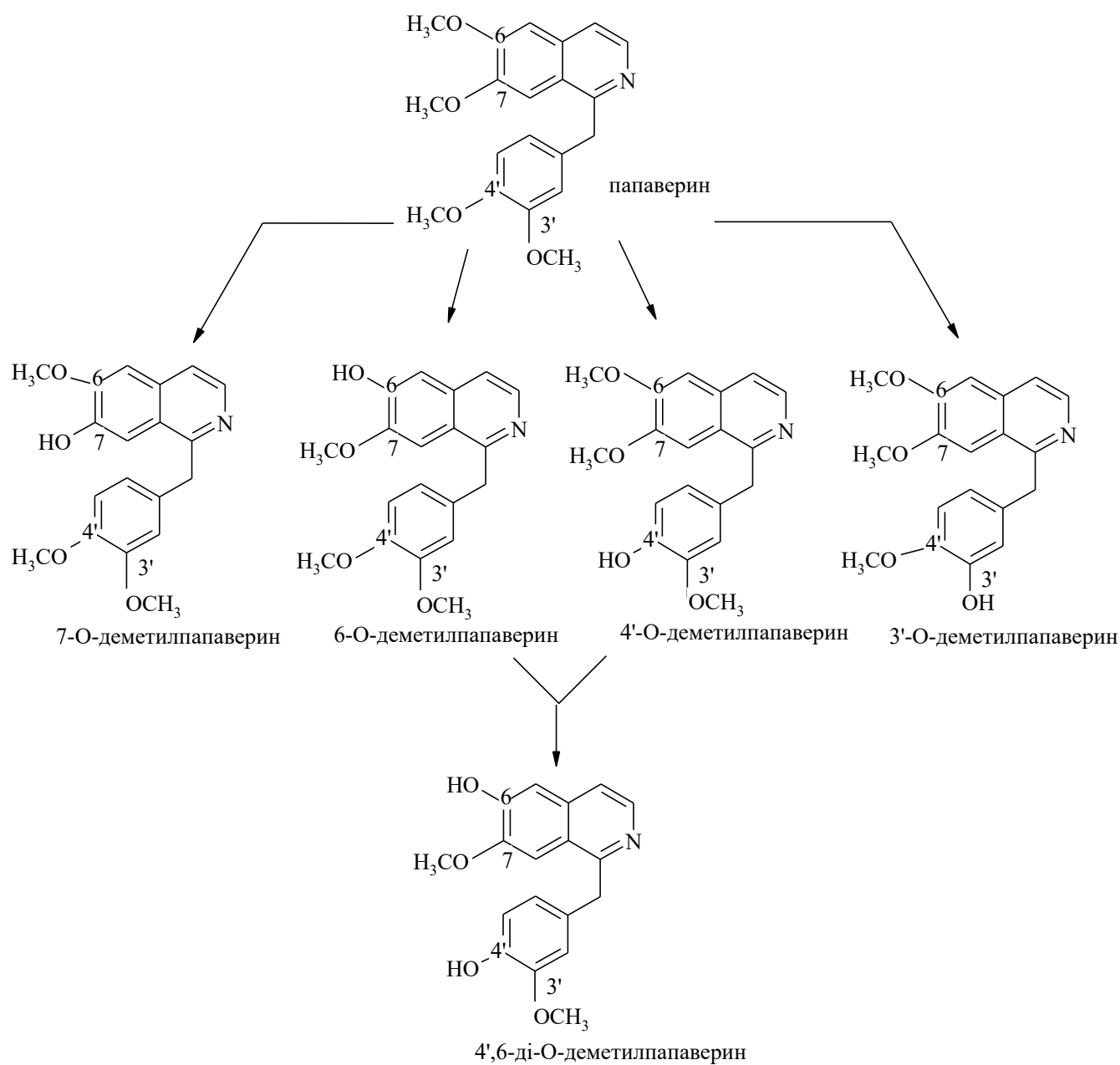
1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметоксиізохоліну гідрохлорид
або 6,7-диметокси-1-(3', 4'-диметоксибензил)ізохіноліну гідрохлорид

Папаверин – алкалоїд опію, який нині отримують синтетичним шляхом. Фармакопейною субстанцією є папаверину гідрохлорид.

Папаверин – міотропний спазмолітик, знижує тонус, зменшує скорочувальну активність гладких м'язів і тому чинить судинорозширювальну та спазмолітичну дію. У великих дозах знижує збудливість серцевого м'яза та уповільнює внутрішньосерцеву провідність. З'ясовано, що папаверин є інгібітором ферменту фосфодіестерази і викликає внутрішньоклітинне накопичення циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату (цАМФ), що зрештою призводить до порушення скоротливості гладких м'язів та їх розслаблення під час спастичних станів. Папаверин широко застосовують як спазмолітичний засіб у разі спазму гладких м'язів органів черевної порожнини (пілороспазму, холециститів, спастичних колітів, спазму сечових шляхів), бронхів, а також периферичних судин і судин головного мозку. У поєднанні з промедолом або іншими аналгетичними та спазмолітичними препаратами його застосовують для усунення нападів стенокардії.

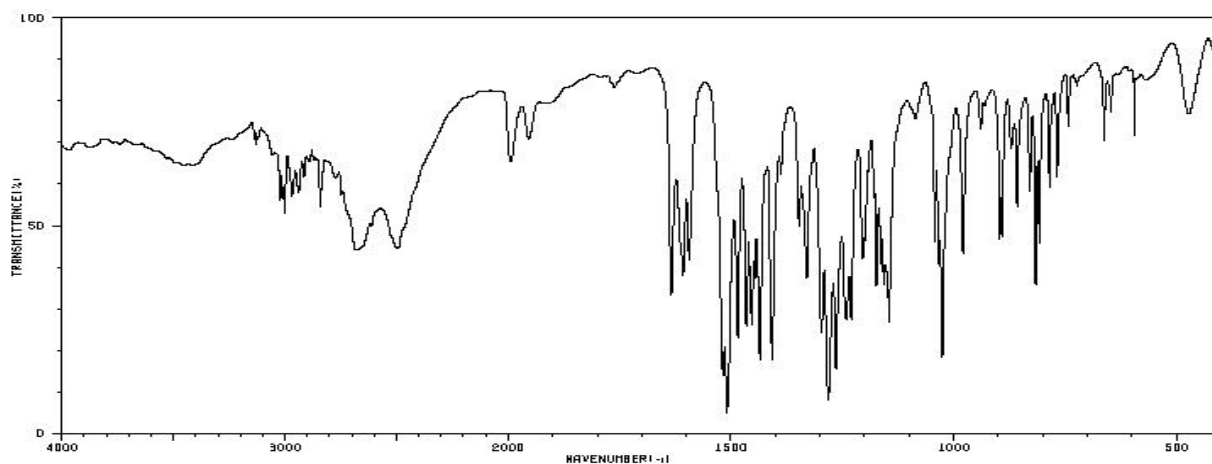
Властивості. Кристалічний порошок або кристали білого або майже білого кольору, помірно розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %).

Метаболізм. Папаверин повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту та метаболізується в печінці. Основним шляхом біотрансформації є О-деметилування з утворенням відповідних фенольних метаболітів, зокрема 6-О-деметилпапаверину (36 %). Моно- та біс-деметильовані метаболіти виводяться переважно з жовчю у вигляді глюкуронідів та сульфатів.



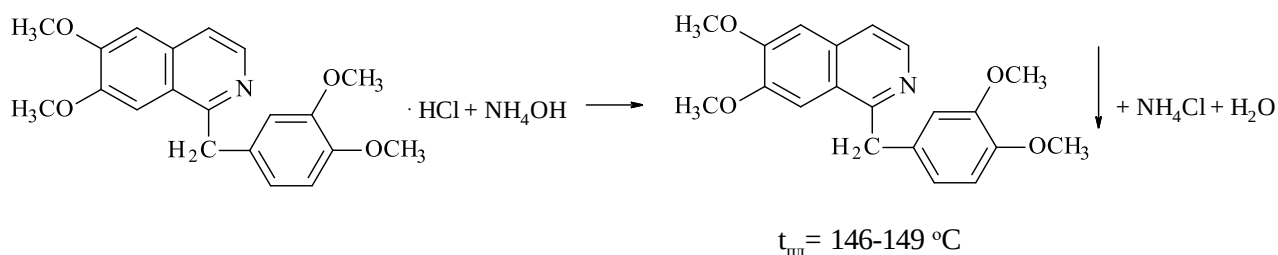
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ папаверину гідрохлориду:



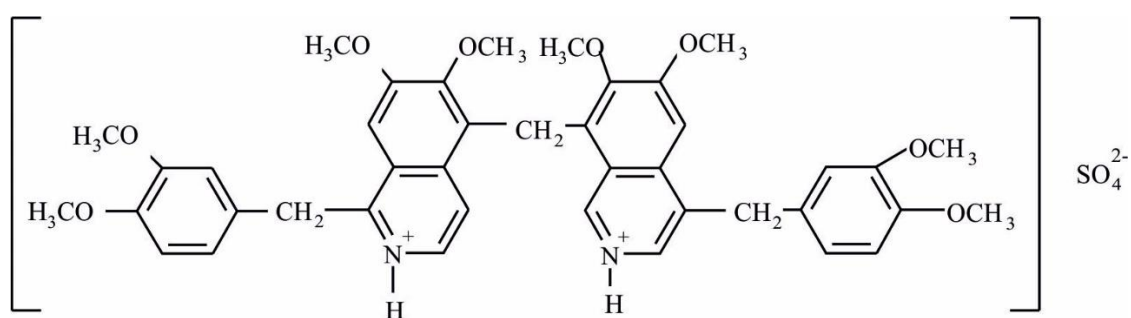
2. ТШХ.

3. Визначення Тплоснови папаверину після осадження розчином аміаку.



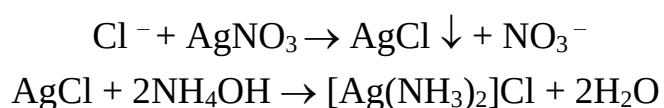
4. Кольорові реакції, в основі яких лежать процеси окиснення та дегідратації:

- реакція з кислотою сірчаною концентрованою: утворюється фіолетове забарвлення;
- реакція з кислотою азотною концентрованою: з'являється жовте забарвлення, яке за нагрівання перетворюється на помаранчеве;
- реакція з оцтовим ангідридом і сульфатною кислотою: з'являється жовте забарвлення з зеленою флюоресценцією (коралін);
- реакція з реактивом Маркі ($\text{CH}_2\text{O} + \text{H}_2\text{SO}_4$): утворюється червоне забарвлення, що переходить у жовте, потім у яскраво-оранжеве.
- реакція з бромною водою та розчином аміаку: з'являється фіолетовий осад, який в етанолі дає фіолетово-червоне забарвлення; із цим утворюється сульфат метиленбіспапаверину, який потім окиснюється:

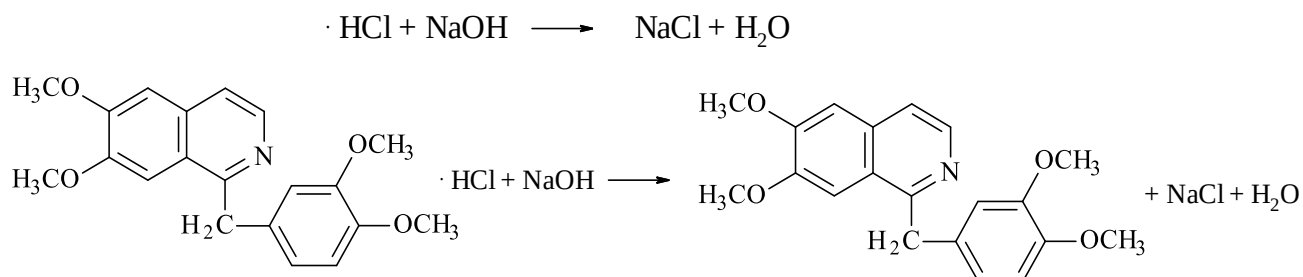


сульфат метиленбіспапаверину

5. Реакція (а) на хлориди. За взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині аміаку:



Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування в суміші етанолу і 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично; $s=1$.

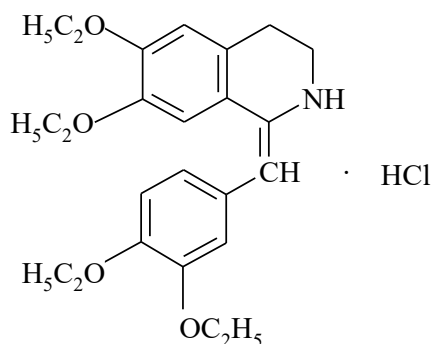


Застосування. Папаверину гідрохлорид у вигляді розчинів для ін'єкцій та таблеток застосовують як спазмолітичний засіб у разі спазмів гладких м'язів органів черевної порожнини (пілороспазму, холециститів, спастичного коліту, спазмів сечовивідних шляхів), спазмів бронхів, а також спазмів периферичних судин і судин головного мозку.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що оберігає від дії світла (щоб уникнути окиснення, фотоокиснення та гідролізу папаверину гідрохлориду, що призводить до пожовтіння розчину та зниження його активності).

Синтетичним аналогом папаверину гідрохлориду, який сьогодні вважають одним із найбільш універсальних спазмолітиків, є дротаверину гідрохлорид.

Дротаверину гідрохлорид (*Drotaverini hydrochloridum*)

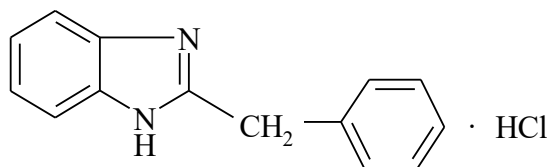


1-(3,4-Діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-
1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

Близьким за фармакологічною дією до папаверину є бендазол.

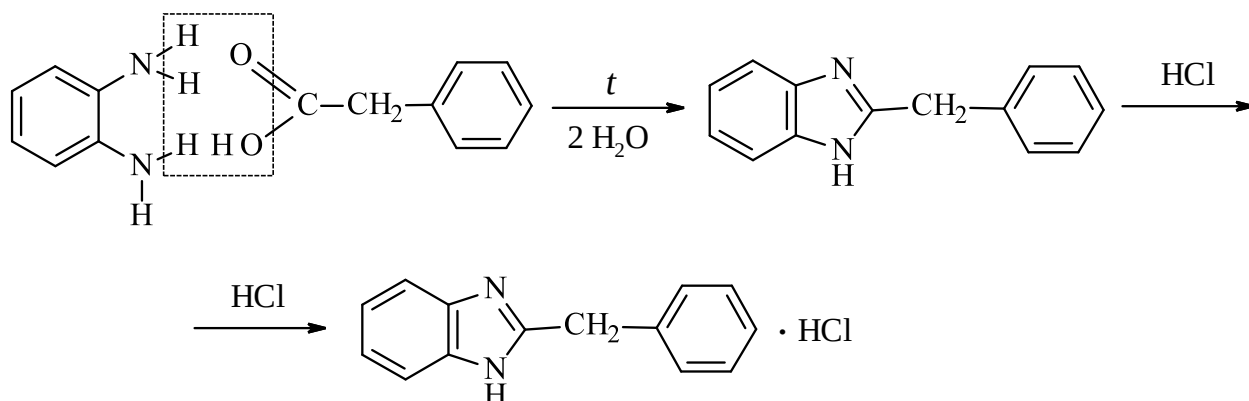
Бендазол (Bendazolum)

Дибазол (Dibazolum)



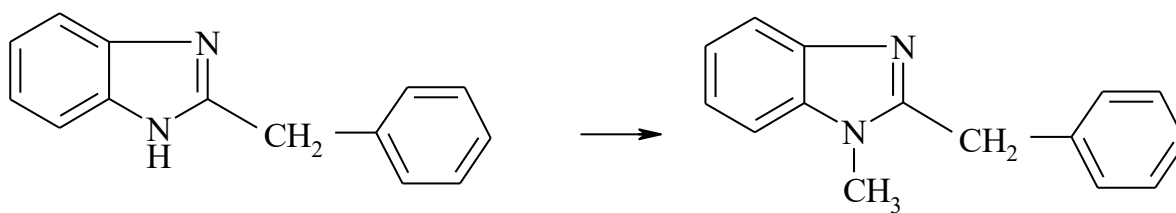
2-Бензилбензімідазолу гідрохлорид

Одержання. Бендазол синтезують конденсацією *орто*-фенілендіаміну з фенілоцтовою кислотою за нагрівання:



Властивості. Білий або білий з трохи сіруватим або жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гірко-солоного смаку. Гігроскопічний. На відміну від інших гідрохлоридів, мало розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %) і практично не розчинний в інших органічних розчинниках.

Метаболізм. Продуктом біотрансформації бендазолу є 1-метил-2-бензилбензімідазол, який утворюється внаслідок метилювання іміногрупи імідазольного кільця бендазолу і видаляється переважно із сечею.

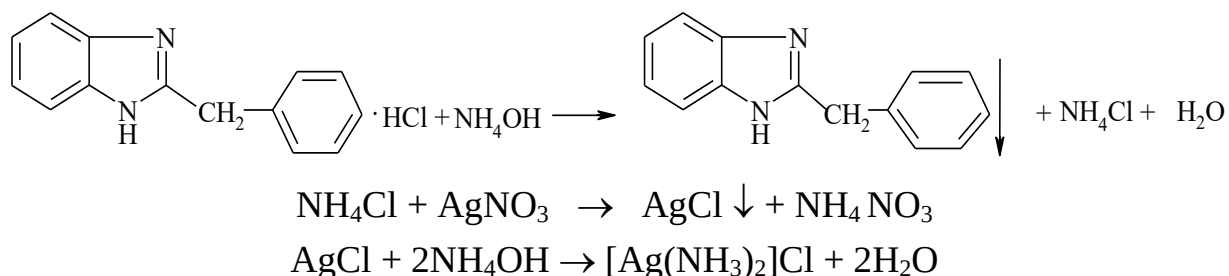


1-метил-2-бензилбензімідазол

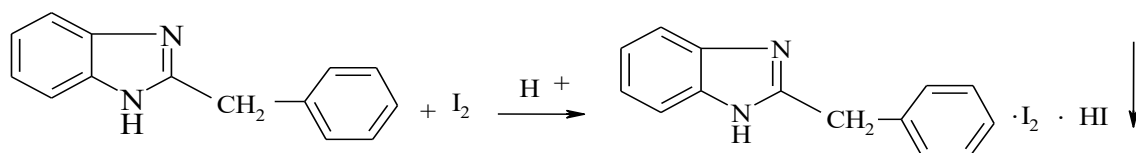
Ідентифікація:

1. УФ-спектрофотометрія.

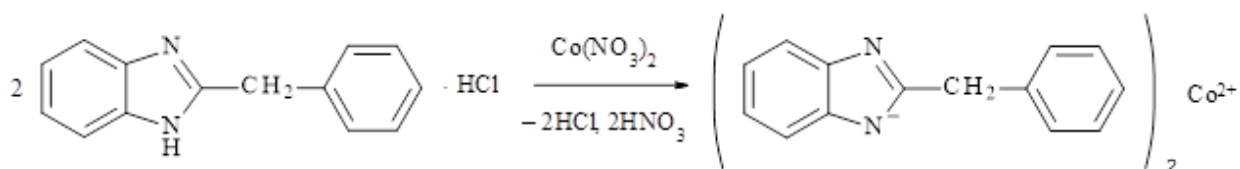
2. Реакція на хлориди після осадження основи бендазолу розчином аміаку:



3. Реакція з розчином йоду в кислому середовищі за рахунок наявності гетероциклічних атомів Нітрогену: утворюється осад полійодиду дибазолу червонувато-сріблястого кольору (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 25 °C):



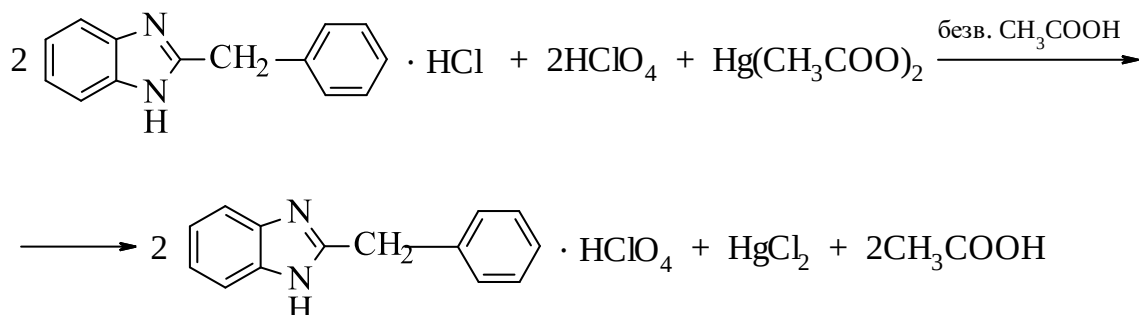
4. Реакція з кобальту нітратом: утворюється блакитне забарвлення.



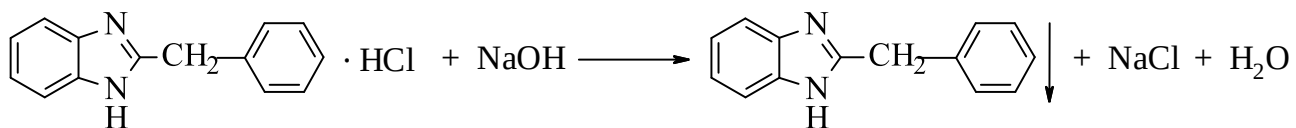
5. Реакція з амонію ванадатом у кислоті сірчаній концентрованій у присутності хлороформу: шар хлороформу поступово набуває вишневого забарвлення.

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі (розчинник – безводна кислота оцтова), пряме титрування в присутності ртуті(II) ацетату, з контрольним дослідом, індикатор – кристалічний фіолетовий; $s=1$.



2. Алкаліметрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, пряме титрування в середовищі етанолу, нейтралізованого за фенолфталеїном; s=1.



Застосування. Застосовують як спазмолітичний засіб у разі спазмів кровоносних судин (за коронарної недостатності, гіпертонічних кризів, виразкової хвороби шлунка, спазмів кишечника). Випускають у вигляді таблеток та ін'єкційних розчинів.

Зберігання. У добре закупореній тарі, у сухому місці за кімнатної температури.

АНТИАНГІНАЛЬНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості антиангінальних фармацевтичних препаратів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання.

ПЛАН:

1. Загальна характеристика антиангінальних засобів, класифікація.
2. Нітروвазодилататори (гліцерину тринітрат (нітрогліцерин), пентаеритритилу тетранітрат).
3. Антагоністи іонів кальцію.
 - 3.1. Фенілалкіламіни (верапамілу гідрохлорид).
 - 3.2. Дигідропіридини (ніфедипін, амлодипіну бесілат).
 - 3.3. Бензотіазепіни (дилтіазему гідрохлорид).

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИАНГІНАЛЬНИХ ЗАСОБІВ, КЛАСИФІКАЦІЯ

Порушення кровопостачання і метаболізму міокарда є основною причиною найпоширеніших захворювань серця: стенокардії, інфаркту міокарда тощо. Через часте використання таких засобів для лікування стенокардії їх почали називати антиангінальними препаратами (від *angina pectoris*).

Антиангінальні засоби за рахунок різних механізмів відновлюють невідповідність між потребою міокарда в кисні та його доставлянням по вінцевих судинах. Клінічно це проявляється купіруванням або запобіганням нападам стенокардії (покращенням перебігу хвороби) та підвищенням толерантності пацієнтів до фізичних навантажень.

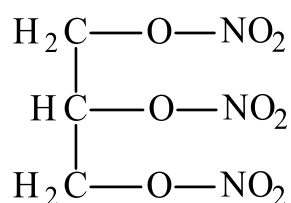
До антиангінальних засобів належать:

- неорганічні та органічні нітрити,
- органічні нітрати (нітровазодилататори),
- β -адреноблокатори,
- блокатори кальцієвих каналів.

2. НІТРОВАЗОДИЛЯТОРИ

Органічні нітрати знімають спазм коронарних судин шляхом усунення дефіциту ендотеліального релаксувального фактора NO (ендогенного оксиду нітрогену(II)) у результаті вивільнення його за часткової трансформації нітратів у нітрити. Оксид нітрогену(II) є дуже нестабільною сполукою, яка швидко (протягом 6-50 с) інактивується в організмі під впливом кисневих радикалів, тому одночасно з нітратами доцільно призначати антиоксиданти.

Гліцерину тринітрату розчин (*Glyceroli trinitratis solutio*)

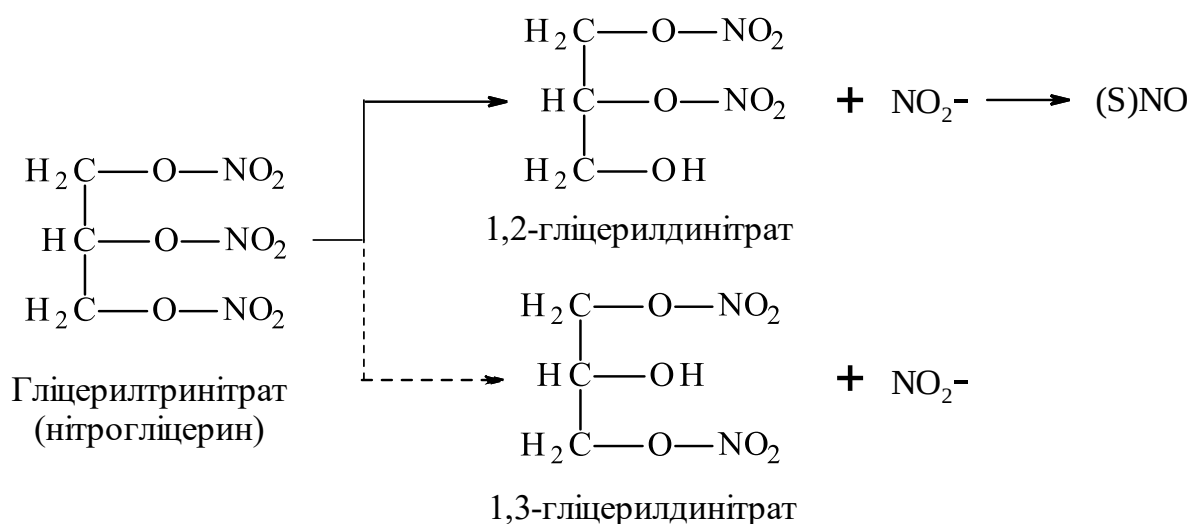


Етанольний розчин пропан-1,2,3-тріолу тринітрату

Властивості. Чистий гліцерину тринітрат є безбарвною або жовтуватою рідиною, що практично не змішується з водою. Легко розчинний в етанолі (96 %), змішується з ацетоном. Фармакопейною субстанцією є етанольний розчин (1 %-10 %) гліцерину тринітрату – прозора безбарвна або жовтувата рідина.

Метаболізм. Гліцерину тринітрат легко всмоктують слизові оболонки та шкіра. Після перорального вживання він значною мірою руйнується в печінці (ефект «першого проходження» крізь печінку), тому набагато ефективніший за сублінгвального застосування. За сублінгвального вживання гліцерину тринітрат швидко проникає в кров, де піддається відновленню з утворенням оксиду нітрогену(II). Ефект настає за 1-2 хвилини. Метаболіти виводяться із сечею.

Нітрогліцерин метаболізується до нітриту, 1,2-гліцерилдинітрату або 1,3-гліцерилдинітрату. Із цим шляхи біоактивації нітрогліцерину каталізуються мітохондріальною альдегіддегідрогеназою і призводять до утворення 1,2-динітрату та нітриту. Потім нітрит метаболізується до оксиду нітрогену або S-нітрозотіолу. Шляхи деградації призводять до утворення переважно 1,3-динітрату та нітриту, а не 1,2-динітрату та нітриту. 1,2- та 1,3-динітрогліцерини менш активні, ніж нітрогліцерин, але мають триваліший період напіврозпаду, що пояснює пролонговані ефекти нітратів.

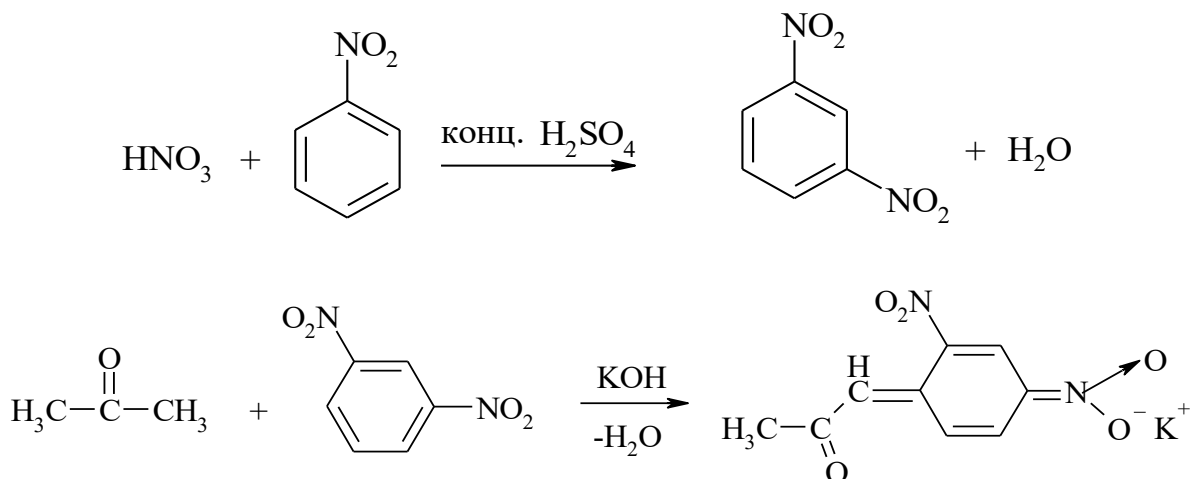


Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ гліцерину тринітрату.
2. ТШХ.

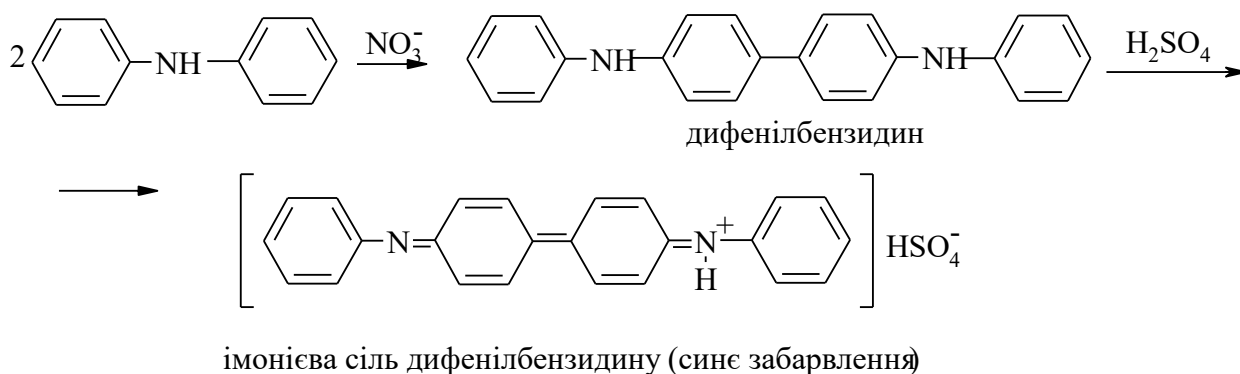
3. Реакції на нітрати в сухому залишку (субстанцію сушать у струмені азоту за нормальної температури близько 40 °C):

а) з нітробензолом і ацетоном з'являється темно-фіолетове забарвлення:

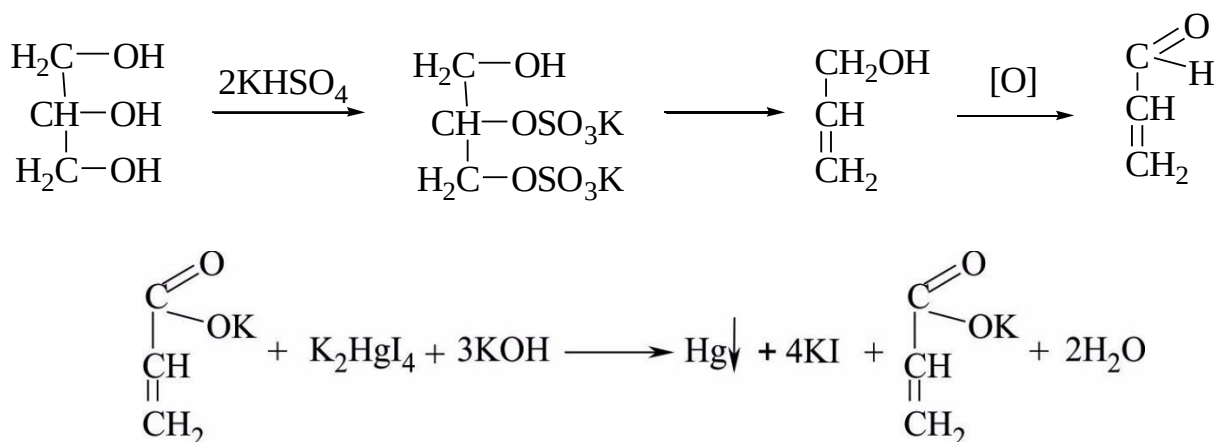


b) субстанція не знебарвлює розчин калію перманганату;

c) реакція з дифеніламіном у присутності кислоти сірчаної концентрованої; утворюється синє забарвлення:

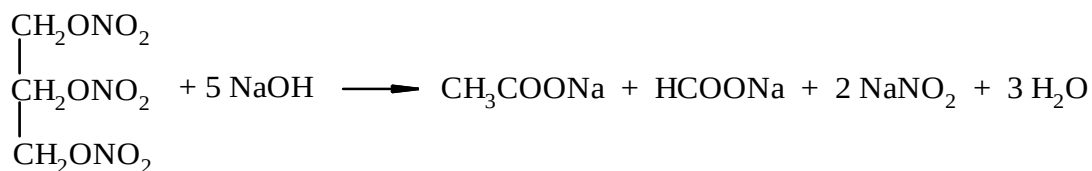


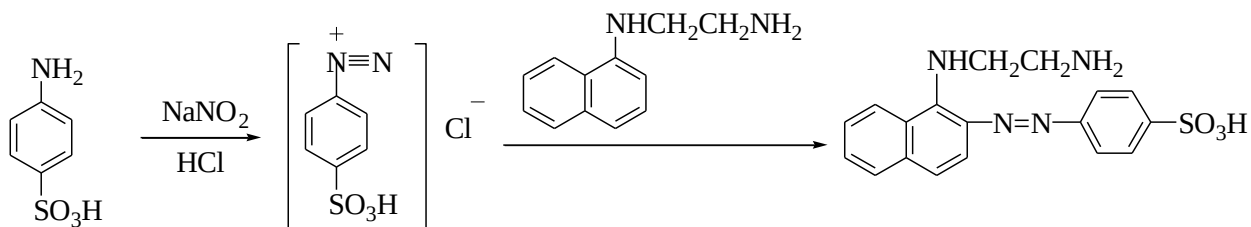
4. Реакція на залишок гліцерину після гідролізу речовини: за нагрівання з калію гідросульфатом утворюється акролеїн (неприємний запах), який визначають за допомогою паперу, просякненого розчином калію гідросульфату, за утворенням темної плями.



Кількісне визначення:

1. Абсорбційна спектрофотометрія у видній ділянці спектра ($\lambda = 540 \text{ nm}$), метод стандарту. Метод заснований на визначенні оптичної щільності забарвленого продукту, який утворюється після лужного гідролізу речовини за взаємодії з розчином сульфанілової кислоти в кислому середовищі й розчином нафтилетилендіаміну дигідрохлориду:





Паралельно вимірюють оптичну густину розчину порівняння (готують з натрію нітриту). Вміст гліцерину тринітрату, %, розраховують за формулою:

$$\frac{A_T \cdot m_S \cdot C}{A_R \cdot m_T \cdot 60,8},$$

де: A_T – оптична густина випробовуваного розчину;

m_T – маса наважки субстанції нітрогліцерину, мг;

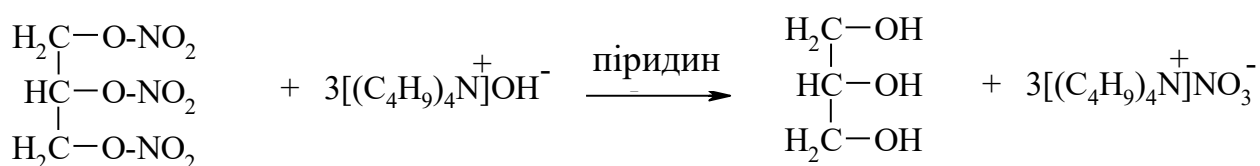
C – вміст NaNO_2 натрію нітриту, %;

A_R – оптична густина розчину порівняння;

m_S – маса наважки натрію нітриту, мг;

60,8 – коефіцієнт перерахунку натрію нітриту на нітрогліцерин з урахуванням мольних співвідношень.

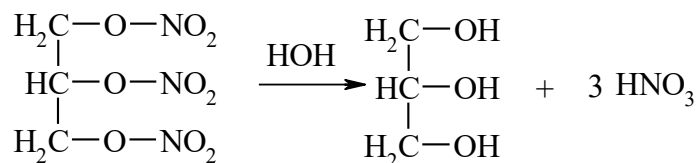
2. Алкаліметрія у неводному середовищі (розчинник – піридин), титрант – розчин тетрабутиламонію гідроксиду, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично; $s = 1/3$:



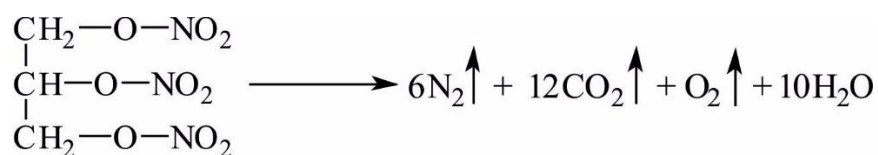
Застосування. Застосовують за гострої серцевої недостатності, зокрема в разі інфаркту міокарда, набряку легень як спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб. Гліцерину тринітрат випускають у вигляді розчинів, пігулок, капсул, мазей, трансдермальних пластрів. Препарати нітрогліцерину пролонгованої дії – це сустак, нітронг, нітрогранулонг, сустоніт, нітро-мак ретард та ін.

Зберігання. Зберігають у добре закупорених контейнерах, у прохолодному, захищеному від світла місці, подалі від вогню.

За хімічною структурою нітрогліцерин належить до естерів і під дією води може гідролізуватись:

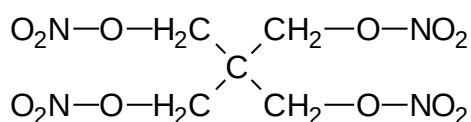


Під час одержання та зберігання препарату важливо дотримуватись особливої обережності, бо за нагрівання або від удару він може вибухнути:



Пролитий нітрогліцерин треба одразу залити лугом.

Пентаеритритилу тетранітрат (Pentaerythritoli tetranitras)



2,2-Біс(гідроксиметил)пропан-1,3-діол тетранітрат

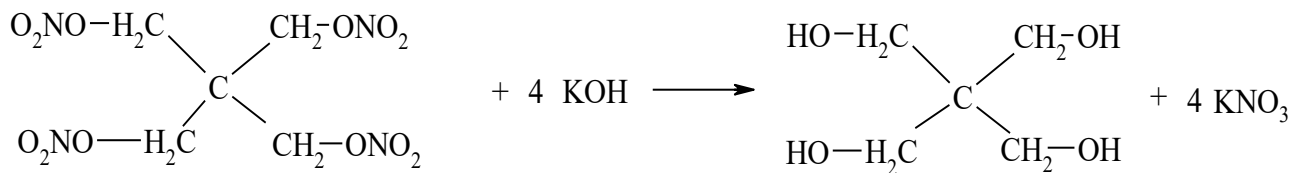
За хімічною будовою та фармакологічними властивостями пентаеритритилу тетранітрат близький до нітрогліцерину, проте повільніше всмоктується слизовими оболонками і чинить менш різку, але тривалішу дію.

Властивості. Пентаеритритилу тетранітрат – білий кристалічний порошок, практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %).

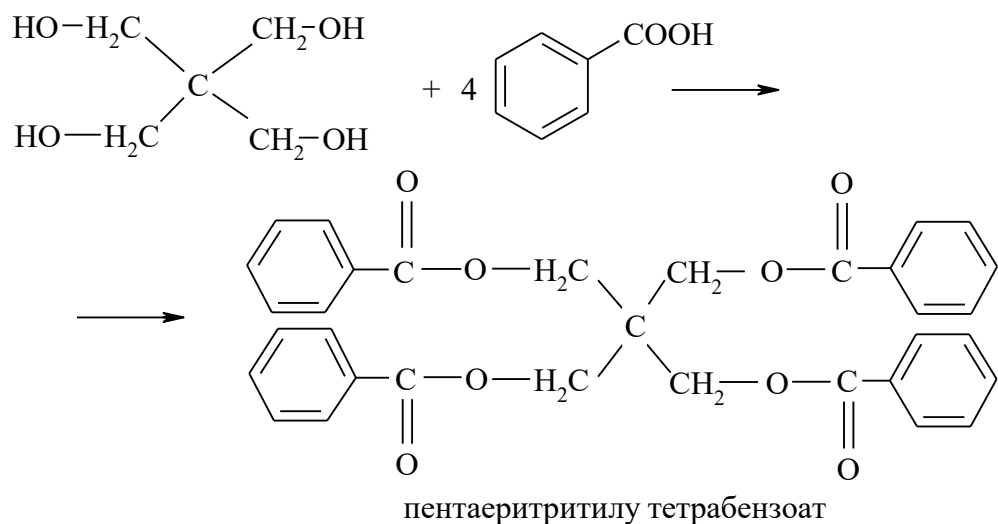
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ пентаеритритилу тетранітрату.
2. ТШХ.

3. Реакція утворення тетрабензоату пентаеритритилу та визначення його температури плавлення (99-101 °C).



пентаеритритилу тетранітрат



4. Реакція на нітрати з дифеніламіном після гідролізу.

Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

Застосування. Пентаеритритилу тетранітрат застосовують аналогічно гліцерину тринітрату як спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб.

Зберігання. У добре закупорених контейнерах, у прохолодному, захищеному від світла місці.

Пентаеритритилу тетранітрат, як і нітрогліцерин, – вибухонебезпечна речовина!

3. АНТАГОНІСТИ ІОНІВ КАЛЬЦІЮ

Іони кальцію Ca^{2+} сприяють посиленню скоротливості міокарда, викликають звуження судин і підвищення судинного опору, сприяють підвищенню тонуусу бронхів і органів шлунково-кишкового тракту, сечоводів і сечовивідних шляхів, стимулюють секрецію гормонів гіпофіза і вивільнення надниркових залоз. Іони кальцію беруть участь у процесі виділення нейромедіаторів пресинаптичними нервовими закінченнями.

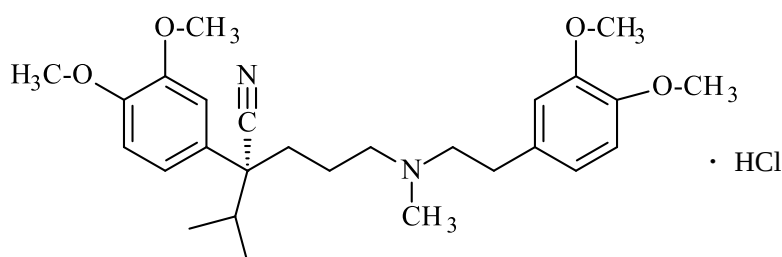
Основний механізм дії антагоністів кальцію полягає в тому, що вони гальмують проникнення іонів кальцію в м'язові клітини серця та судин через повільні кальцієві канали L-типу. Знижуючи концентрацію іонів Ca^{2+} у кардіоміоцитах і клітинах гладкої мускулатури судин, вони розширюють коронарні артерії та периферичні артерії і артеріоли, чинять виражену судинорозширювальну дію. Верапаміл переважно впливає на міокард, тоді як більшість дигідропіридинів мають сильніший вплив на гладку мускулатуру, а не на серце; дилтіазем має рівномірний вплив. Ефект антагоністів кальцію розвивається поступово, вони діють довго. Тому їх застосовують переважно для тривалої терапії ішемічної хвороби серця та профілактики стенокардії.

Класифікація антагоністів кальцію за хімічною структурою:

- фенілалкіламіни (верапаміл, галопаміл та ін);
- дигідропіридини (амлодипін, ніфедипін, нікардипін та ін);
- бензотіазепіни (дилтіазем та ін).

3.1. ФЕНІЛАЛКІЛАМІНИ

Верапамілу гідрохлорид (Verapamili hydrochloridum)



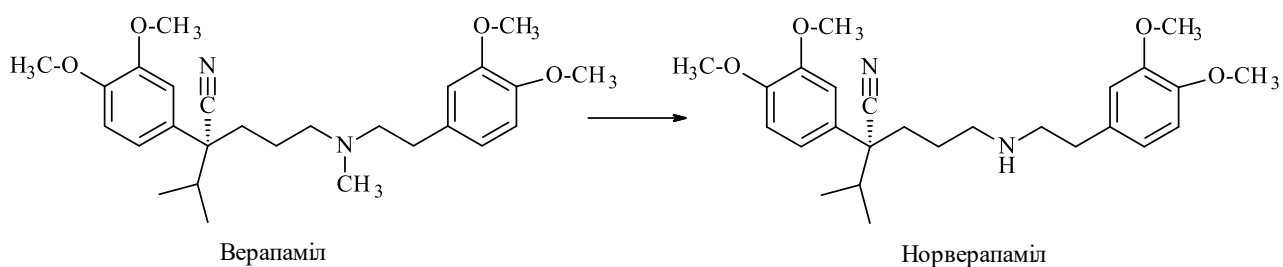
та енантіомер

(2*RS*)-[2-(3,4-Диметоксифеніл)-5-[(2-(3,4-диметоксифеніл)етил(метил)аміно)]-2-(1-метилетил)пентаннітрил гідрохлорид

Властивості. Верапамілу гідрохлорид – білий кристалічний порошок. Розчинний у воді, легко розчинний у метанолі, помірно розчинний в етанолі (96 %).

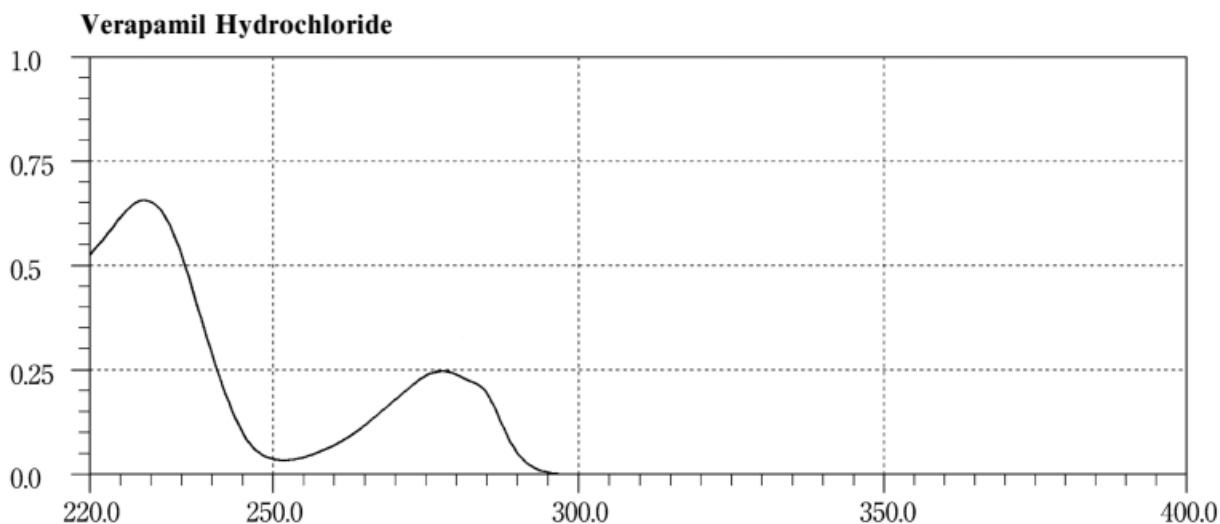
Метаболізм. Верапаміл – це рацемічна суміш (S)-та (R)-ізомерів, що відрізняються за кінетикою та активністю. S-ізомер є більш активний, але має короткий період напіввиведення. Тому за внутрішньовенного введення за рахунок вищої концентрації S-ізомеру кардіотоксичні ефекти розвиваються більше, ніж за перорального вживання.

Повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, зв'язується з білками плазми на 90 %. Метаболізується в печінці з утворенням норверапамілу, що володіє 20 % гіпотензивної активності верапамілу, та 11 інших метаболітів (визначають у слідових кількостях). У незміненому вигляді виділяється близько 5 % препарату. У разі порушення функції печінки час виведення препарату значно подовжується.

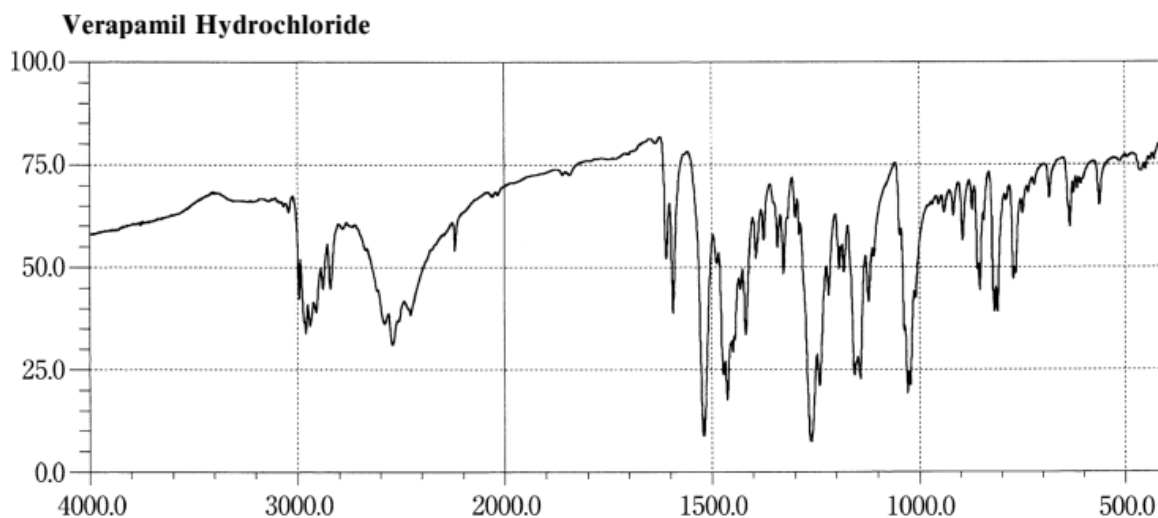


Ідентифікація:

1. УФ-спектрофотометрія:

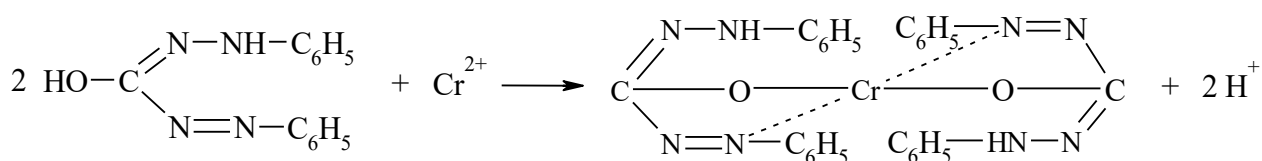
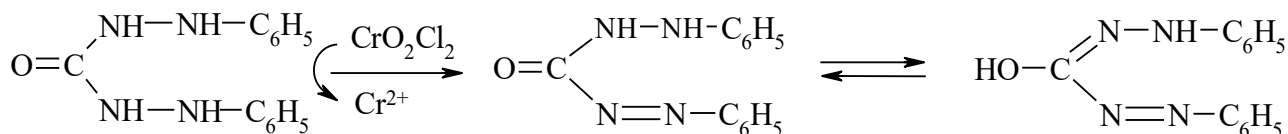
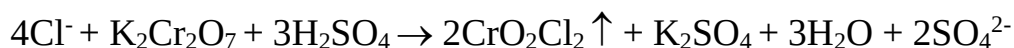


2. ІЧ-спектроскопія: відповідність спектру ФСЗ верапамілу гідрохлориду:



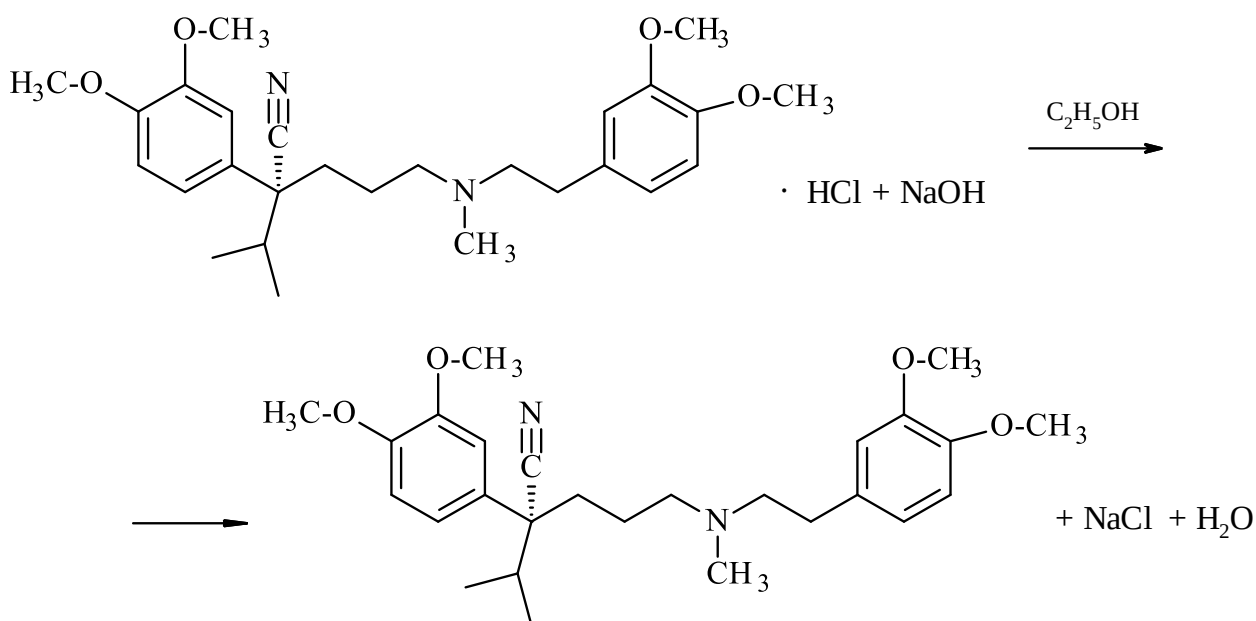
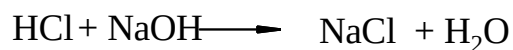
3. ТШХ.

4. Реакція (b) на хлориди. Після взаємодії хлоридів з розчином калію дихромату та сірчаною кислотою папір, змочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

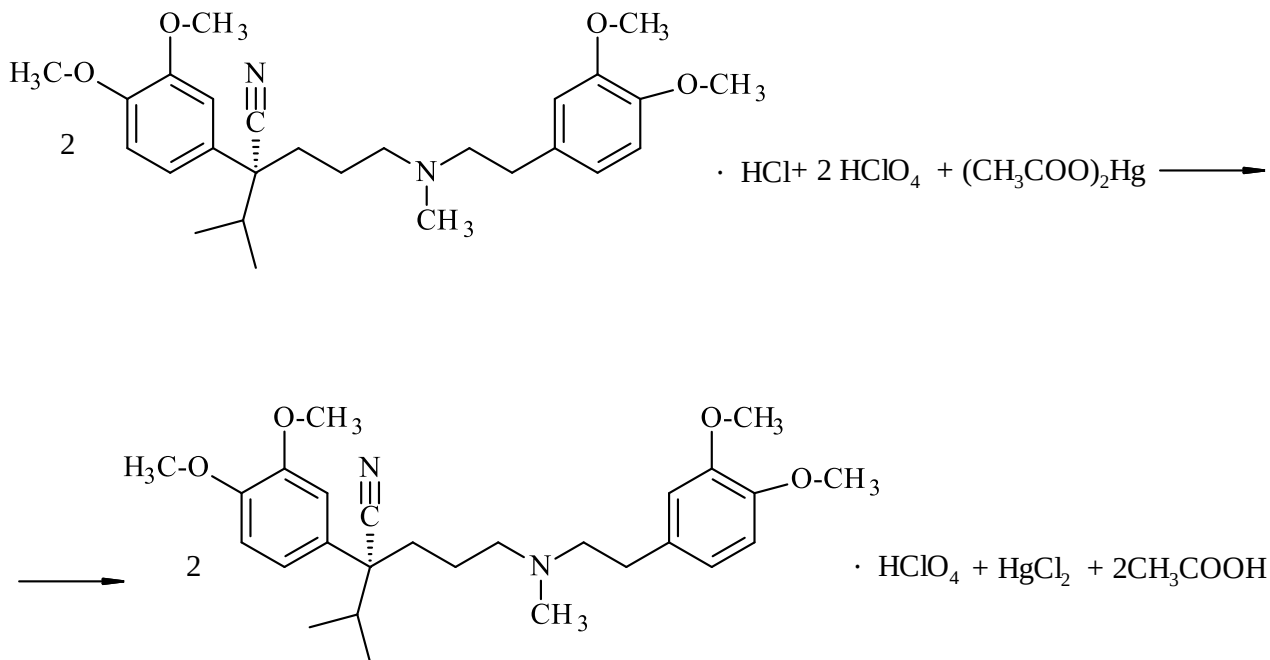


Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія, пряме титрування в суміші етанолу і 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти, титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду потенціометрично; s=1.



2. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування 0,1 М розчином хлорної кислоти в присутності ртуті(II) ацетату.

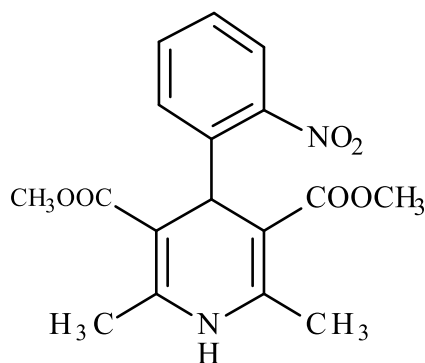


Застосування. Призначають у разі тахікардії, артеріальної гіпертензії, хронічної ІХС. Випускають у розчинах для ін'єкцій, таблетках.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

3.2. ДИГІДРОПІРИДИНИ

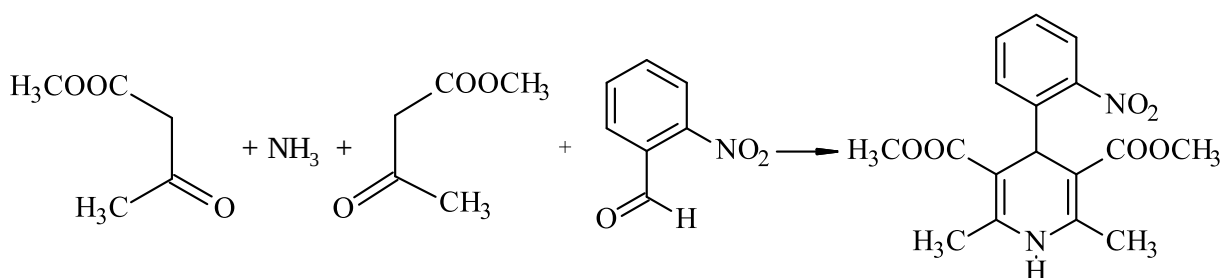
Ніфедипін (Nifedipinum)



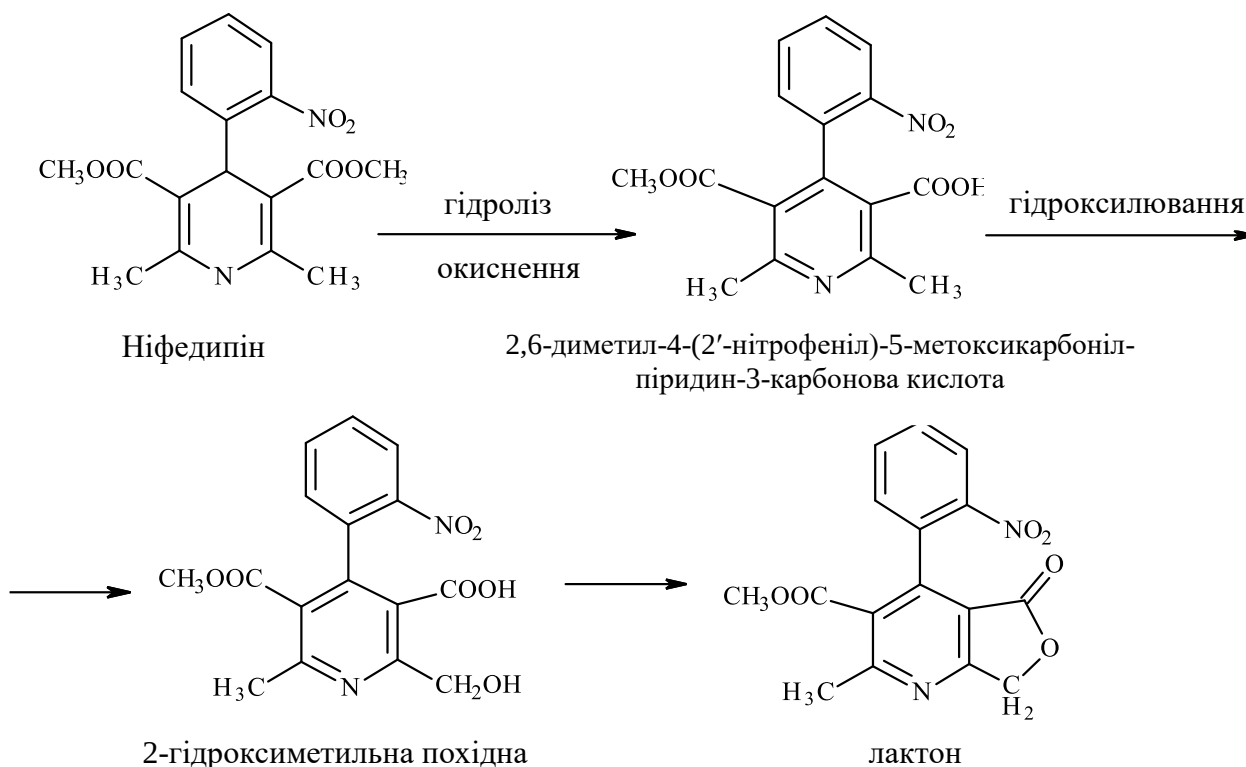
Диметил 2,6-диметил-4-(2-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат або 2,6-диметил-4-(2'-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбонової кислоти диметиловий естер

Властивості. Жовтий кристалічний порошок без запаху та смаку, практично не розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %). Ніфедипін дуже нестійкий до дії денного та УФ-світла, під дією цього фізичного фактора препарат піддається розкладу з утворенням продуктів дегідратації, що впливає на його стабільність та фармакологічну дію. Під впливом денного світла або штучного освітлення за певної довжини хвилі субстанція перетворюється на похідну нітрозобенілпіридину. Під впливом УФ-світла субстанція перетворюється на похідну нітрофенілпіридину. Розчини готують безпосередньо перед використанням у темноті або за довгохвильового світла (>420 нм) та зберігають у захищеному від світла місці.

Одержання. Ніфедипін одержують конденсацією метилацетоацетату, аміаку та 2-нітробензальдегіду в умовах реакції Ганча:

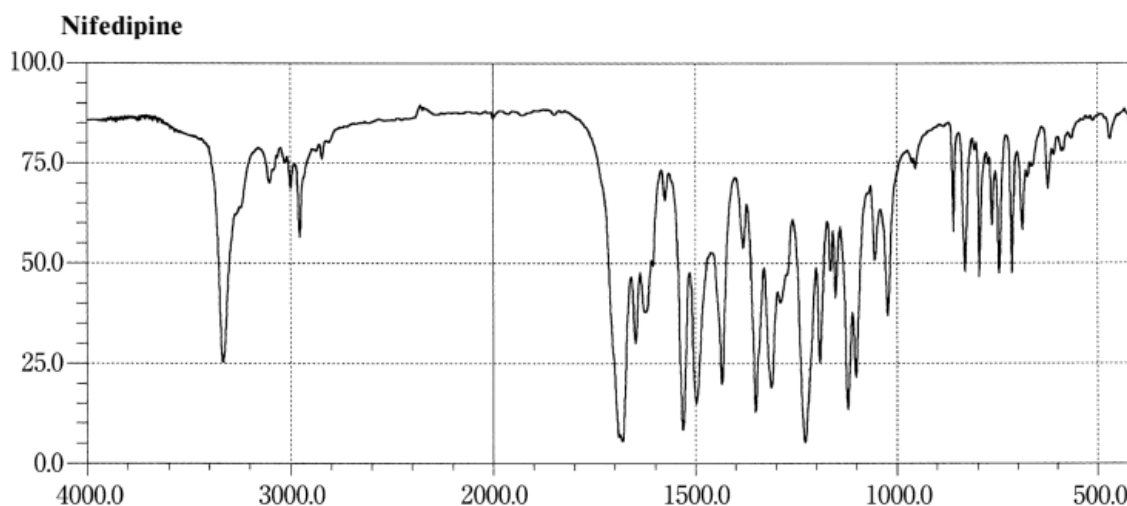


Метаболізм. Повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, виводиться переважно нирками у вигляді неактивних метаболітів.

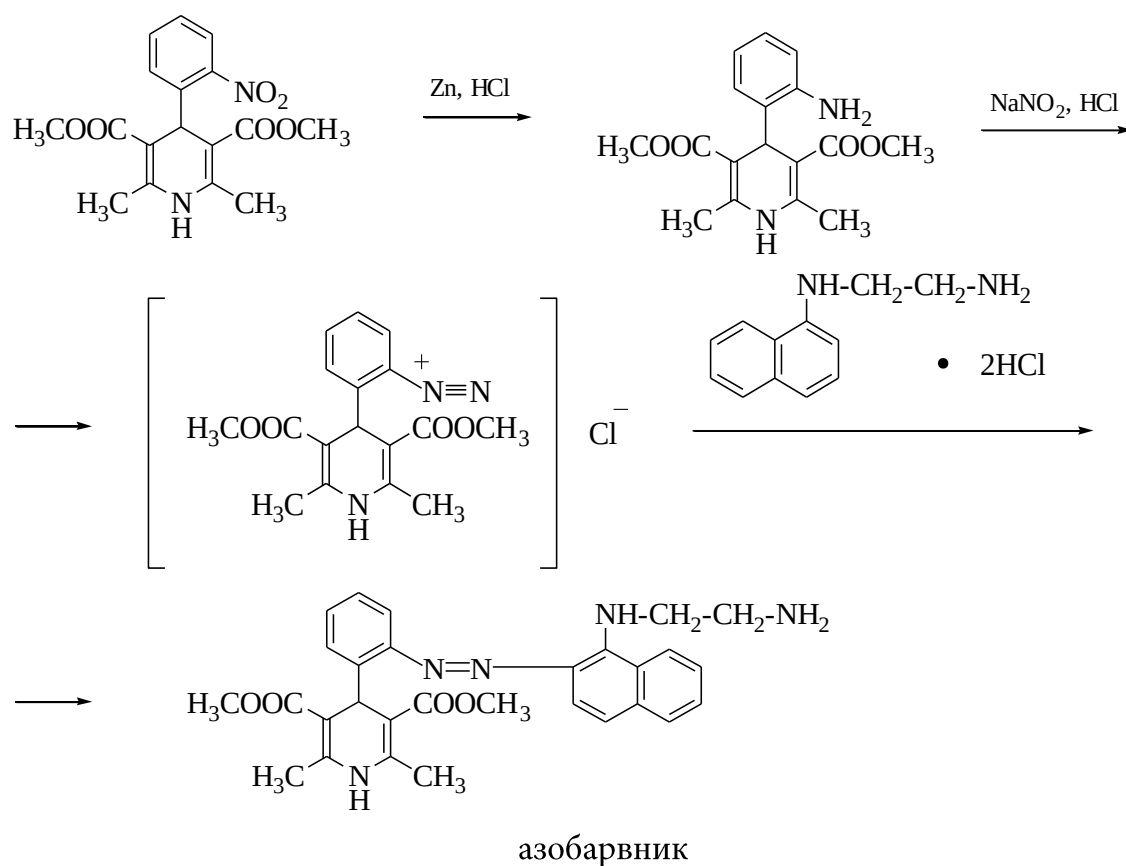


Ідентифікація:

1. Визначення Тпл (від 171 °С до 175 °С).
2. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ ніфедипіну:

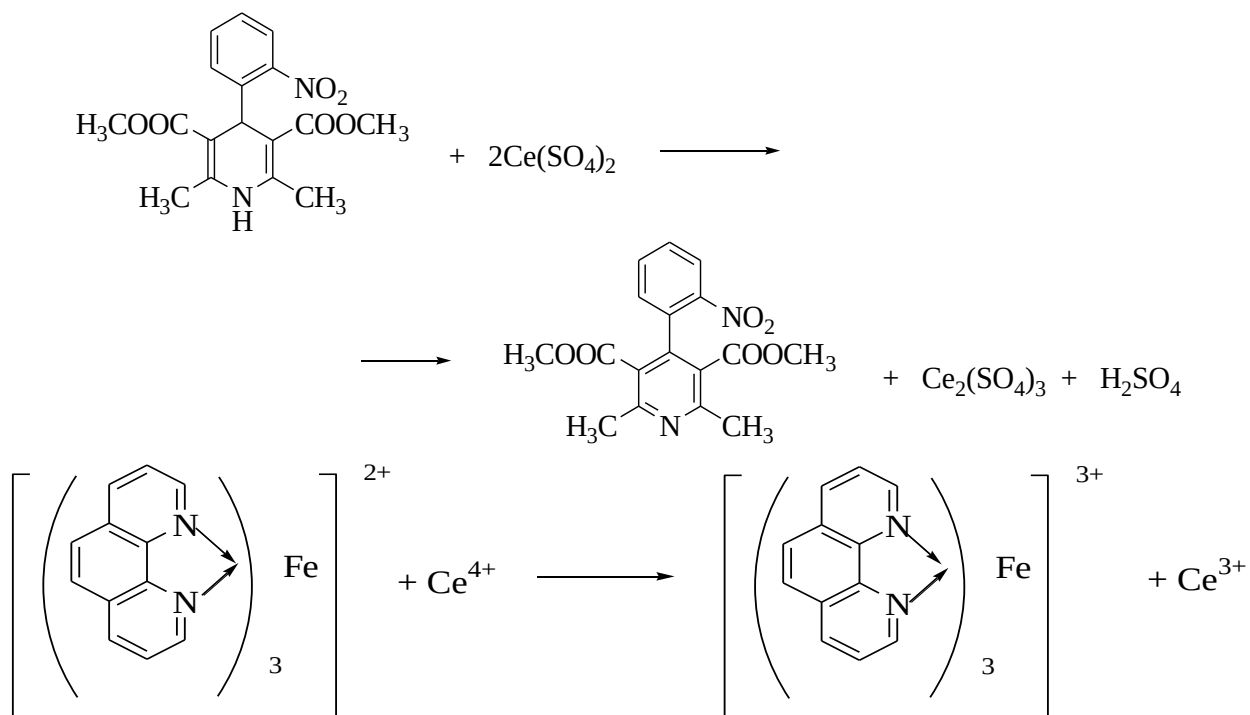


3. ТШХ.
4. Реакція утворення азобарвника з N-(1-нафтил)-етилендіаміном після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи.

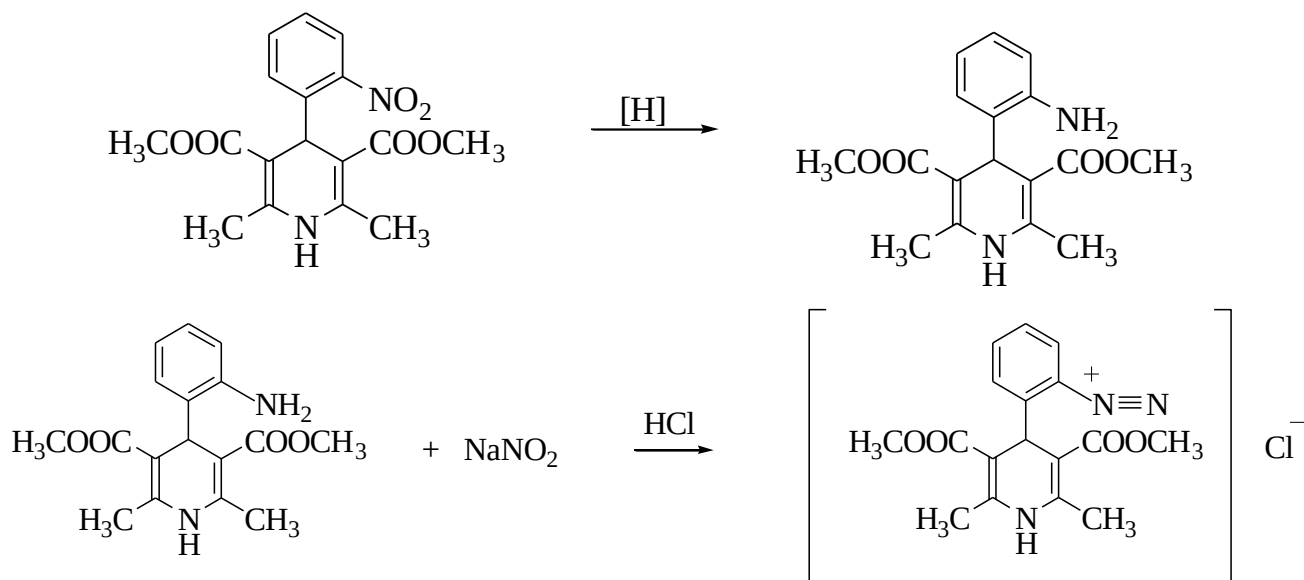


Кількісне визначення:

1. Цериметрія, пряме титрування. Субстанцію ніфедипіну розчиняють у суміші 2-метил-2-пропанолу та хлорної кислоти й титрують 0,1 М розчином церію(IV) сульфату в присутності індикатора фероїну до зникнення рожевого забарвлення; $s = 1/2$.



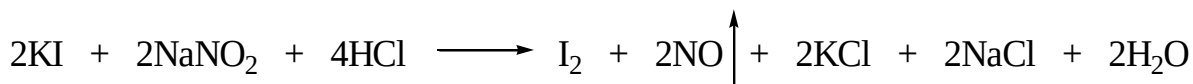
2. Нітритометрія, пряме титрування після відновлення субстанції. Нітритометрію використовують для кількісного визначення органічних лікарських засобів, які містять первинну або вторинну аміногрупу, а також нітрогрупу, яку відновлюють попередньо до аміногрупи. Як титрант використовують натрію нітрит, з якого в кислому середовищі виділяється азотиста кислота; $s=1$.



Кінцеву точку титрування визначають:

- 1) електрохімічно (потенціометричне титрування);
- 2) за допомогою внутрішніх чи зовнішніх індикаторів.

Як внутрішні індикатори використовують тропеолін 00, нейтральний червоний або змішані індикатори (тропеолін 00 в суміші з метиленовим синім). Як зовнішній індикатор використовують йодкрохмальний папір. Титрування ведуть доти, поки крапля титрованого розчину, взята за 1 хвилину після додавання розчину натрію нітриту, миттєво викличе посиніння паперу. Із цим відбувається реакція:

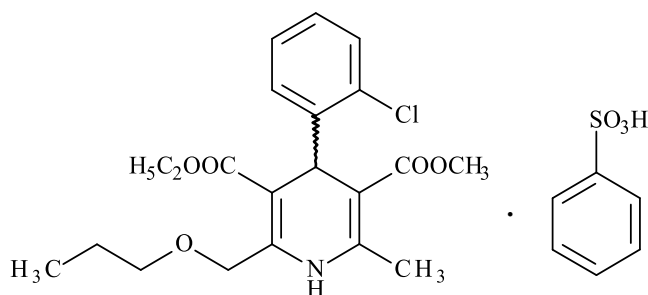


Щоб виключити індикаторну помилку в нітритометрії, паралельно виконують контрольний дослід.

Застосування. Ніфедипін застосовують як антиангінальний засіб у разі ІХС і нападів стенокардії, для зниження артеріального тиску за наявності різних видів гіпертензії. Випускають у розчинах, гідрогелях, таблетках, капсулах тощо.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Амлодипіну бесилат (Amlodipini besilas)

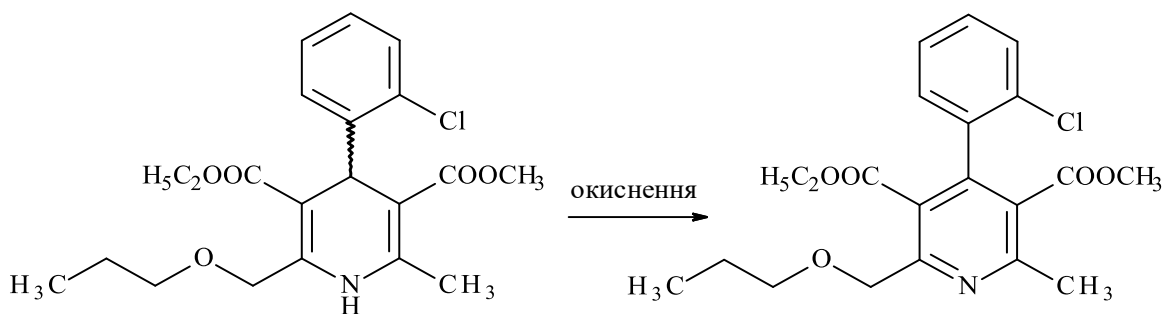


3-Етил-5-метил-(4*RS*)-2-[(2-аміноетокси)метил]-4-(2-хлорфеніл)-
6-метил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат бензолсульфонат

Властивості. Білий або майже білий порошок, малорозчинний у воді, вільно розчинний у метанолі, малорозчинний у безводному етанолі, малорозчинний у 2-пропанолі.

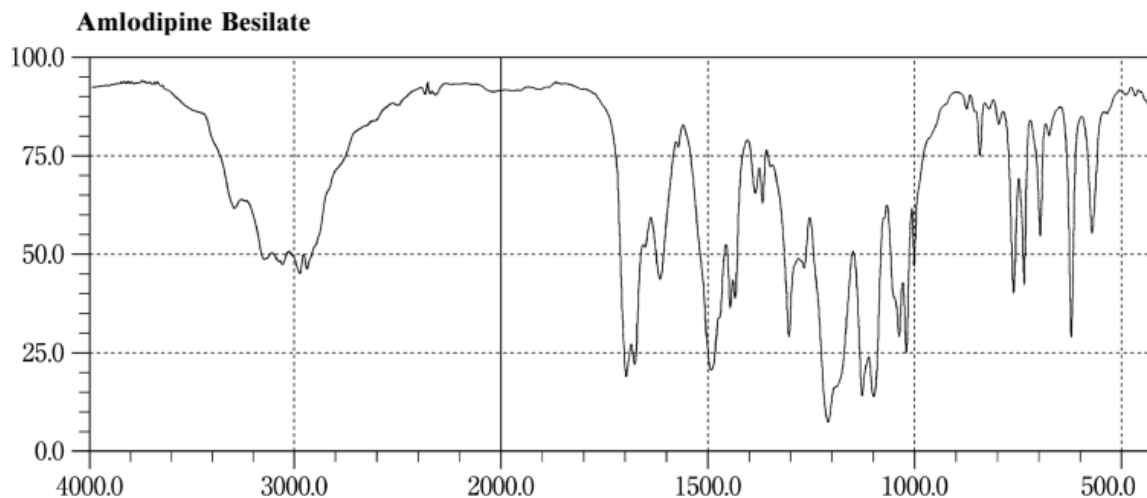
Амлодипін використовують у вигляді рацемічної суміші, хоча лише S(-)-енантіомер є фармакологічно активний, тоді як R(+)-енантіомер у 1000 разів менш активний. У медичну практику окремо впроваджено фармакологічно активний енантіомер амлодипіну – левамлодипін, або (S)-амлодипін, який має вищу ефективність та кращий профіль безпеки.

Метаболізм. Амлодипін демонструє досить тривалий період напіввиведення (~35 годин) і повільно, але інтенсивно метаболізується в печінці. Першим етапом метаболізму амлодипіну є окиснення дигідропіридинового фрагмента до піридинового аналога.



Основний метаболіт (піридиновий аналог) та його похідні, що утворюються внаслідок окиснювального дезамінування, О-деалкілування та гідролізу метилового естеру, є основними метаболітами.

Ідентифікація. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ амлодипіну бесилату:



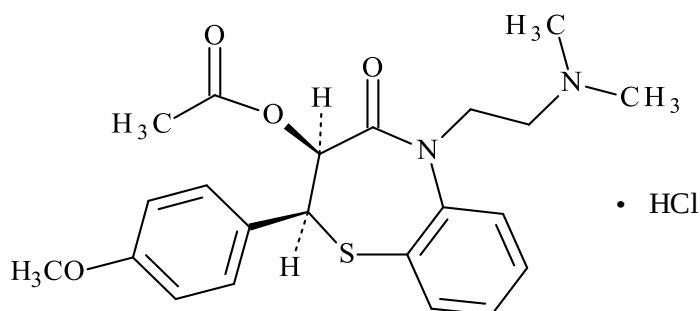
Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

Застосування. Застосовують як антиангінальний засіб у разі стенокардії, артеріальної гіпертензії. Випускають у таблетках.

Зберігання. У герметичній тарі, захищений від світла.

3.3. БЕНЗОТІАЗЕПІНИ

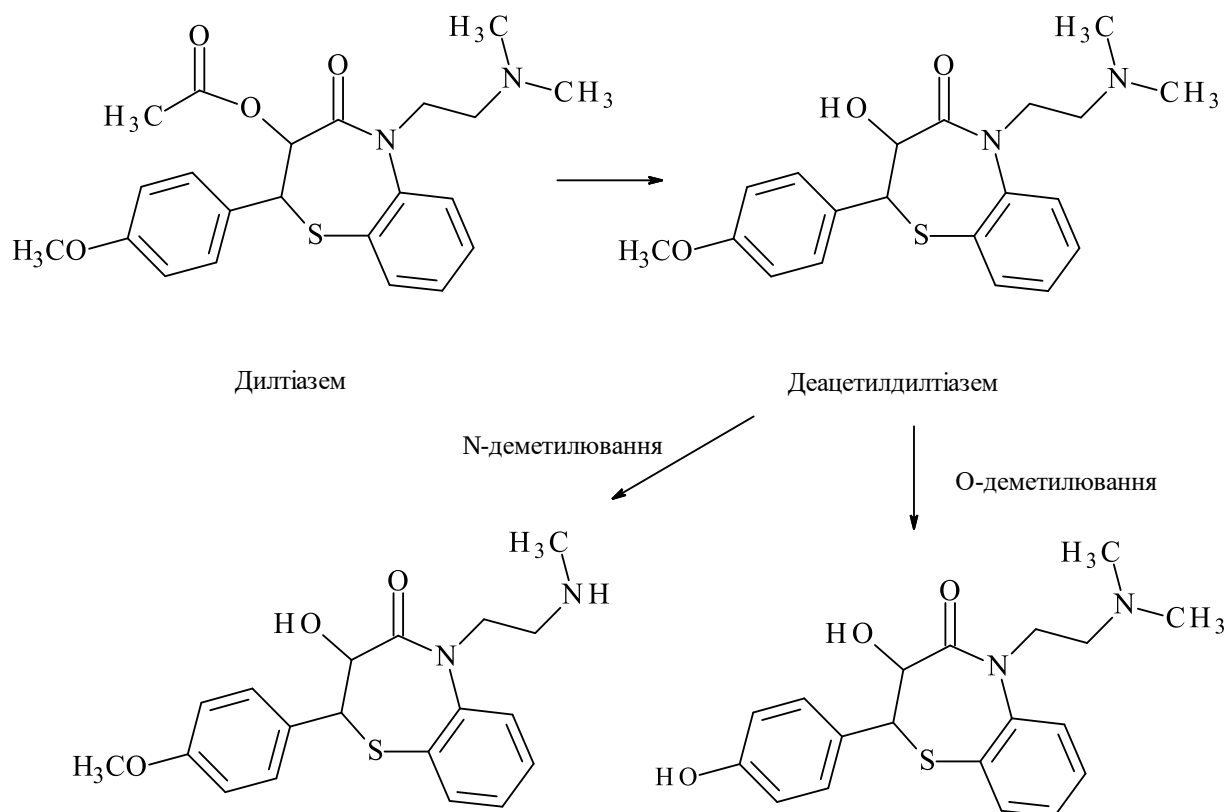
Дилтіазему гідрохлорид (Diltiazemi hydrochloridum)



Гідрохлорид (2S,3S)-5-[2-(диметиламіно)етил]-2-(4-метоксифеніл)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-3-іл ацетату

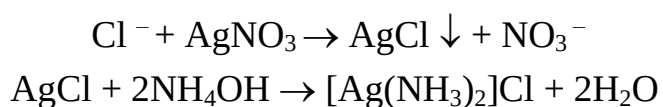
Властивості. Білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %). Оптично активна речовина.

Метаболізм. Повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, виводиться переважно нирками у вигляді неактивних метаболітів, частково через печінку. Активний метаболіт – деацетилдилтіазем – має 25-50 % коронаророзширювальної активності вихідного дилтіазему.

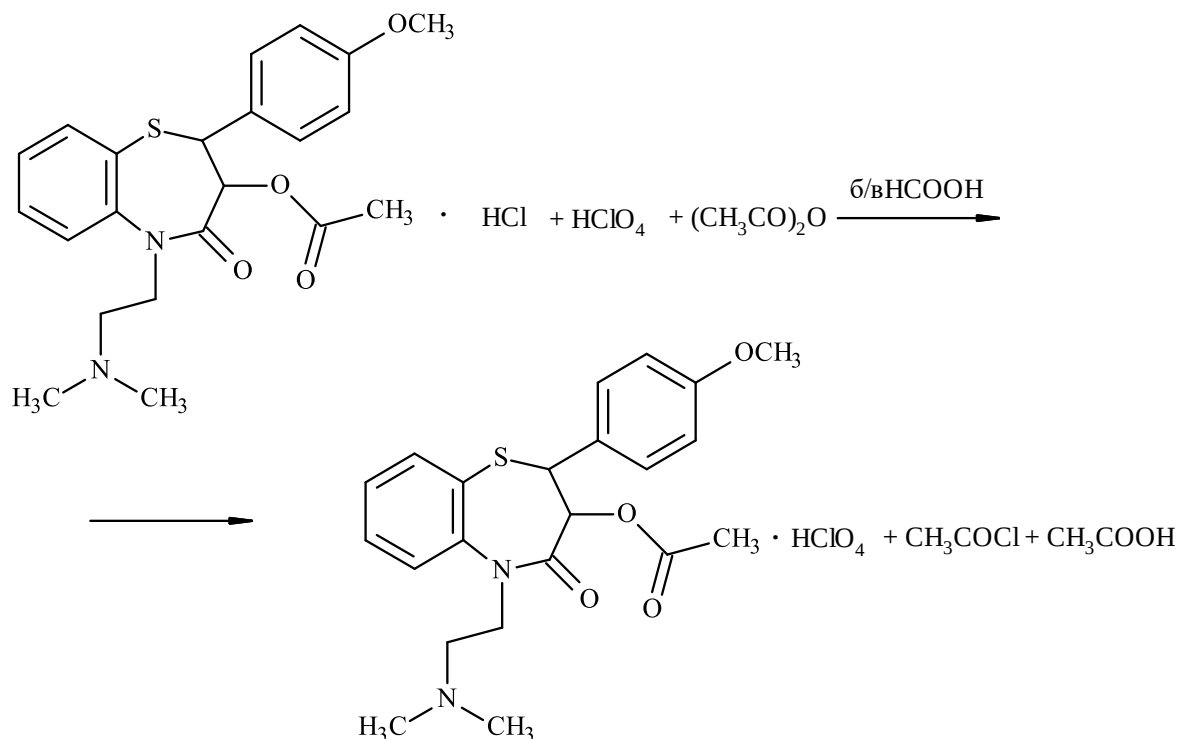


Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ дилтіазему гідрохлориду.
2. ТШХ.
3. Реакція з амонію рейнекатом $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]$: утворюється рожевий осад.
4. Реакція (а) на хлориди. За взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині аміаку:



Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі (розчинники – мурашина кислота та оцтовий ангідрид), пряме титрування з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування; $s=1$.



Застосування. Дилтіазем покращує кровопостачання міокарда, гальмує агрегацію тромбоцитів, знижує підвищений артеріальний тиск, але із цим не впливає на нормальний тиск. Застосовують за стенокардії, артеріальної гіпертензії. Випускають у таблетках.

Зберігання. Зберігають у повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості протиалергічних фармацевтичних препаратів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання.

ПЛАН:

1. Загальна характеристика протиалергічних засобів, класифікація, механізм дії, зв'язок «структура – активність».
2. Похідні аміноалкілових етерів (дифенгідраміну гідрохлорид).
3. Похідні фенотіазину (прометазину гідрохлорид).
4. Трициклічні похідні піперидину (лоратадин).

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИАЛЕРГІЧНИХ ЗАСОБІВ, КЛАСИФІКАЦІЯ, МЕХАНІЗМ ДІЇ, ЗВ'ЯЗОК «СТРУКТУРА – АКТИВНІСТЬ»

Протиалергічні препарати – це групи лікарських засобів, дія яких спрямована на усунення симптомів алергічних реакцій, що виникають після сенсibiliзації організму різними антигенами та повторного контакту організму з ними.

В основу класифікації протиалергічних лікарських засобів покладено механізм їхньої дії. Відповідно виокремлюють:

- I. Лікарські засоби, що пригнічують алергічні реакції негайного типу.
 1. Препарати глюкокортикоїдів (гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон, тріамцинолон, бетаметазон).

2. Антигістамінні лікарські засоби:
 - а) препарати, що гальмують вивільнення і активізацію гістаміну та інших медіаторів алергії (кромолін-натрій, задитен, кетотифен);
 - б) блокатори H_1 -рецепторів (димедрол, діазолін, супрастин, дипразин та ін.).
3. Інгібітори фібринолізу (кислота амінокапронова).
4. Лікарські засоби, що усувають прояви алергічної реакції:
 - а) адреноміметичні засоби (адреналіну гідрохлорид, ефедрин, мезатон);
 - б) М-холіноблокатори (атропіну сульфат).

II. Лікарські засоби, що пригнічують алергічні реакції уповільненого типу: імунодепресивні засоби (глюокортикоїди, цитостатичні засоби).

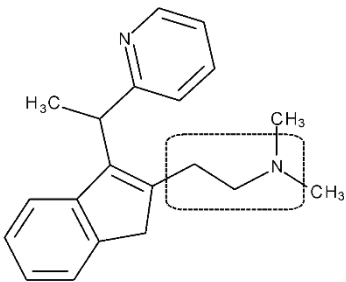
III. Лікарські засоби, що зменшують ушкодження тканин: препарати глюкокортикоїдів, нестероїдні протизапальні препарати.

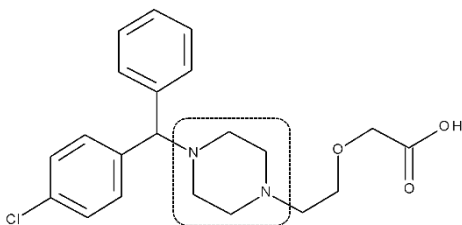
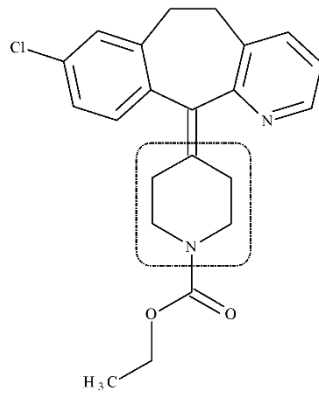
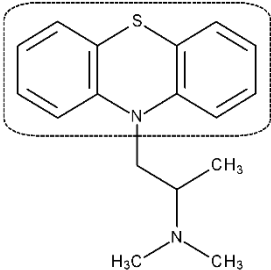
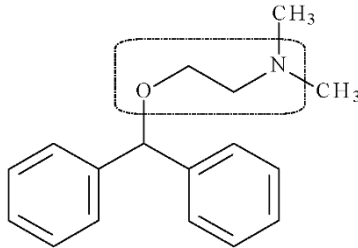
Всі ці види лікарських засобів можна застосовувати системно або місцево, залежно від ступеня і місця ураження.

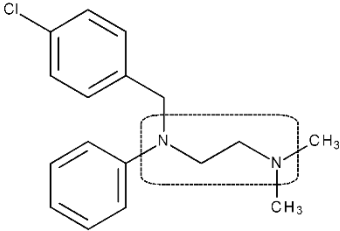
Основною групою лікарських засобів від алергії є *антигістамінні засоби*, які блокують переважно H_1 -рецептори клітин. Призначають їх у разі таких алергічних процесів: анафілактичний шок, сінна лихоманка, алергічний дерматит, набряк Квінке, кропив'янка, лікарські алергії тощо.

За хімічною будовою антигістамінні препарати бувають кількох груп.

Блокатори H_1 -гістамінових рецепторів: хімічна та функціональна класифікація

Хімічний клас	Функціональний клас	
	I генерація (препарати від алергії старого покоління)	II генерація (препарати від алергії нового покоління)
Алкіламіни  диметинден (феністил)	Бромфенірамін, декс-хлорфенірамін, диметинден, трипролідін, фенірамін, хлорфенірамін	Акривастин

Хімічний клас	Функціональний клас	
	I генерація (препарати від алергії старого покоління)	II генерація (препарати від алергії нового покоління)
Піперазини  цетиризин	Буклізин, гідроксизин, меклізин, оксатомід, циклізин	Левоцетиризин, цетиризин
Піперидини  лоратадин	Азатадин, дифенілпіралін, кетотифен, ципрогептадин	Алкафтадин, бепотастин, біластин, дезлоратадин, левокабастин, лоратадин, мізоластин, рупатадин, фексофенадин, ебастин
Фенотіазини  прометадин	Метдилазин, прометазин	
Етаноламіни  дифенгідрамін	Дименгідринат, дифенгідрамін, доксиламін, карбіноксамін, клемастин, фенітолоксамін	

Хімічний клас	Функціональний клас	
	I генерація (препарати від алергії старого покоління)	II генерація (препарати від алергії нового покоління)
Етилендіаміни  хлоропірамін (супрастин)	Антазолін, піриламін, трипеленамін, хлоропі- рамін	
Інші	Доксепін	Азеластин, олапатадин, емедастин, епінастин

Більш традиційною є класифікація антигістамінних засобів за поколіннями.

Класифікація блокаторів гістамінових H₁-рецепторів за поколіннями

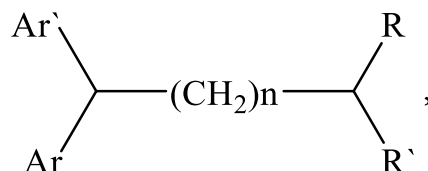
I покоління	II покоління	III покоління
хлоропірамін (супрастин) дифенгідрамін (димедрол) клемастин (тавегіл) мебгідролін (діазолін) фенірамін (данерал) прометазин (піпольфен) квіфенадин (фенкарол) диметинден (феністил)	цетиризин (зиртек, цетрин) лоратадин (klarитин) терфенадин (трексил) астемізол (гісманал) акривастин (семпрекс) азеластин (алергодил) ебастин (кестин) мізоластин (золістам)	левоцетиризин (ксизал) дезлоратадин (еріус, едем) фексофенадин (телфаст) норастемізол

Два представники II покоління – астемізол та терфенадин – у 90-х роках XX ст. було заборонено для застосування в європейських країнах, бо в цих препаратах виявили значну кардіотоксичну дію, яка спричиняла порушення серцевого ритму та призводила до подовження інтервалу Q-T і шлуночкової аритмії (синдром «піруету»).

За впливом на ЦНС (здатністю проходити гематоенцефалічний бар'єр і, відповідно, діяти на мозок) блокатори H₁-гістамінових рецепторів бувають такі: препарати I (класичні, седативні) та II-III поколінь. Протиалергічні препарати I покоління проникають крізь

гематоенцефалічний бар'єр і мають седативний/снодійний ефект. Другий критерій віднесення до поколінь – відсутність у препаратів I покоління високої селективності до периферичних H₁-рецепторів: крім H₁-рецепторів, антигістамінні препарати можуть також діяти на мускаринові, холінергічні, адренергічні та серотонінові рецептори.

Загальна формула блокаторів H₁-гістамінових рецепторів:



де: Ar – арил (зокрема феніл, заміщений феніл, гетероарил);

Ar' – другий арил або арилметильна група;

X – O, C чи N;

(CH₂)_n – вуглецевий ланцюжок, де n=2-3;

R, R' – основні кінцеві аміногрупи.

Взаємозв'язок «структура – активність» (для препаратів I-II покоління):

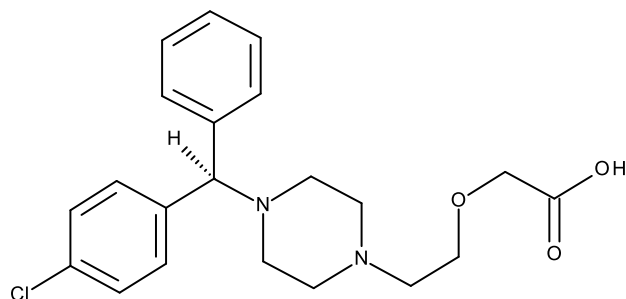
✓ діарильні замісники є необхідною умовою афінитету до гістамінових H₁-рецепторів. Із цим для оптимальної взаємодії з рецептором вони повинні бути непланарними один щодо одного. Два ароматичні замісники можуть утворювати трициклічну систему (фенотіазини, дибензоциклогептени), але вимога непланарності має виконуватися і в цьому випадку. Замісники в ароматичних циклах впливають на активність, зокрема на розподіл в організмі;

✓ амінний фрагмент за рахунок виражених основних властивостей протонується в момент зв'язування з рецептором. Він також є важливий для отримання стабільних твердих лікарських форм шляхом солеутворення;

✓ вуглецевий ланцюг зазвичай містить 2-3 атоми. Як результат, відстань між центральною точкою діарильної циклічної системи та кінцевим атомом Нітрогену становить 5-6 ангстрем. Розгалуження вуглецевого ланцюга зазвичай знижує антигістамінну активність (але є винятки, наприклад, прометазин більш активний, ніж його нерозгалужений аналог). За наявності в молекулі хірального атома Карбону один із стереоізомерів найчастіше виявляє більший афінитет до рецептора;

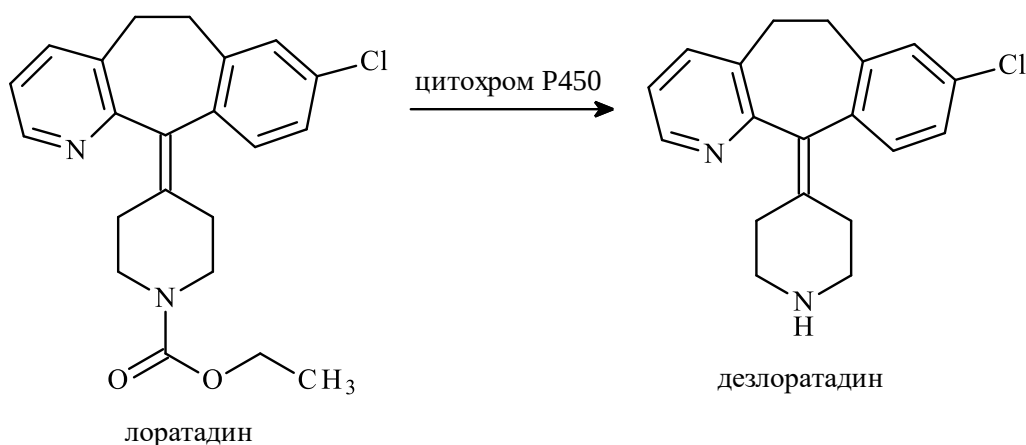
✓ група X разом із вуглецевим ланцюжком (CH₂)_n служить лінкером між ключовими фармакофорами – діарильним та амінним.

Препарати III покоління є чистими енантіомерами або активними метаболітами препаратів-попередників і, як наслідок, мають покращений фармакологічний профіль. Наприклад, левоцетиризин – фізіологічно активний L-енантіомер цетиризину, ефективні дози для якого вдвічі нижчі, ніж у рацемічного цетиризину (суміш L- та D-енантіомерів).

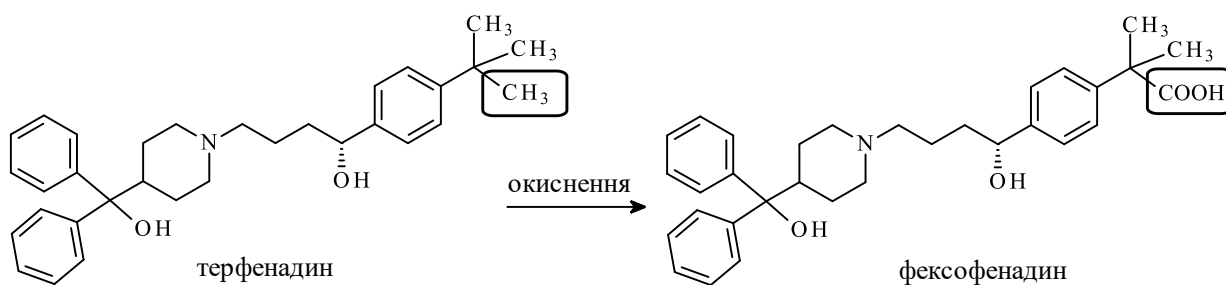


L-енантіомер цетиризину – левоцетиризин

Дезлоратадин – препарат тривалої дії, є первинним активним метаболітом лоратадину (проліки):



Фексофенадин є метаболітом терфенадину. Фексофенадин має покращений фармакологічний профіль: він позбавлений кардіотоксичних властивостей (не викликає аритмії).

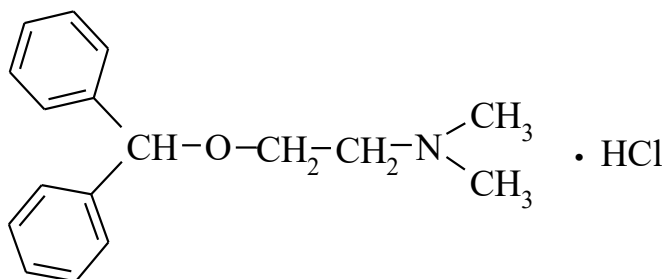


2. ПОХІДНІ АМІНОАЛКІЛОВИХ ЕТЕРІВ

Дифенгідрамін (димедрол) – один із перших синтезованих блокаторів гістамінових H_1 -рецепторів I покоління. Він має досить високу антигістамінну активність і знижує вираженість алергічних та псевдоалергічних реакцій. За рахунок суттєвого холінолітичного ефекту має протикашльову, протиблювотну властивості і водночас спричиняє сухість слизових оболонок, затримку сечовипускання. Внаслідок значної ліпофільності димедрол чинить виражену седативну дію, його можна використовувати як снодійний засіб. Має значний місцевоанестезувальний ефект, унаслідок чого його іноді застосовують як альтернативу за непереносності прокаїну гідрохлориду та лідокаїну. Димедрол представлений у різних лікарських формах, зокрема й для парентерального застосування, що визначає його широке використання для невідкладної терапії.

Дифенгідраміну гідрохлорид (Diphenhydramini hydrochloridum)

Димедрол (Dimedrolum)



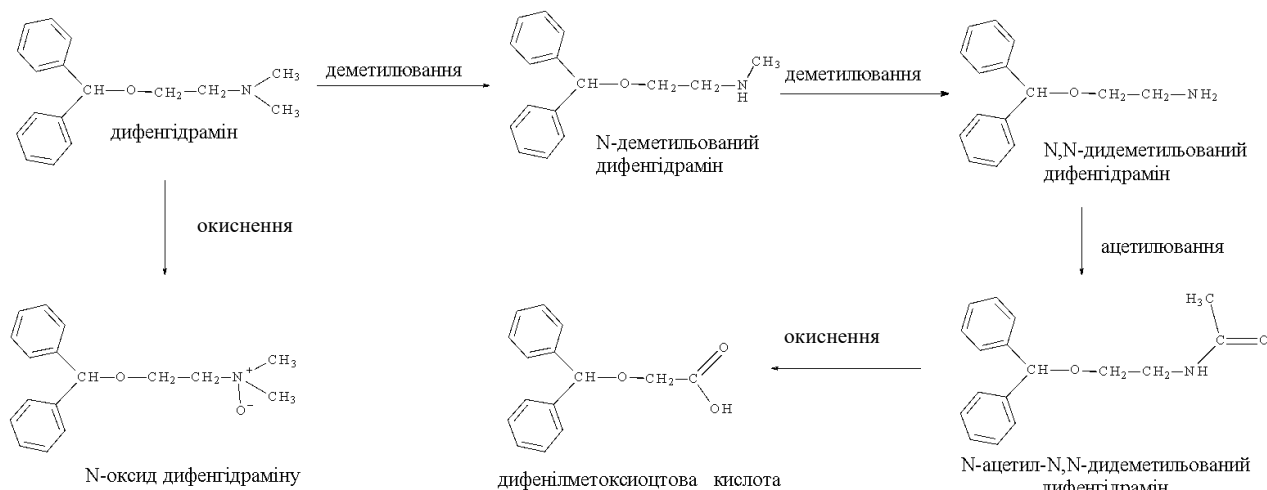
2-(Дифенілметокси)-N,N-диметилетанаміну гідрохлорид

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору та гіркого смаку; викликає заніміння язика. Гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %).

Метаболізм. За перорального застосування швидко й добре всмоктується в ШКТ. Зв'язування з білками плазми крові становить 98-99 %. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1-4 години після перорального вживання. Більша частина введеної дози метаболізується в печінці з утворенням дифенілметоксиоцтової кислоти та інших метаболітів, кон'югованих з глюкуроною кислотою

та амінокислотами (гліцином і глутаміном), менша – виводиться в незміненому вигляді нирками.

Метаболізується шляхом послідовного N-деметилування дифенгідраміну і його N-деметильованого метаболіту, останній своєю чергою піддається окисненню і ацетилюванню. Інший шлях метаболізму дифенгідраміну – окиснення до N-оксиду.



Період напіввиведення становить 2-8 годин. Екскретується нирками переважно в незміненому вигляді впродовж 24-48 годин. Ефект лікарського засобу розвивається через 15-30 хвилин після перорального застосування, максимальний ефект настає через 1-3 години. Тривалість дії – від 4 до 6 годин.

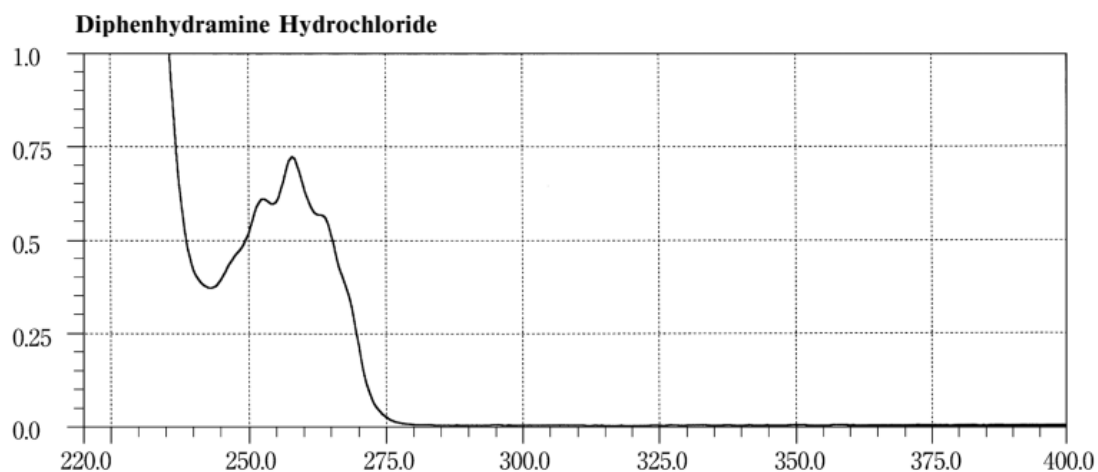
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічні методи:

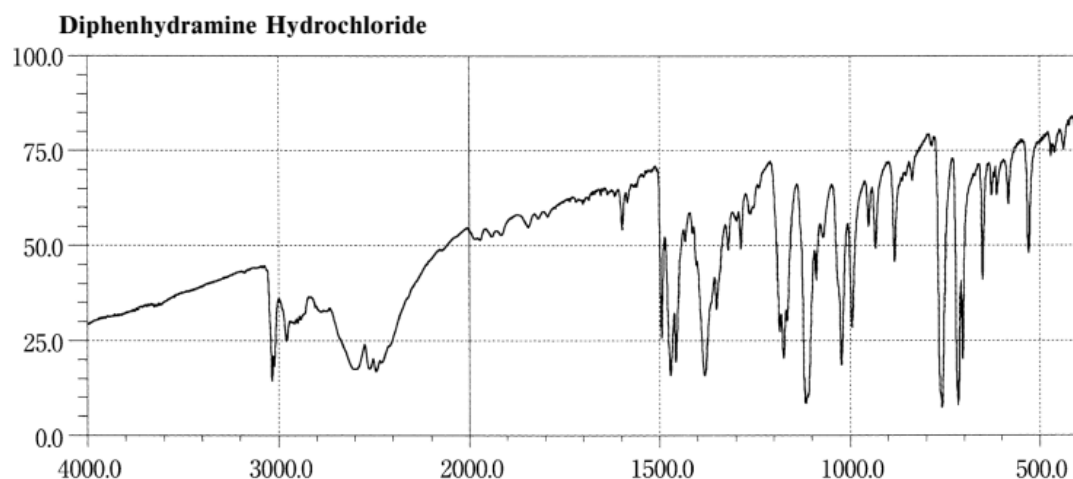
а) температура плавлення. Від 168 °C до 172 °C;

б) абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці. Етанольний розчин субстанції в ділянці від 230 нм до 350 нм повинен мати три максимуми абсорбції: за довжин хвиль 253 нм, 258 нм, 264 нм.

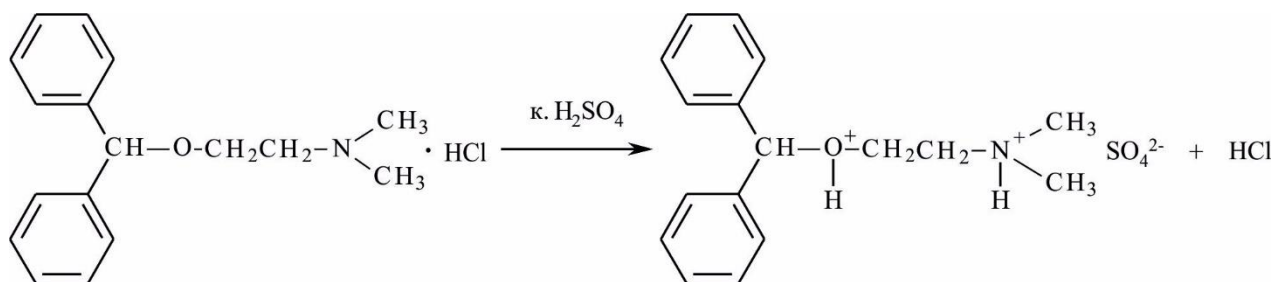
Ідентифікують за співвідношенням оптичних густин у максимумах світлопоглинання. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 258 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 253 нм має бути від 1,1 до 1,3. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 258 нм до оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 264 нм має бути від 1,2 до 1,4:



в) абсорбційна спектроскопія в інфрачервоній ділянці. За пропусканням та положенням смуг спектр досліджуваного зразка має відповідати спектру ФСЗ дифенгідраміну гідрохлориду:



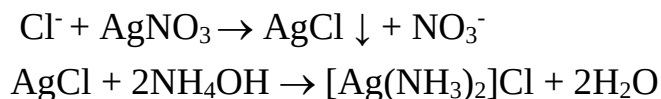
2. *Реакція на етерну групу* – утворення оксонієвої солі за взаємодії з концентрованою сірчаною кислотою. У результаті з'являється яскраво-жовте забарвлення, що переходить у червоне від додавання азотної кислоти концентрованої.



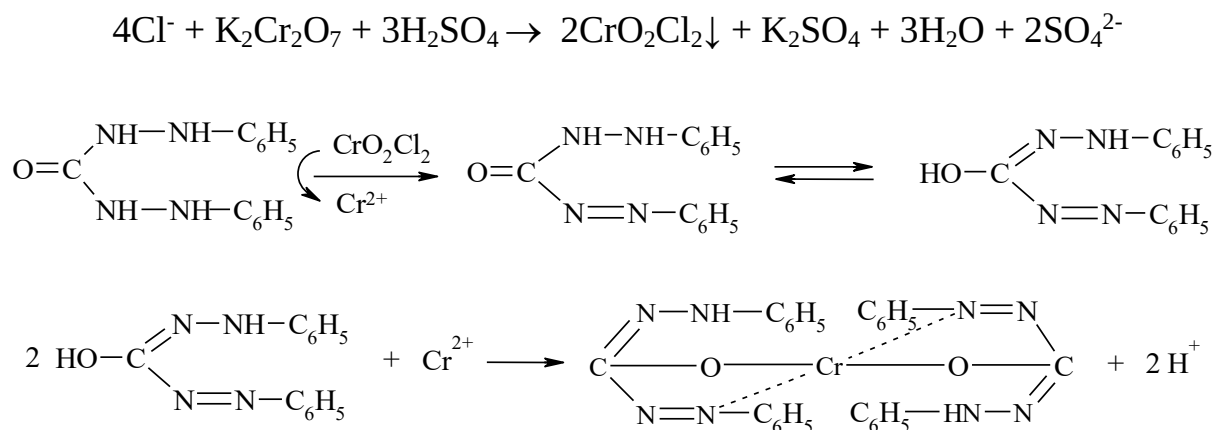
До отриманого розчину додають воду, а потім хлороформ, хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір.

3. Реакції на хлориди:

a) за взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирний осад, розчинний у розчині аміаку:

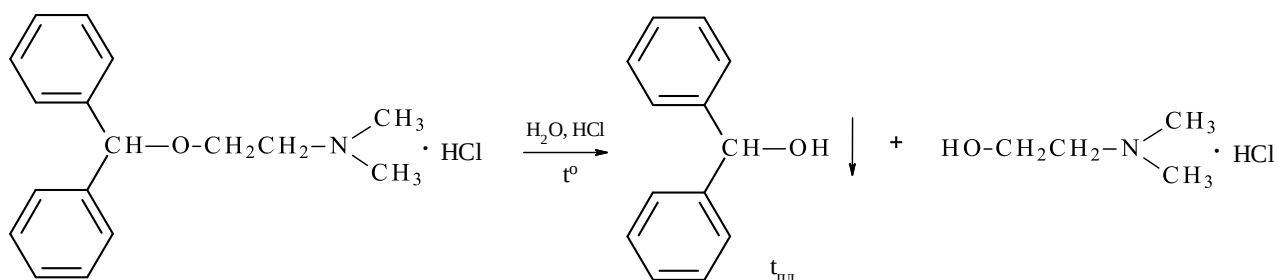


b) після взаємодії хлоридів з розчином калію дихромату й сірчаною кислотою папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір:



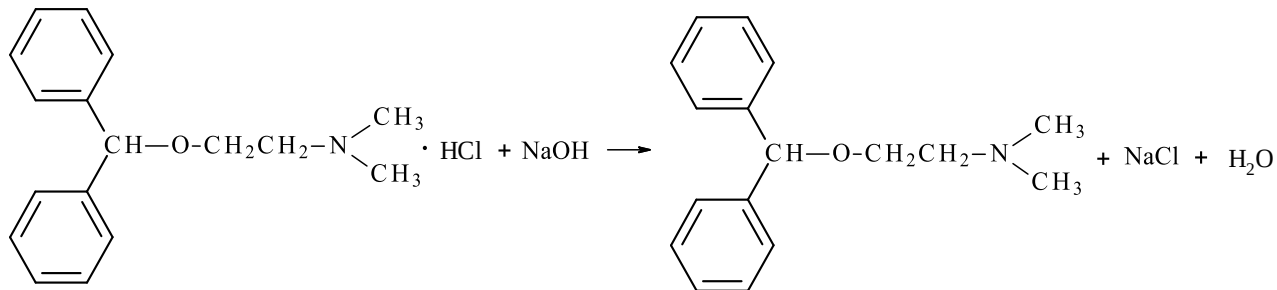
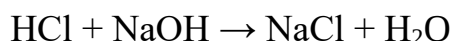
4. Після додавання суміші концентрованих азотної та сірчаної кислот (1:9) з'являється червоне забарвлення. Після додавання води забарвлення переходить у коричневе, жовте, помаранчеве. Після додавання хлороформу хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір.

5. Реакція кислотного гідролізу, у результаті якої утворюється бензгідрол з характерною температурою плавлення:

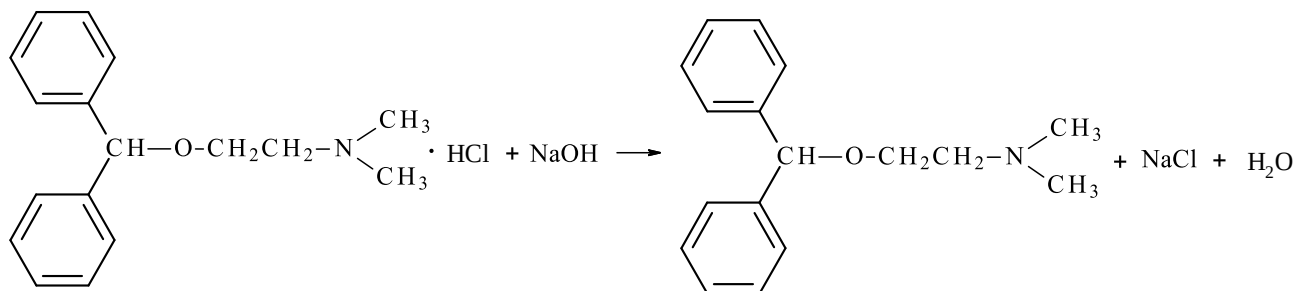


Кількісне визначення:

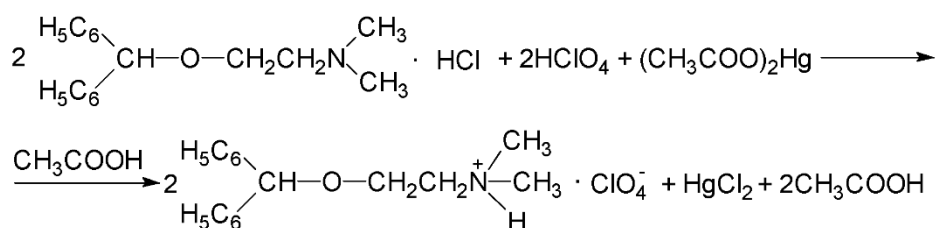
1. Алкаліметрія в етанолі в присутності 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти, пряме титрування, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично; $s=1$.



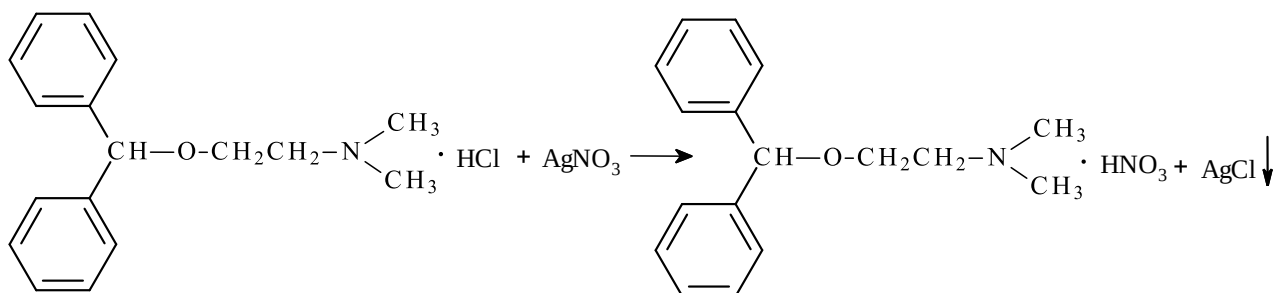
2. Алкаліметрія, пряме титрування в присутності діетилового етеру, індикатор – фенолфталеїн; $s=1$.

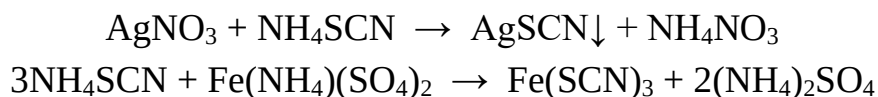


3. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор – кристалічний фіолетовий; $s=1$.



4. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування з контрольним дослідом, індикатор – заліза(III) амонію сульфат; $s=1$.





Застосування. Блокатор гістамінових H_1 -рецепторів. Виявляє антигістамінну (протиалергічну), помірну снодійну, седативну, протиблювотну дію. Застосовують для лікування алергічних реакцій: кропив'янки, сінної гарячки (полінозу), ангіоневротичного набряку, сироваткової хвороби, контактного дерматиту, мультиформної ексудативної еритеми, екземи, шкірного свербіжу, геморагічного васкуліту (капіляротоксикозу), вазомоторного риніту, респіраторного алергозу, гострого іридоцикліту.

Рекомендовано для профілактики і лікування алергічних ускладнень, з метою послаблення побічних ефектів від застосування лікарських засобів (антибіотиків, ферментів), після переливання крові або кровозамінників.

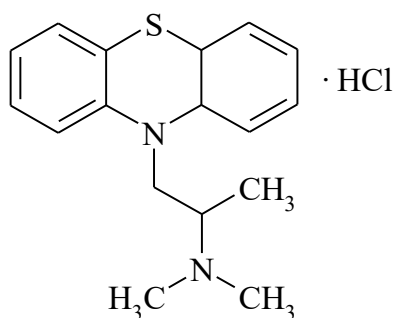
Показано для лікування хорей, морської і повітряної хвороби, хвороби Мен'єра. Використовують як заспокійливий і снодійний засіб у разі неврозу, неврастенії, безсоння.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

3. ПОХІДНІ ФЕНОТІАЗИНУ

10-Алкілпохідні фенотіазину виявляють антигістамінну активність. Представника цієї групи протиалергічних засобів – прометазин – отримали в 1940-х роках під час досліджень з оптимізації структури дифенгідраміну. За будовою, а частково і фармакологічними властивостями, прометазин близький до хлорпромазину (аміназину).

Прометазину гідрохлорид (*Promethazini hydrochloridum*)



(2*RS*)-*N,N*-Диметил-1-(10*H*-фенотіазин-10-іл)пропан-2-аміну гідрохлорид

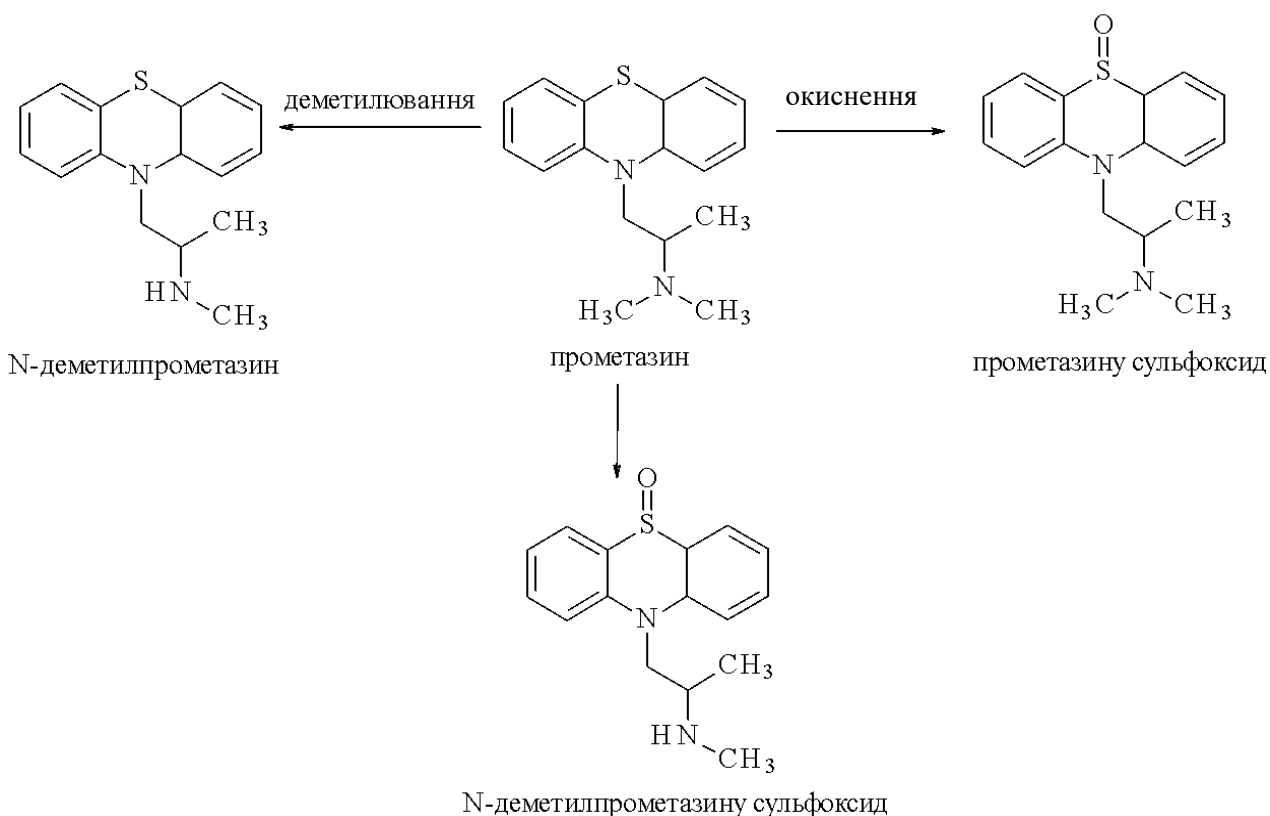
Механізм дії препарату полягає в селективному блокуванні H_1 -рецепторів гістаміну, а також блокуванні м-холінорецепторів та α -адренорецепторів. Прометазин також має здатність блокувати H_3 -рецептори гістаміну, які містяться в центральній

нервовій системі. Препарат чинить протиалергійну, протизапальну, місцевоанестезувальну дію, а також зменшує ексудативні прояви. Прометазин чинить виражену седативну, анксіолітичну, антипсихотичну, снодійну дію та знижує температуру тіла. Окрім цього, препарат зменшує збудливість вестибулярних рецепторів, пригнічує функцію лабіринту, зменшує запаморочення та виявляє протиблювотну дію.

Властивості. Білий або трохи жовтуватий кристалічний порошок. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі.

Метаболізм. Прометазин добре всмоктується як за перорального, так і за парентерального застосування. Дія препарату починається через 3-5 хвилин після внутрішньовенного введення, через 20 хвилин після внутрішньом'язового введення та через 15-60 хвилин після вживання перорально. Дія препарату триває 4-6 годин, за перорального застосування може тривати до 12 годин.

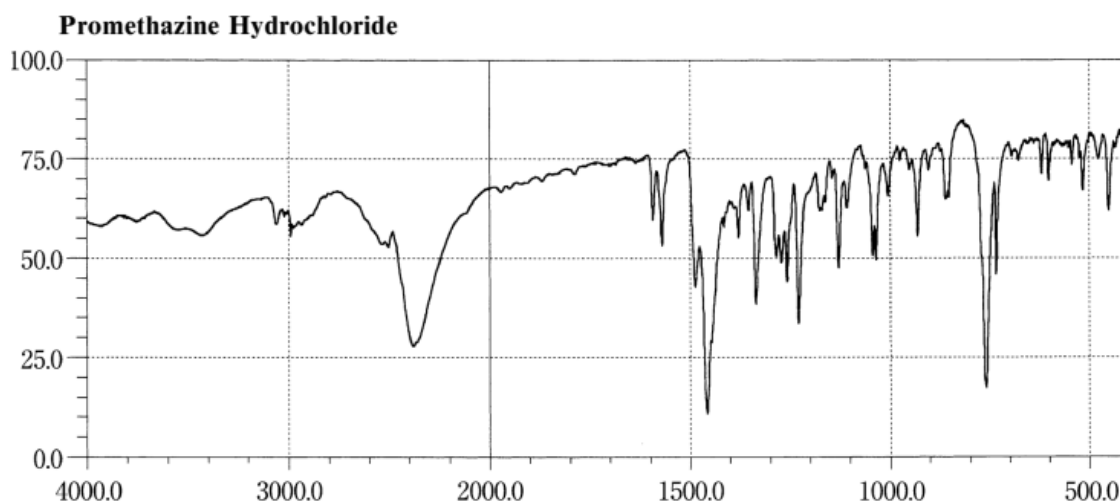
Метаболізується в печінці та, частково, у нирках, з утворенням неактивних метаболітів – сульфоксидів, N-дезметилпрометазину та інших похідних:



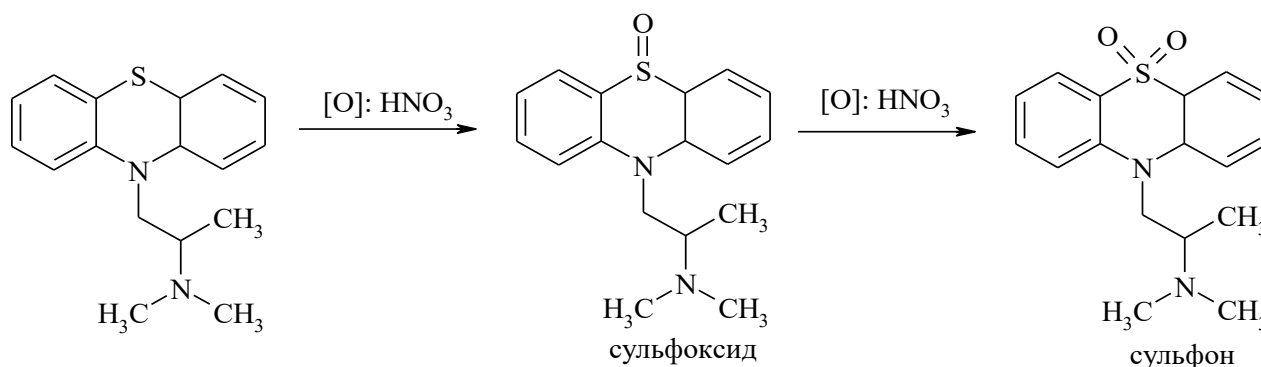
Виводиться прометазин з організму переважно нирками, частково виводиться з калом. Період напіввиведення препарату становить 7-14 годин, у разі порушення функції печінки та нирок цей час може збільшуватися.

Ідентифікація:

1. Абсорбційна спектроскопія в інфрачервоній ділянці. За пропусканням та положенням смуг спектр досліджуваного зразка має відповідати спектру стандартного зразка:



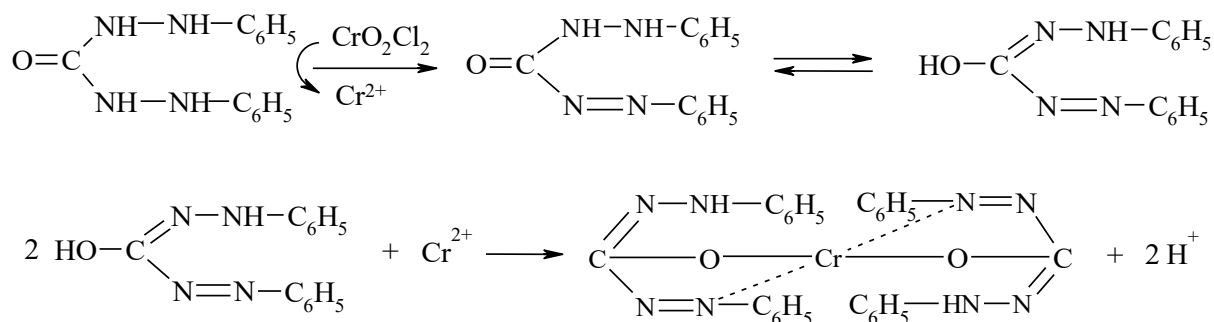
2. Реакція на фенотіазиновий цикл – окиснення азотною кислотою: з'являється осад, який швидко розчиняється з утворенням розчину червоного кольору, потім забарвлення переходить у помаранчеве та жовте. Після нагрівання утворюється оранжевий розчин і випадає оранжево-червоний осад:



Як окисник можна використовувати також бромну воду: утворюється темно-вишневе забарвлення.

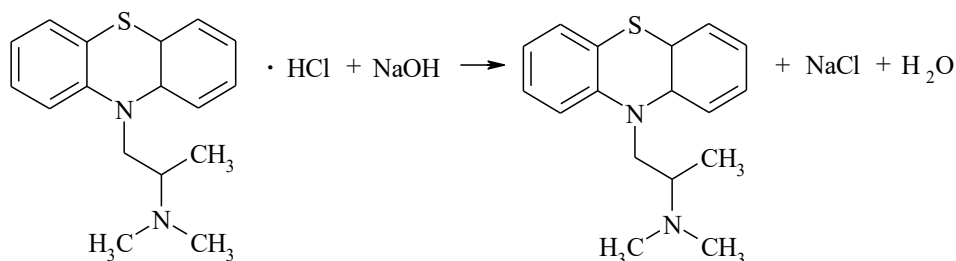
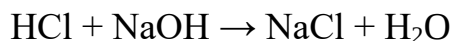
3. *Реакція (b) на хлориди.* Після взаємодії хлоридів з розчином калію дихромату й сірчаною кислотою просочений розчином дифенілкарбазиду папір забарвлюється у фіолетово-червоний колір:





Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія в етанолі в присутності 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти, пряме титрування, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично; $s=1$.



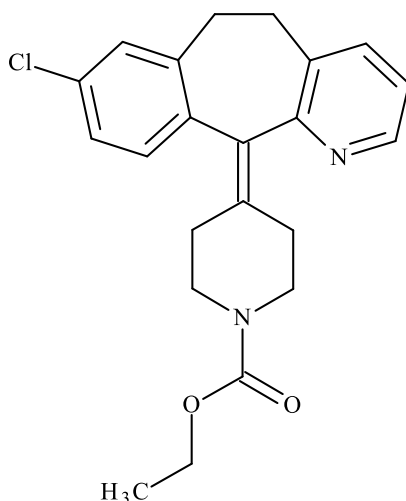
2. Ацидиметрія в неводному середовищі, з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування; $s=1$.

Застосування. Прометазин застосовують у разі алергічних захворювань (кропив'янки, набряку Квінке, сироваткової хвороби), захворювань шкіри (екземи, нейродерміту, діатезу, пруриго, контактних дерматитів та токсидермії, алергічного дерматиту), алергічних реакцій на лікарські засоби, захитування, хвороби Мен'єра, запаморочення, нудоти та блювання, полінозу, укусів комах, анафілактичних та анафілактоїдних реакцій, алергічного кон'юнктивіту та риніту, неспокою, неврозів та психозів, екстрапірамідних розладів, невралгії трійчастого нерва, гарячки, ревматизму з вираженим алергічним компонентом, астматичного бронхіту та бронхіальної астми. В анестезіології можна застосовувати його для премедикації та в післяопераційному періоді як седативний засіб, для потенціювання наркозу й місцевої анестезії та для штучної гібернації. Прометазин можна застосовувати під час дослідження виділення шлункового соку як стимулятор секреції гістаміну.

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

4. ТРИЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ПІПЕРИДИНУ

Лоратадин (Loratadinum)

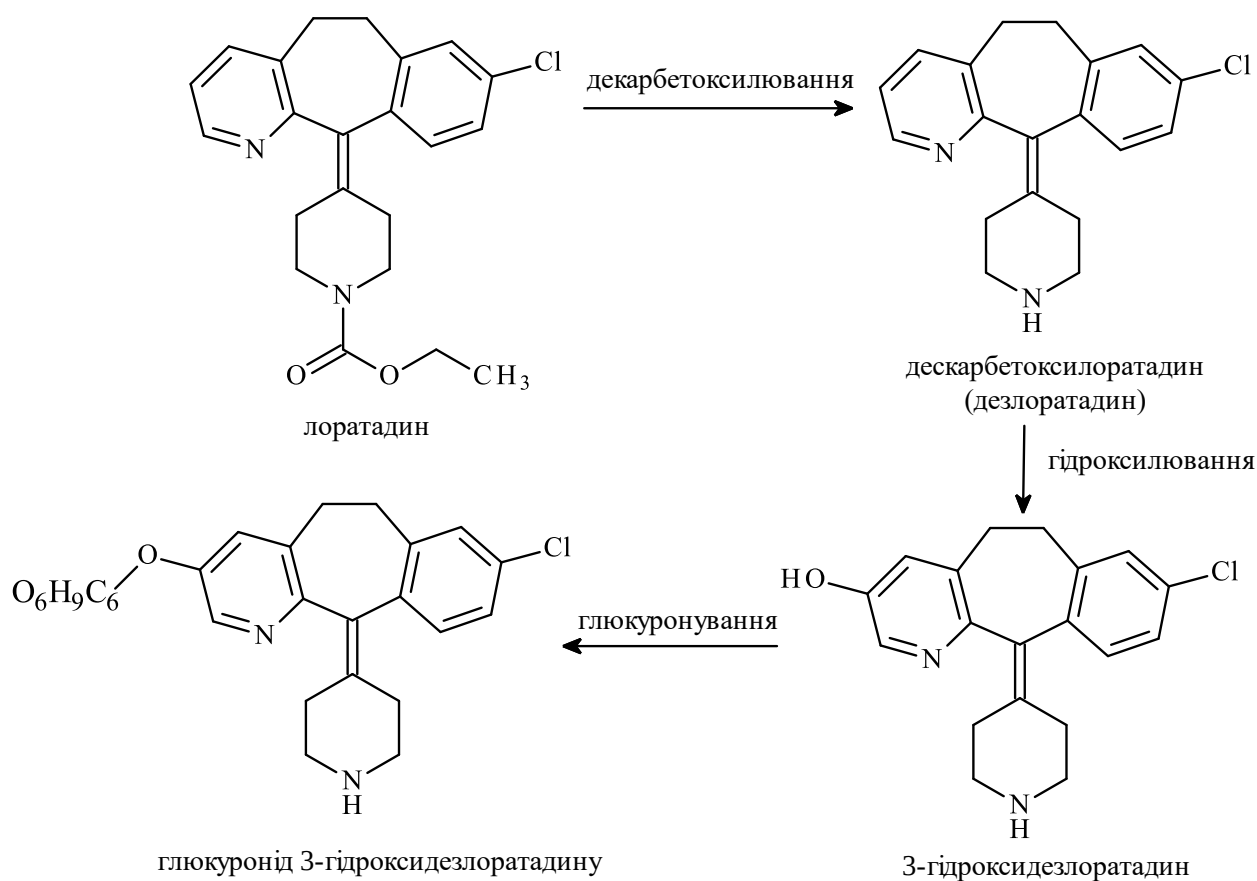


Етил 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо[5,6]циклогепту[1,2-*b*]піридин-11-іліден)піперидин-1-карбоксилат

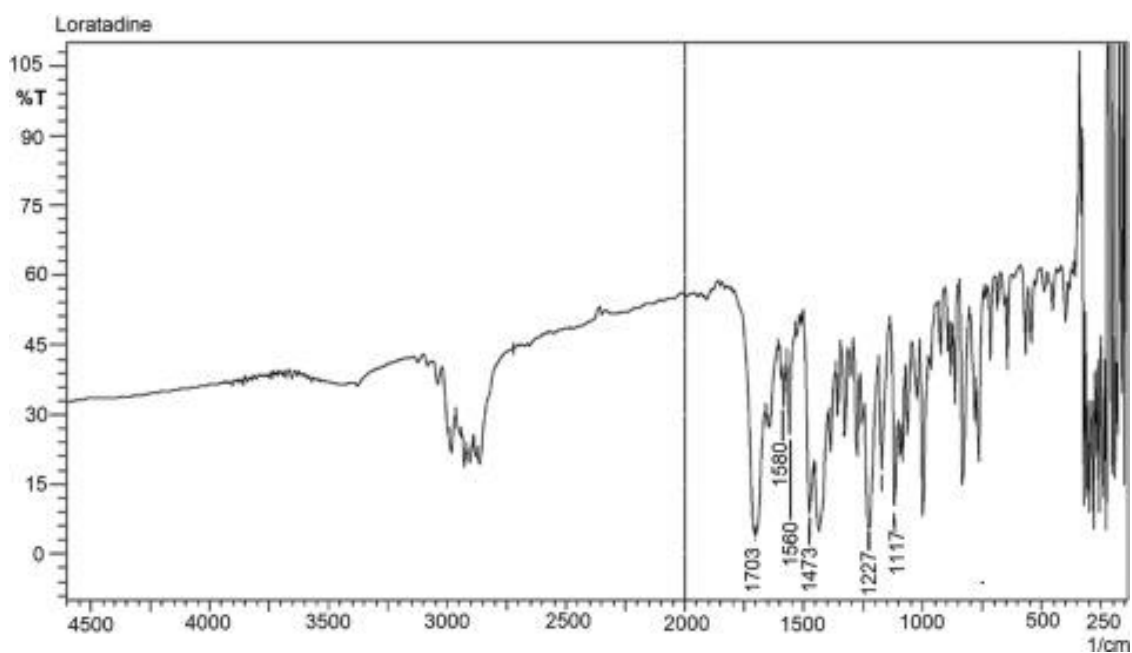
Лоратадин – трициклічна похідна піперидину із селективною активністю щодо периферичних H₁-гістамінових рецепторів.

Властивості. Кристалічний порошок білого чи майже білого кольору. Практично не розчинний у воді, дуже легко розчинний в ацетоні та метанолі.

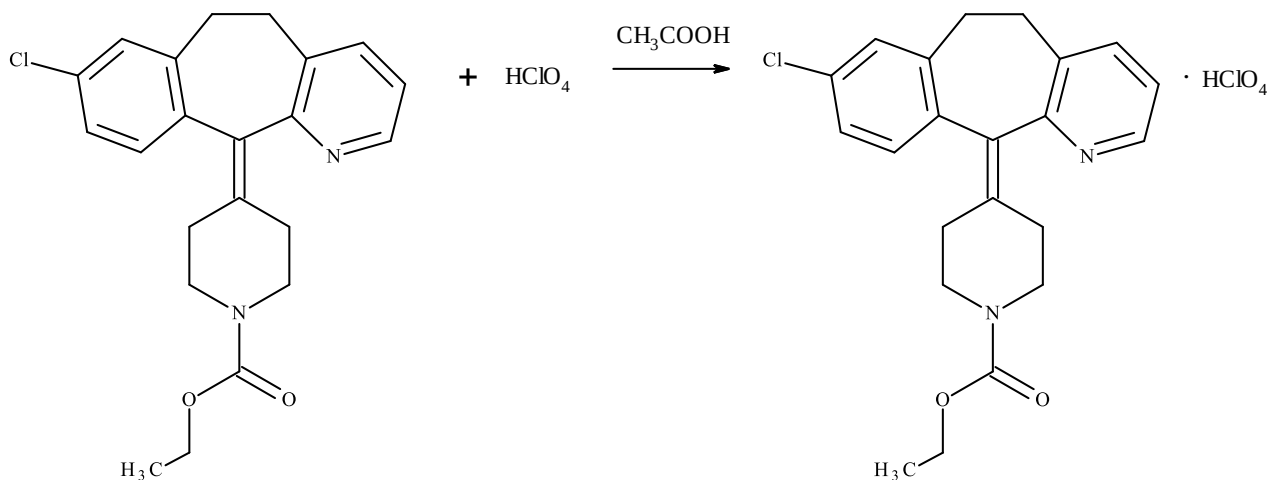
Метаболізм. Добре адсорбується із ШКТ, піддається ефекту «першого проходження» через печінку. Майже повністю зв'язується з білками плазми (97-99 %). Метаболізується під дією системи цитохрому Р450 до активного метаболіту – дезлоратадину, який у 4 рази активніший, ніж лоратадин, і зумовлює тривалий антигістамінний ефект. Дезлоратадин зв'язується з білками плазми на 73-76 %. Дезлоратадин далі гідроксильовується з подальшою кон'югацією з глюкуроною кислотою. 40 % препарату екскретується у вигляді кон'югатів із сечею.



Ідентифікація. Абсорбційна спектроскопія в інфрачервоній ділянці. За пропусканням та положенням смуг спектр досліджуваного зразка має відповідати спектру стандартного зразка:



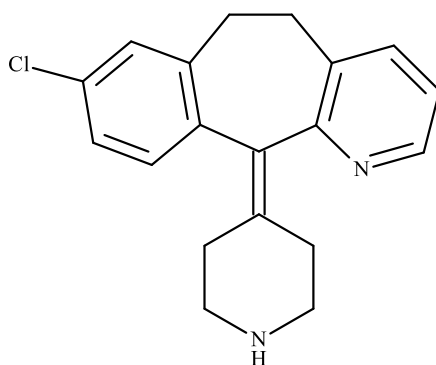
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування; $s=1$.



Застосування. Симптоматичне лікування хронічної кропив'янки та алергічного риніту.

Зберігання. За температури не вище 25°C .

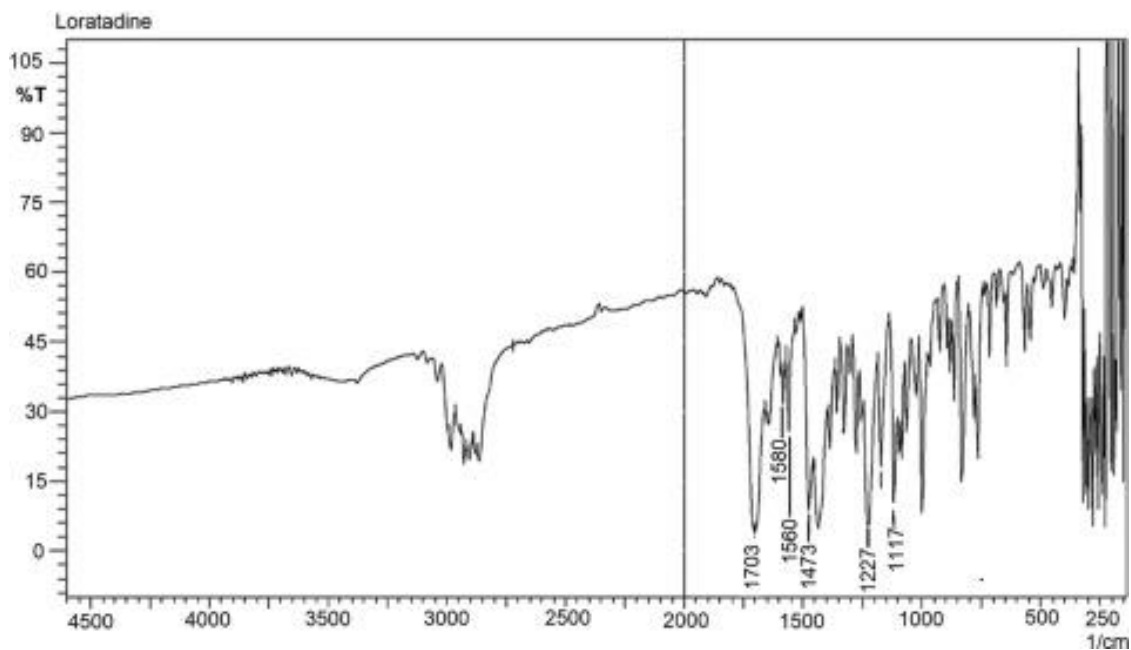
Дезлоратадин (Desloratadinum)



8-Хлоро-11-(піперидин-4-іліден)-6,11-дигідро-
5H-бензо[5,6]циклогента[1,2-*b*]піридин

Властивості. Білий або майже білий порошок, дуже мало розчинний або практично не розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %). Виявляє поліморфізм.

Ідентифікація. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ дезлоратадину:



Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

Застосування. Представник блокаторів H_1 -гістамінових рецепторів III покоління, який застосовують у разі сезонного та цілорічного алергічного риніту, хронічної ідіопатичної кропив'янки.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості фармацевтичних препаратів, що впливають на шлунково-кишковий тракт, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання.

ПЛАН:

1. Загальна характеристика та класифікація фармацевтичних препаратів, що впливають на шлунково-кишковий тракт.
2. Антисекреторні засоби: блокатори H_2 -гістамінових рецепторів (фамотидин, ранітидину гідрохлорид); інгібітори протонної помпи (омепразол).
3. Антацидні засоби (магнію оксид, магнію карбонат, алюмінію гідроксид).
4. Обволікальні та в'язучі засоби (вісмуту субцитрат, вісмуту нітрат основний).
5. Гепатопротектори (морфолінію тіазотат, метіонін).
6. Проносні засоби (бісакодил, натрію пікосульфат, магнію сульфат).
7. Антидіарейні засоби (лоперамідну гідрохлорид).

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ

До препаратів, застосовуваних для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, належать:

- ✓ антисекреторні засоби:
 - блокатори H_2 -гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин, нізатидин);

- інгібітори протонної помпи (омепразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол);
- М-холіноблокатори (пірензепін, телензепін);
- ✓ антацидні та обволікальні засоби (магнію оксид, магнію карбонат основний, алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, вісмуту нітрат основний, вісмуту субцитрат тощо);
- ✓ гастропротектори (препарати вісмуту, сукральфат тощо);
- ✓ антихелікобактерні засоби (метронідазол, препарати вісмуту тощо);
- ✓ комбіновані та інші засоби.

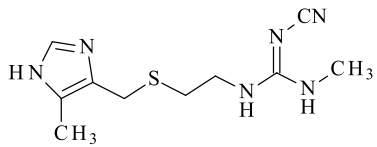
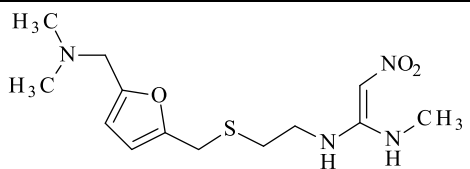
2. АНТИСЕКРЕТОРНІ ЗАСОБИ

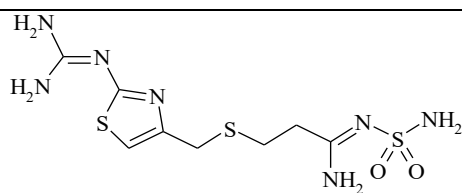
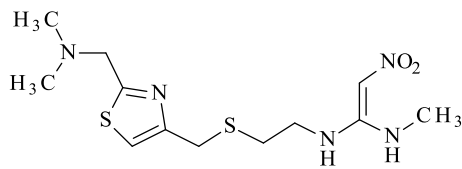
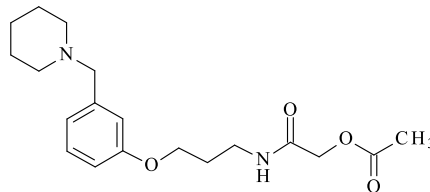
Антисекреторні засоби – лікарські засоби, що зменшують вироблення хлорводневої кислоти в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка. Їх застосовують для лікування виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки, гіперацидного гастриту, рефлюкс-езофагіту, синдрому Золлінгера-Еллісона та інших кислотозалежних захворювань.

Блокатори H₂-гістамінових рецепторів

Антагоністи H₂-гістамінових рецепторів – група антисекреторних лікарських засобів, що зменшують вироблення хлористоводневої кислоти за рахунок блокування H₂-рецепторів парієтальних клітин слизової оболонки шлунка.

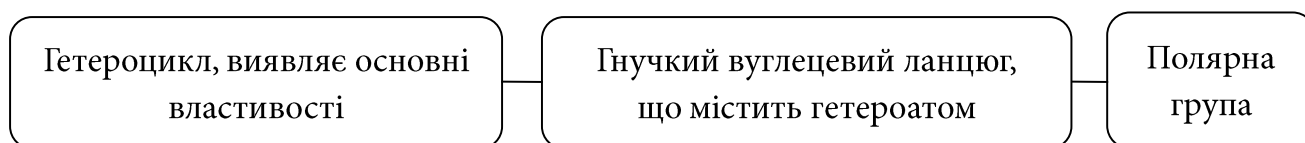
Класифікація антагоністів H₂-рецепторів

Покоління	Препарат	Структура
I	циметидин (1975 р., «Smith Kline and French»)	
II	ранітидин (гістак, рантак) (1979 р., «Glaxo»)	

Покоління	Препарат	Структура
III	фамотидин (квamatел) (1984 р., «Merck»)	
IV	нізатидин (1987 р., «Eli Lilly and Company», США)	
V	роксатидин	

Від моменту своєї появи на ринку блокатори H_2 -гістамінових рецепторів відразу стали «золотим стандартом» терапії кислотозалежних захворювань (ранітидин, рецептурний препарат, до 1988 р. був найкраще продаваним) і залишалися ними до появи інгібіторів протонної помпи (зокрема омепразолу). За відкриття H_2 -гістамінових рецепторів і розробку лікарських засобів, що їх блокують, Джеймс Блек, який працював у фірмі «Smith Kline and French» (сьогодні належить до фірми «GlaxoSmithKline»), 1988 року отримав Нобелівську премію.

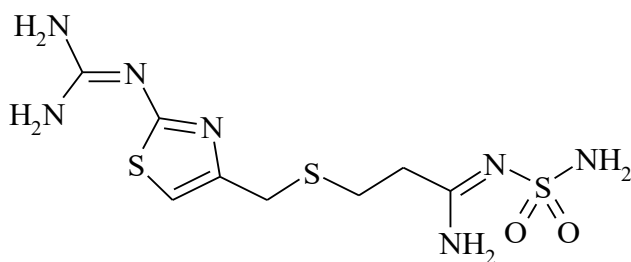
Взаємозв'язок «структура – активність». Усі антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів містять такі структурні фрагменти:



Як гетероциклічні фармакофори в антагоністів H_2 -гістамінових рецепторів можуть поставати залишки імідазолу, фурану, 1,3-тіазолу та ін. Оптимальна довжина ланцюга, що з'єднує гетероциклічну групу з кінцевою полярною групою, становить 4 вуглецевих атоми; скорочення ланцюга призводить до зниження активності. Заміна метиленової групи атомом Сульфуру сприяє підвищенню активності. Присутність термінальної аміногрупи в полярному фрагменті підвищує активність.

Найчастіше застосовуваним препаратом цієї групи є фамотидин.

Фамотидин (Famotidinum)



3-[[[2-[(Діамінометилєн)аміно]тіазол-4-іл]метил]сульфаніл]-
N'-сульфамоїлпропанімідамід

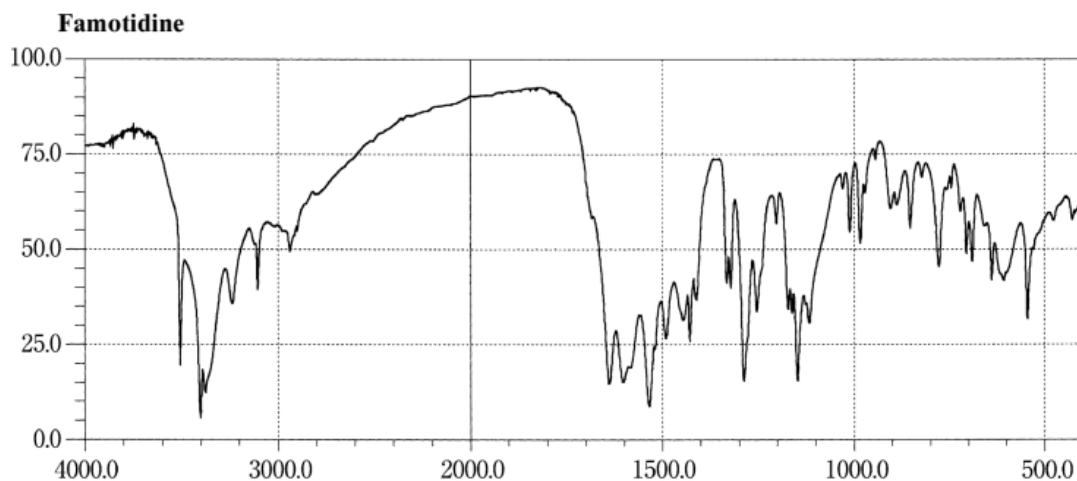
Властивості. Кристалічний порошок білого або жовтуватого кольору, дуже мало розчинний у воді, дуже легко розчинний в етанолі (96 %), розчиняється в розведених мінеральних кислотах.

Метаболізм. Метаболізм препарату відбувається в печінці, метаболізму піддається 30-35 % введеного препарату. Єдиним метаболітом, виявленим у людини, є неактивний сульфоксид. Препарат виводиться нирками (65-70 %).

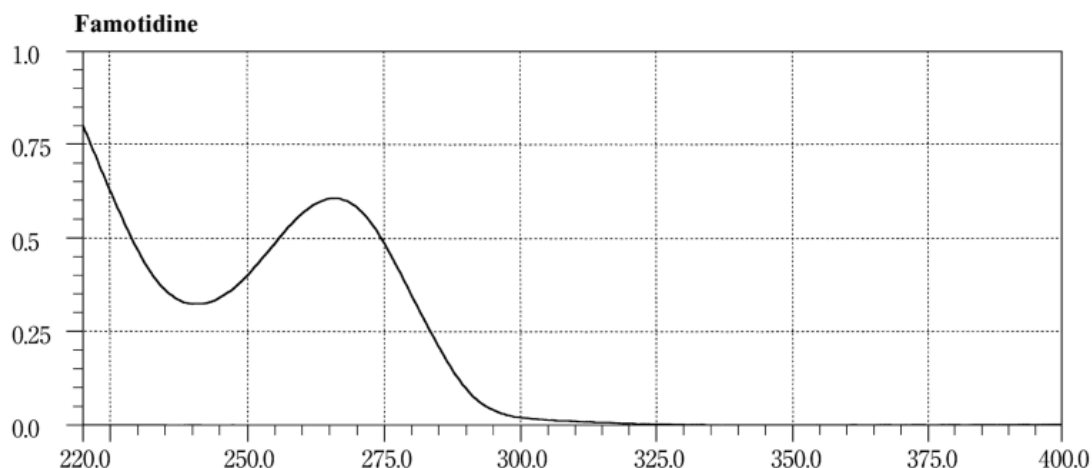


Ідентифікація:

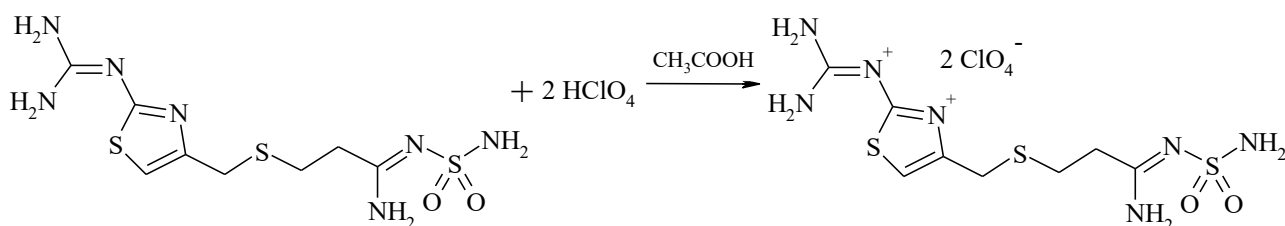
1. Абсорбційна спектроскопія в інфрачервоній ділянці. За пропусканням та положенням смуг спектр досліджуваного зразка має відповідати спектру стандартного зразка:



2. Температура плавлення становить близько 164 °С.
3. Абсорбційна спектроскопія в ультрафіолетовій ділянці:



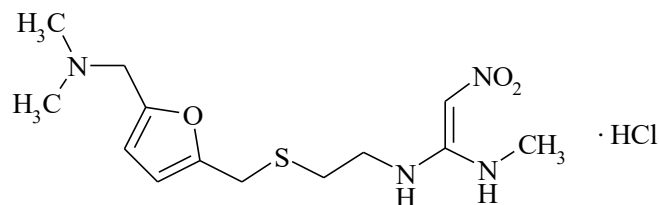
Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування; $s = 1/2$.



Застосування. Фамотидин застосовують у разі доброякісної виразки шлунка, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (лікування та запобігання рецидивам), гіперсекреторних станів, як-от синдром Золлінгера-Еллісона, а також для лікування рефлюкс-езофагіту.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

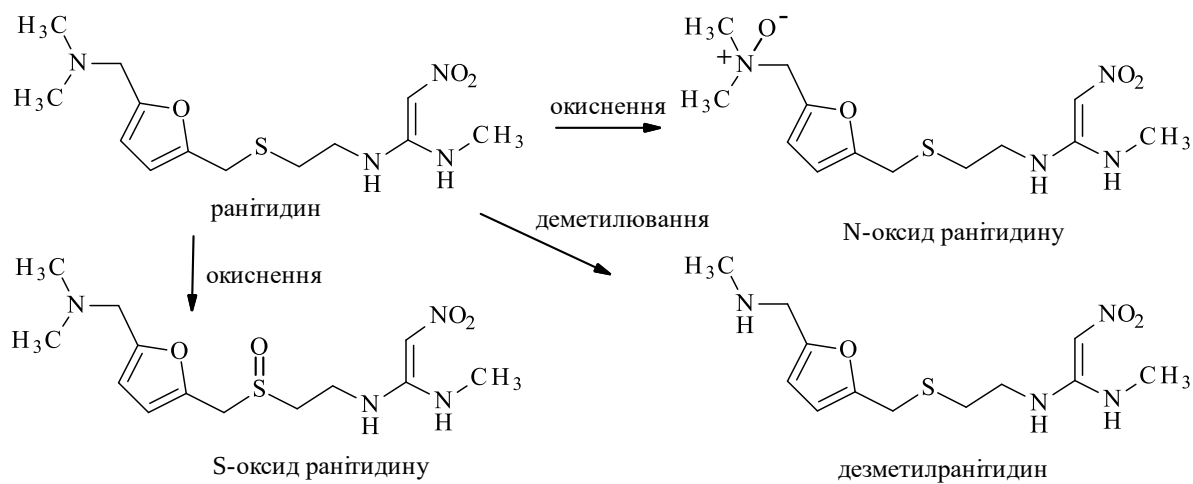
Ранітидину гідрохлорид (Ranitidini hydrochloridum)



N-[2-[[[5-[(Диметиламіно)метил]фуран-2-іл]метил]сульфаніл]етил]-
N-метил-2-нітроетен-1,1-діаміну гідрохлорид

Властивості. Кристалічний порошок білого або блідо-жовтого кольору, легко розчинний у воді і метанолі, помірно розчинний в етанолі (96 %).

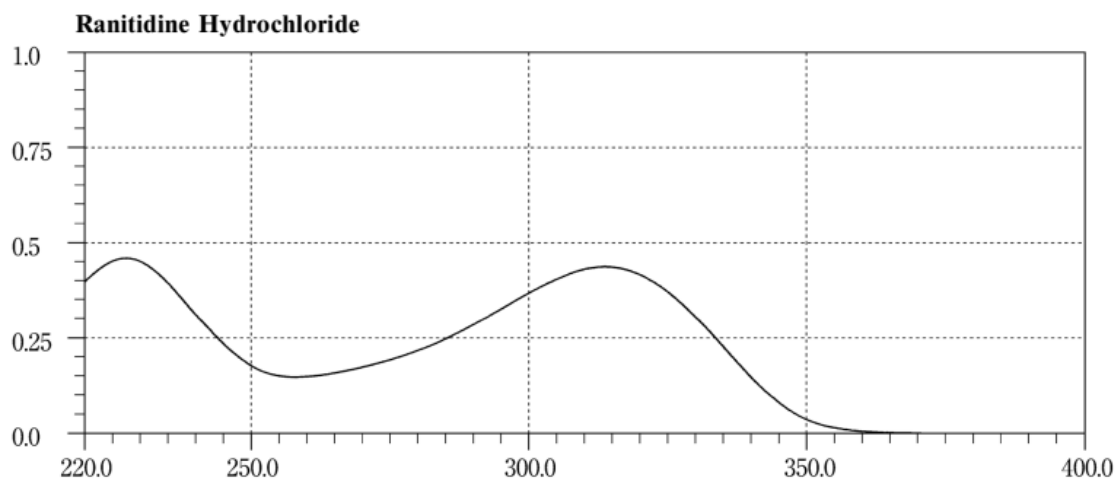
Метаболізм. Ранітидин виводиться з організму нирками переважно як незмінена активна речовина. Частково метаболізується в печінці до N- і S-оксидів і деметильованої похідної:



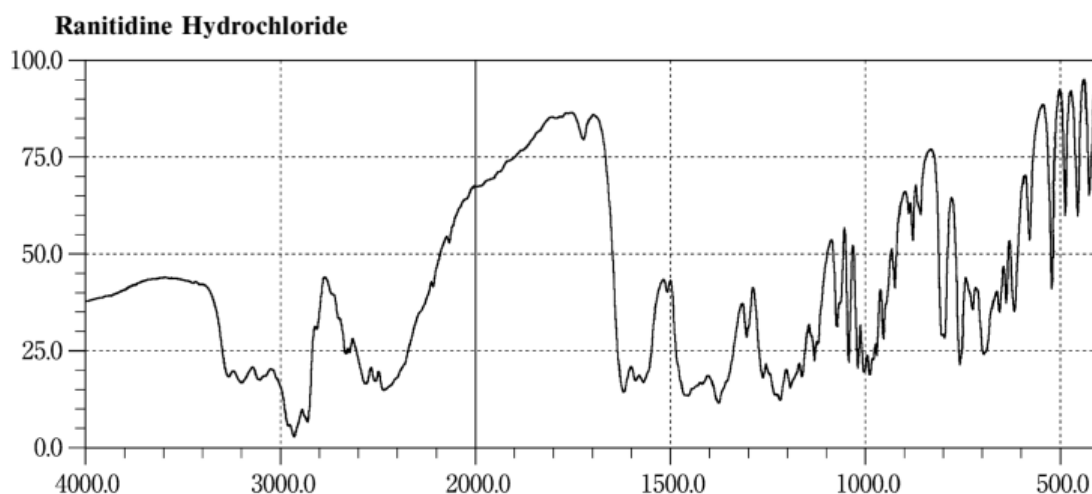
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічні методи:

- температура плавлення. Близько 140 °C (з розкладанням);
- абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці:

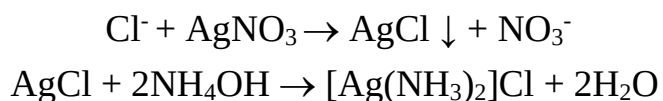


в) абсорбційна спектроскопія в інфрачервоній ділянці. За пропусканням та положенням смуг спектр досліджуваного зразка має відповідати спектру стандартного зразка:

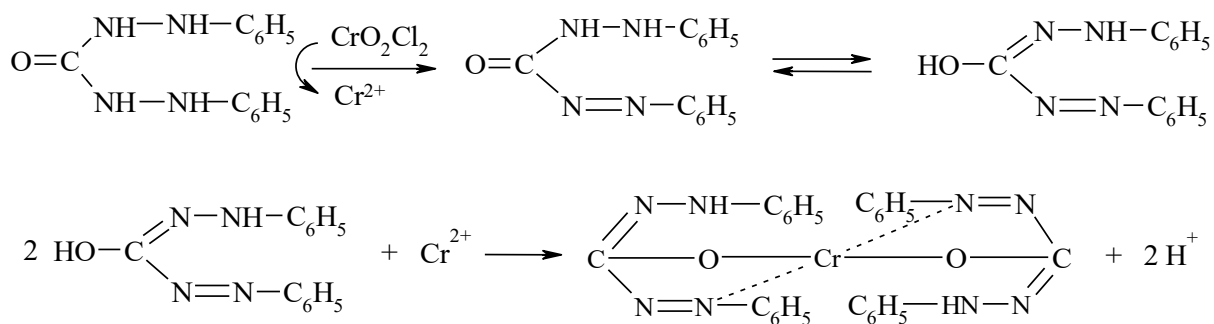


2. Реакції на хлориди:

а) за взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирний осад, розчинний у розчині аміаку:

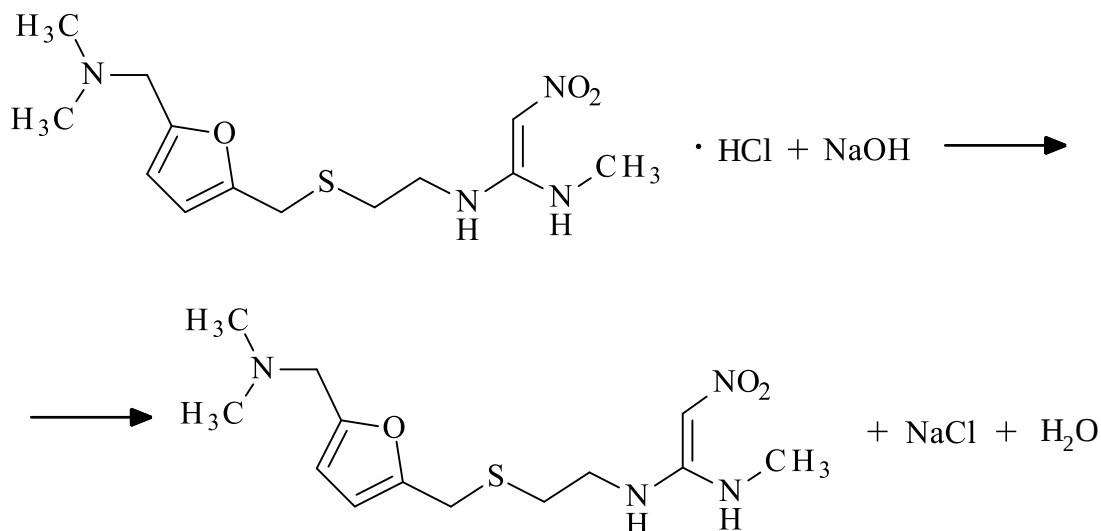


б) після взаємодії хлоридів з розчином калію дихромату й сірчаною кислотою папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір:



Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування;
 $s=1$.



2. Рідинна хроматографія.
3. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці, метод стандарту.

Застосування. Препарат застосовують для лікування і профілактики загострень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічного гастриту, рефлюкс-езофагіту, ерозивного езофагіту, синдрому Золлінгера-Елсона, функціональної диспепсії.

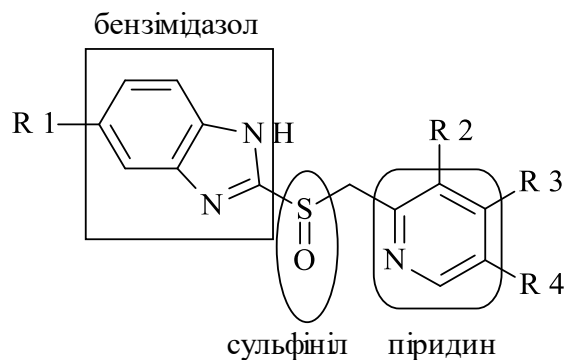
Інгібітори протонної помпи

Інгібітори протонної помпи (ІПП) – група антисекреторних лікарських засобів, що інгібують фермент H^+, K^+ -АТФазу, розташований на мембранах парієтальних клітин слизової оболонки шлунка й каталізує кінцеву стадію утворення хлористоводневої кислоти. ІПП є найважливішою групою антисекреторних лікарських засобів.

Історія використання ІПП розпочалася з 1979 р., коли компанія AstraZeneca синтезувала омепразол. Нині існує 5 поколінь цих препаратів. Крім омепразолу, до ІПП також належать лансопразол, пантопразол, рабепразол та езомепразол.

Взаємозв'язок «структура – активність». У хімічній структурі ІПП виокремлюють три основні фрагменти, необхідні для активації молекул і подальшого зв'язування з H^+, K^+ -АТФазою, а саме: 1) заміщений бензімідазольний цикл, 2) заміщений

піридиновий цикл і 3) метилсульфінільну лінкерну групу, поєднувальний фрагмент. Узагальнена хімічна структура ІПП має такий вигляд:



ІПП	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
омепразол	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
ланзопразол	–	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	–
пантопразол	OCHF ₂	OCH ₃	OCH ₃	–
рабепразол	–	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₃	–

Наявність електродонорних замісників у бензімідазольному циклі (омепразол, пантопразол) забезпечує оптимальний баланс хімічної стабільності та реакційної здатності в процесі активації цих механізмів у кислому середовищі шлунка. А введення електроноацепторних замісників (–NO₂, –SCH₃, –CF₃) підвищує основність бензімідазольного циклу, що викликає активацію вже за нейтральних значень рН, призводячи до низької стабільності та обмежуючи практичне застосування. І навпаки, підвищення нуклеофільності піридинового ядра за введення електродонорних замісників підвищує швидкість утворення активних форм ІПП.

Кислотно-основні властивості. ІПП є амфолітами. Кислотні властивості цих речовин зумовлені наявністю NH-кислотного центру в бензімідазольному ядрі. Основні властивості пов'язані з атомами Нітрогену в піридиновому та бензімідазольному ядрах. Більш виражені основні властивості має атом Нітрогену в піридиновому циклі.

Механізм дії. Усі ІПП мають однаковий механізм дії, зумовлений особливостями їхньої будови: ліпофільністю, кислотно-основними властивостями та нестійкістю в кислому середовищі. Ці речовини ліпофільні і є амфолітами, тому вони добре всмоктуються в тонкому кишечнику, потрапляють у системний кровотік, а потім у парієтальні клітини шлунка. Фармакологічну дію чинять не самі ІПП, а їх активні метаболіти. У кислому середовищі парієтальних клітин (рН=1,3) ІПП швидко перетворюються на

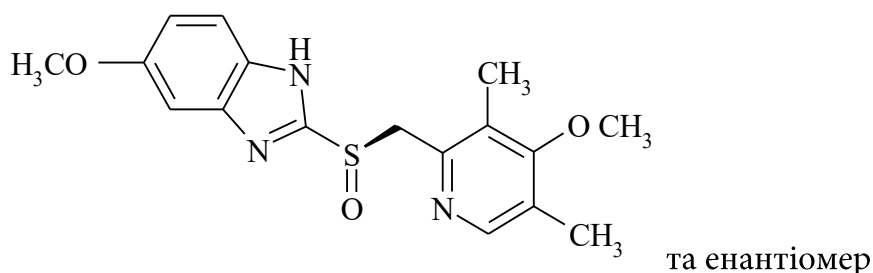
циклічні сульфенаміди, які зв'язуються з меркаптогрупами цистеїну поліпептидного ланцюга H^+, K^+ -АТФази та інгібують фермент. У нейтральному чи лужному середовищі інгібітори протонної помпи стійкі й неактивні, бо не утворюють циклічних сульфенамідів. Наприклад, період напівперетворення омепразолу за $pH=1$ становить 2 хвилини, а за $pH=7,4$ – 20 годин. Спосіб введення ІПП в організм повинен бути таким, щоб запобігти їх взаємодії з кислим вмістом шлунка. Тому ці лікарські речовини застосовують у вигляді капсул, що містять кишковорозчинні гранули речовини, а також вводять парентерально (водні розчини натрієвих солей).

Процес утворення активних метаболітів передбачає кілька стадій (хімізм процесу див. далі на прикладі омепразолу):

- 1) протонування піридинового ядра. Електронодонорні замісники в піридиновому ядрі (особливо замісник R_3) збільшують основність і нуклеофільність атома Нітрогену й підвищують швидкість утворення сульфенової кислоти та сульфенаміду;
- 2) протонування бензімідазольного ядра та внутрішньомолекулярна нуклеофільна атака, у результаті чого утворюється сульфенова кислота;
- 3) утворення сульфенаміду та інгібування ферменту.

Стереохімічні аспекти дії ІПП. Молекули інгібіторів протонної помпи хіральні (центр хіральності – атом Сульфуру). В умовах *in vitro* фармакологічні властивості енантіомерів однакові. Проте *in vivo* їхня активність може бути різною. Наприклад, *S*-ізомер омепразолу проти *R*-ізомеру має вищу біодоступність і активність за перорального застосування. Це пов'язано з тим, що метаболізм омепразолу є стереоселективним.

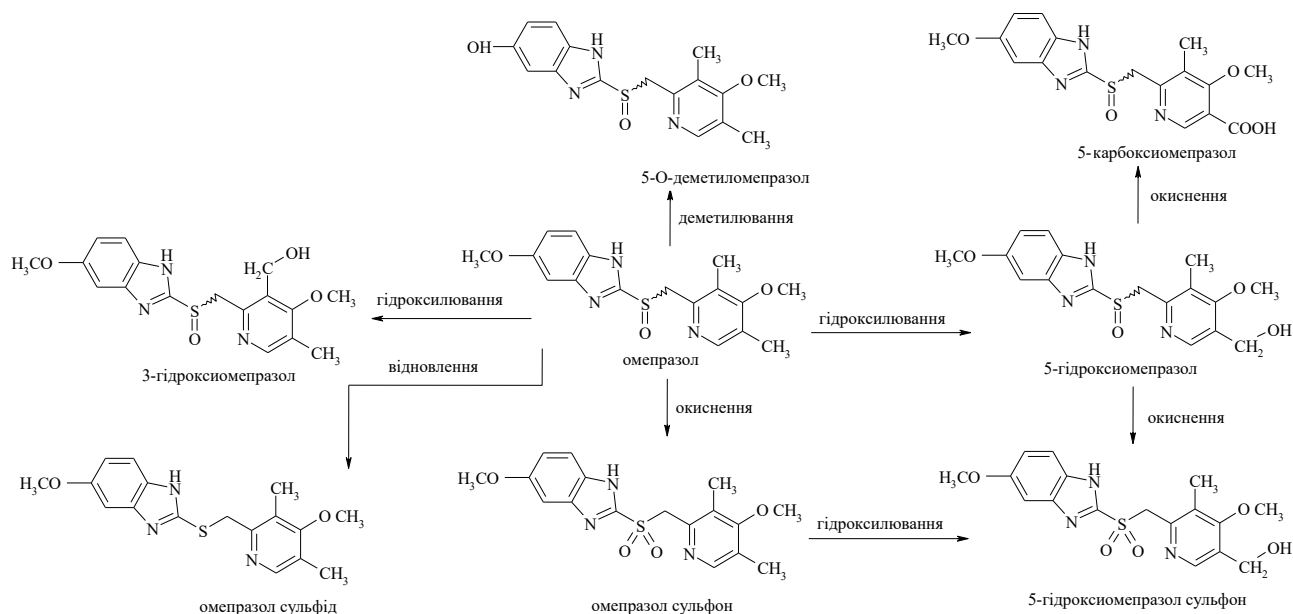
Омепразол (Omeprazolum)



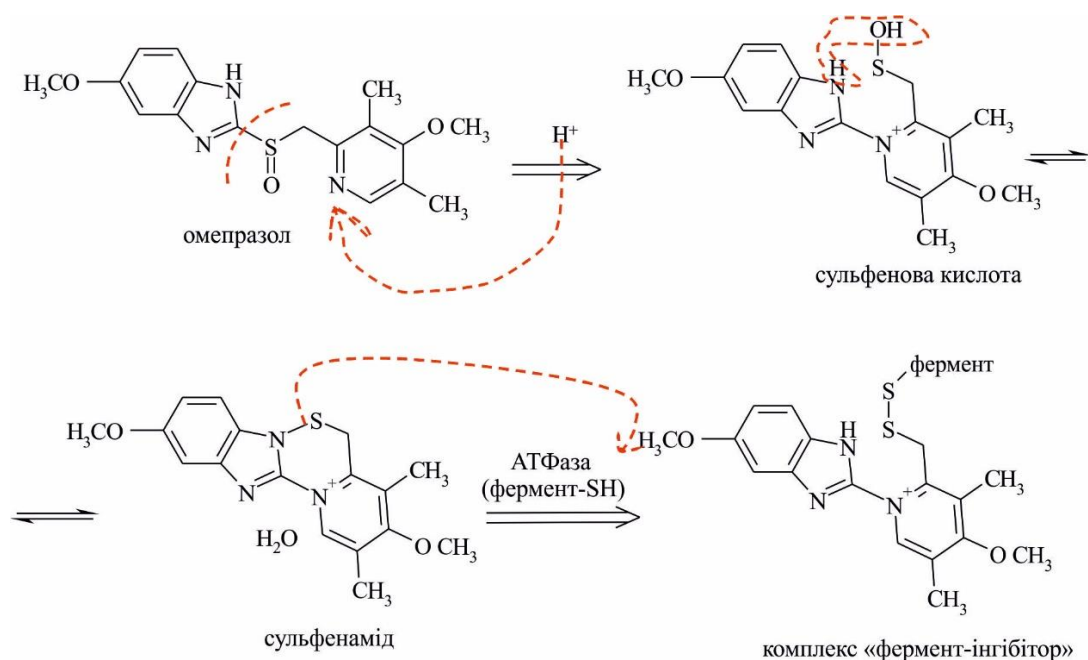
5-Метокси-2-[(*RS*)-[(4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]сульфініл]-
1*H*-бензімідазол

Властивості. Порошок білого або майже білого кольору, дуже мало розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі (96 %) та метанолі, розчиняється в розведених розчинах лугів.

Метаболізм. Майже повністю метаболізується в печінці за участю ферментної системи CYP2C19, з утворенням щонайменше шести-семи фармакологічно неактивних метаболітів. Основними шляхами метаболізму омепразолу є аліфатичне гідроксилювання, О-деметилування, S-окиснення. Основний метаболіт – 5-гідроксизаміщений омепразол.



Механізм дії. Омепразол становить собою рацемічну суміш S- і R- енантіомерів і є проліками. У кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин S-ізомер перетворюється на ахіральні активні форми (сульфенову кислоту та сульфенамід), які взаємодіють з цистеїною групою H^+/K^+ -АТФази, тим самим блокуючи завершальну стадію секреції хлористоводневої кислоти:



Неактивний R-енантіомер омепразолу *in vivo* піддається перетворенню на активний S-енантіомер. Однак частина населення (2-20 % у різних расових групах) через недостатність ферментів здатна до цього метаболічного перетворення малою мірою («poor metabolizers»).

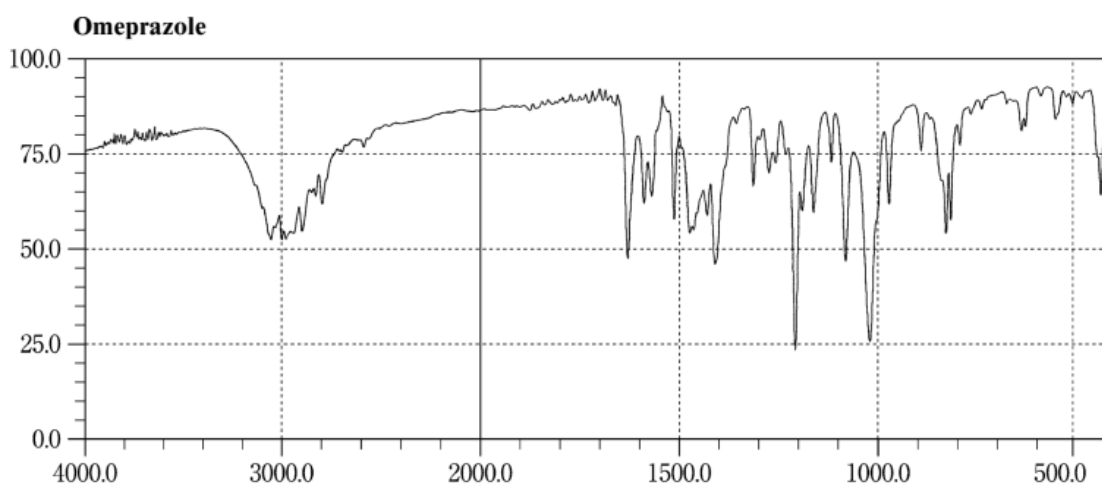
Компанія AstraZeneca розробила езомепразол (Esomeprazole (Nexium)), що є чистим S-енантіомером (застосовують як лікарський засіб з 2000 р.) і, як наслідок, має кращий фармакокінетичний профіль, вищу біодоступність, більшу антисекреторну активність та стійкість антисекреторного ефекту.

Ідентифікація:

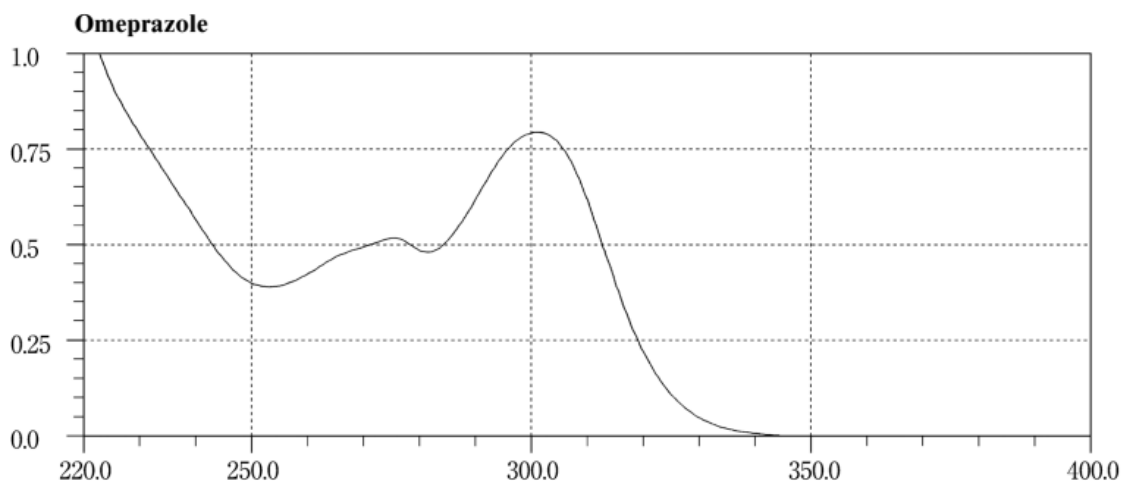
1. Фізико-хімічні методи:

а) температура плавлення близько 140 °C (з розкладанням);

б) абсорбційна спектроскопія в інфрачервоній ділянці. За пропусканням та положенням смуг спектр досліджуваного зразка має відповідати спектру стандартного зразка:



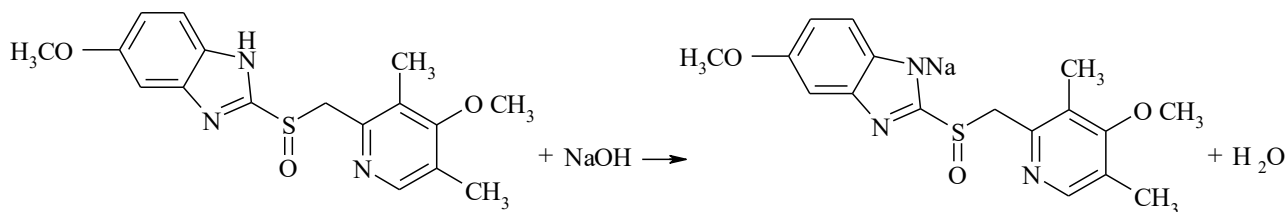
в) абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці. Спектр етанольного розчину препарату (доведеного до рН 4,7 фосфатним буферним розчином) характеризується наявністю максимумів світлопоглинання між 273 нм і 277 нм, а також між 299 нм і 303 нм:



г) рідинна хроматографія.

Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія в суміші води та етанолу з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування; $s=1$.



2. Рідинна хроматографія.

Застосування. Омепразол за силою кислотоінгібувального ефекту перевищує ранітидин в 10 разів, також виявляє гастропротекторну та антихелікобактерну дію. Препарат застосовують для лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, пептичних виразок, ерозивного езофагіту, синдрому Золлінгера-Еллісона та еозинофільного езофагіту.

Зберігання. У добре закупореному контейнері без доступу повітря, у захищеному від світла місці, за температури від 2 °С до 8 °С.

3. АНТАЦИДНІ ЗАСОБИ

Антацидні засоби – група лікарських засобів, що нейтралізують хлористоводневу кислоту в шлунку. Вони також знижують протеолітичну активність пепсину, адсорбуючи його. Крім того, вони адсорбують жовчні кислоти, стимулюють вироблення простагландинів. Деякі антациди здатні стимулювати продукцію муцину та захищати слизову оболонку від ушкоджувальних факторів, надаючи як адсорбувальну (солі алюмінію та вісмуту), так і обволікальну дію. Адсорбувальна та обволікальна дії пов'язані з утворенням колоїдних розчинів, які механічно захищають слизові оболонки, перешкоджаючи подразненню чутливих нервових закінчень.

Після появи таких потужних антисекреторних засобів, як блокатори H_2 -гістамінових рецепторів та ІПП, існувала думка, що антацидні препарати йдуть у минуле, проте антисекреторні препарати не змогли вирішити всіх проблем, і антациди знову стали розглядати як важливий компонент лікування кислотозалежних захворювань. Нині розроблено нові, комбіновані антацидні препарати, які, окрім нейтралізації кислотої реакції середовища, виконують адсорбувальні, цитопротекторні та обволікальні функції, стимулюють секрецію гідрокарбонатів, збільшують синтез глікопротеїнів шлункового слизу, оберігають епітелій від ульцерогенних факторів, в'яжуть.

Класифікація. Препарати цієї групи поділяють на антациди, що всмоктуються, і антациди, що не всмоктуються.

Розчинними (такими, що всмоктуються) називають антациди, які або самі, або продукти їхньої реакції з хлористоводневою кислотою розчиняються в крові. Їхня відмінна особливість – швидке зниження кислотності після вжиття препарату, але й короткочасність дії та значна кількість негативних побічних ефектів, тому антациди, що всмоктуються, сьогодні вважають менш переважними проти тих, що не всмоктуються. Розчинні антациди часто спричиняють кислотний рикошет – підвищення кислотопродукції шлунка після закінчення дії препарату. Крім того, всмоктування в кров бікарбонатів може призвести до розвитку системного алкалозу.

До антацидних препаратів, що всмоктуються, належать: натрію гідрокарбонат ($NaHCO_3$), магнію оксид (MgO), кальцію карбонат ($CaCO_3$), магнію карбонат основний ($nMgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot mH_2O$), препарат «Ренні» (суміш кальцію карбонату та магнію карбонату) та ін.

Антацидні препарати, що не всмоктуються, містять алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, магнію гідроксид, трисилікат магнію (наприклад, препарати

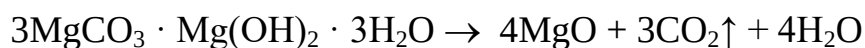
«Фосфалюгель», «Алмагель», «Маалокс» тощо). Вони починають діяти трохи пізніше, ніж ті, що всмоктуються, але тривалість їхньої дії більша. Вони мають буферність щодо продукрованої шлунком кислоти й здатні протягом цього часу підтримувати кислотність у межах $\text{pH}=3-4$.

Магнію оксид легкий (Magnesii oxydum leve)

Магнію оксид важкий (Magnesii oxydum ponderosum)

MgO

Одержання. Прожарюванням магнію карбонату основного за $900-1000^{\circ}\text{C}$:



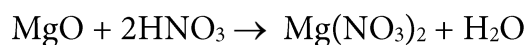
Властивості. Дрібні аморфні порошки білого кольору. Майже не розчинні у воді, у якій виявляють лужну реакцію за фенолфталеїном. Розчиняються в розведених кислотах, у більшості випадків зі слабким виділенням бульбашок газу. На повітрі, поступово поглинаючи вуглекислий газ, переходять у карбонат магнію.

Насипний об'єм. 15,0 г магнію оксиду *легкого* займає об'єм близько 150 мл.

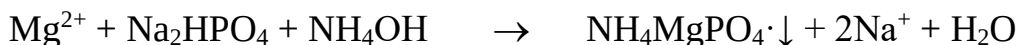
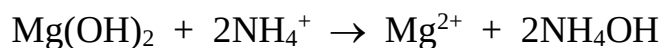
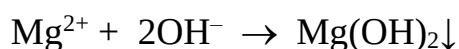
15,0 г магнію оксиду *важкого* займає об'єм близько 30 мл.

Ідентифікація:

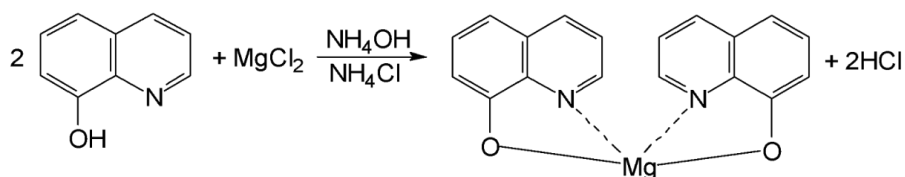
1. Підтверджується після його розчинення в кислоті азотній розведений, надлишок якої нейтралізують натрію гідроксидом:



Одержаний розчин дає характерну *реакцію на магній*: до розчину субстанції додають розчин аміаку розведеного – утворюється білий осад, що розчиняється за додавання розчину амонію хлориду. До одержаного розчину додають розчин динатрію гідрофосфату – утворюється білий кристалічний осад:

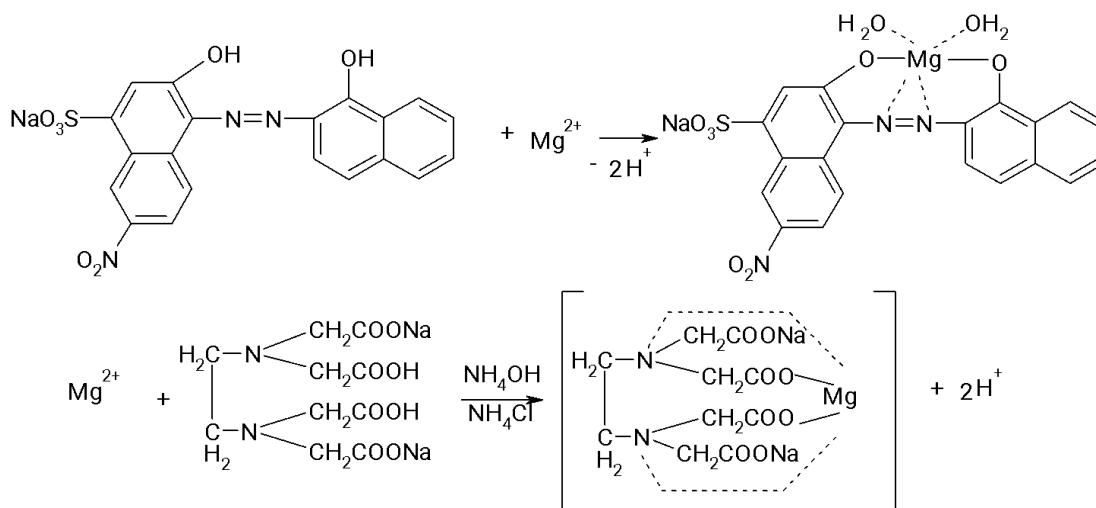


2. Для ідентифікації іону магнію можна використовувати також органічні реактиви. Найбільш розповсюдженим та специфічним реактивом є 8-оксихінолін, який з іоном магнію в середовищі аміачного буфера утворює жовто-зелений кристалічний осад:

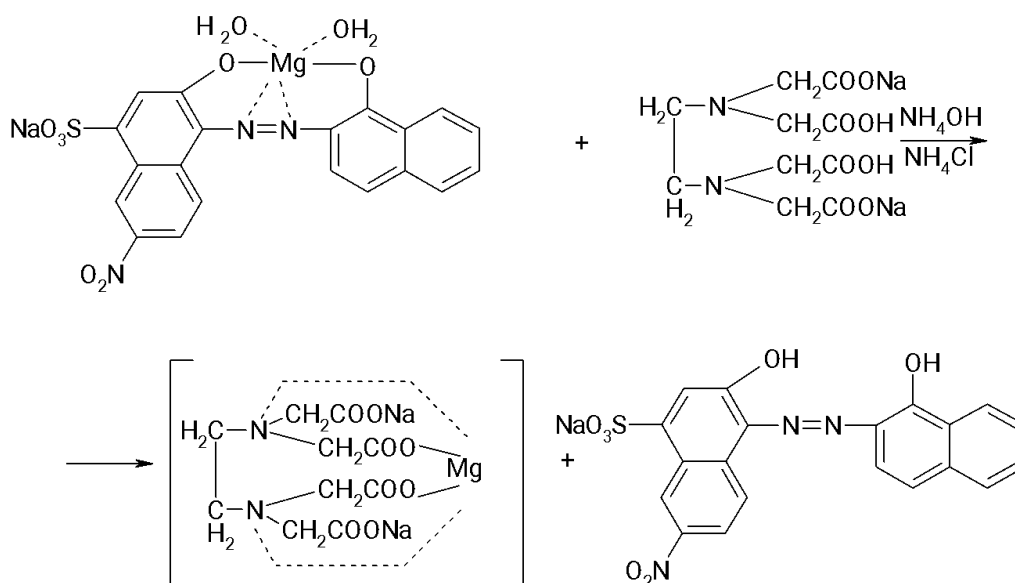


Кількісне визначення:

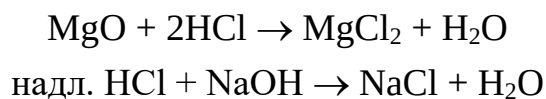
1. Комплексонометрія, пряме титрування в присутності аміачного буферного розчину після розчинення в кислоті хлористоводневій, індикатор – протравний чорний; $s = 1$. Перераховують на прожарену речовину:



Титрують розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення в синє:

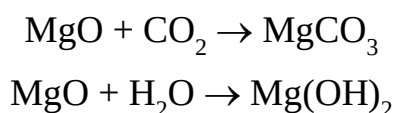


2. Ацидиметрія, зворотне титрування. Наважку магнію оксиду розчиняють у надлишку розчину кислоти хлористоводневої, який потім відтитровують розчином натрію гідроксиду в присутності метилового оранжевого; $s=1/2$.



Застосування. Антацидний засіб у разі підвищеної кислотності шлункового соку (за гастритів, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки). Нейтралізуючи хлористоводневу кислоту шлункового соку, перетворюється на магнію хлорид, який чинить проносну дію. Застосовують також за отруєння кислотами та миш'яком. Випускають у формі порошку, таблеток.

Зберігання. У добре закупореній тарі, тому що магнію оксид взаємодіє з вуглекислим газом і вологою, які містяться в повітрі, утворюючи магнію карбонат та гідроксид:



Взаємодія з лікарськими препаратами. За одночасного застосування з антацидами, що містять алюміній, зменшуються побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту та збільшується тривалість дії антацидів.

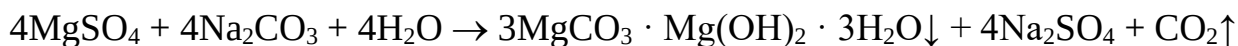
За одночасного вживання з гідрокарбонатом натрію утворює не розчинний у воді магнію карбонат. Знижує всмоктування тетрациклінів, хлорпромазину, солей заліза (за рахунок утворення нерозчинних комплексів із магнієм); інтервал між вжиттям сполук магнію та зазначеними препаратами має становити не менше 3-4 годин.

Магнію карбонат легкий (Magnesii subcarbonas levis)

Магнію карбонат важкий (Magnesii subcarbonas ponderosus)



Одержання:



Властивості. Порошки білого кольору. Майже не розчинні у воді. Розчиняються в розведених кислотах із бурхливим виділенням бульбашок газу.

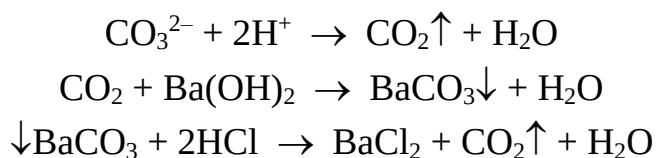
Насипний об'єм. 15,0 г субстанції магнію карбонату *легкого* має бути близько 180 мл.

15,0 г субстанції магнію карбонату *важкого* має бути близько 30 мл.

Ідентифікація:

Субстанції дають *реакції на магній* (див. магнію оксид) *та карбонати*:

1. Після додавання до засобу кислоти оцтової розведеної пробірку відразу закривають притертим корком зі скляною трубкою, двічі вигнутою під прямим кутом; спостерігають бурхливе виділення бульбашок газу без кольору і запаху. Пробірку обережно нагрівають і пропускають газ, що виділяється, крізь розчин барію гідроксиду – утворюється білий осад, що розчиняється за додавання надлишку кислоти хлористоводневої:



2. До розчину засобу додають насичений розчин магнію сульфату – утворюється білий осад:



3. За додавання розчину фенолфталеїну до розчину засобу з'являється червоне забарвлення:

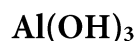


Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування після розчинення в кислоті хлористоводневій; $s=1$ (див. магнію оксид). Перераховують на магнію оксид (40-45 %).

Застосування. В'яжучий та антацидний засіб, легкий проносний. Входить до складу препаратів «Гастал», «Вікалін», «Вікаїр», «Ренні».

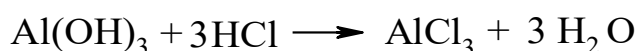
Взаємодія з лікарськими препаратами. За одночасного застосування магнію карбонату із солями заліза або тетрациклінами зменшується абсорбція останніх.

Алюмінію гідроксид (Aluminii hydroxydum)



Властивості. Гідроксид алюмінію – білий пухкий аморфний порошок, практично не розчинний у воді, розчинний за нагрівання в розведених кислотах і лугах, бо належить до амфотерних гідроксидів.

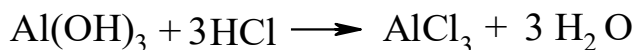
Механізм дії. Препарат нейтралізує хлористоводневу кислоту шлунка з утворенням хлориду алюмінію:



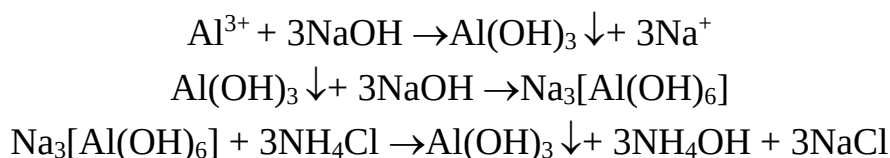
У лужному середовищі кишечника іони алюмінію утворюють нерозчинні сполуки алюмінію (фосфати та ін.), а іони хлору реабсорбуються та перешкоджають розвитку алкалозу.

Ідентифікація:

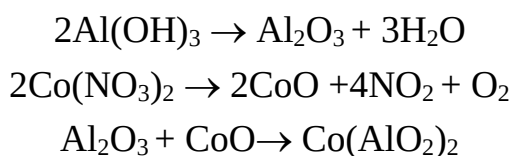
1. *Реакція на алюміній.* Субстанцію розчиняють у розведеній хлористоводневій кислоті:



Потім додають розчин гідроксиду натрію; утворюється білий гелеподібний осад, який розчиняється в надлишку реактиву і знову випадає за подальшого додавання розчину амонію хлориду:

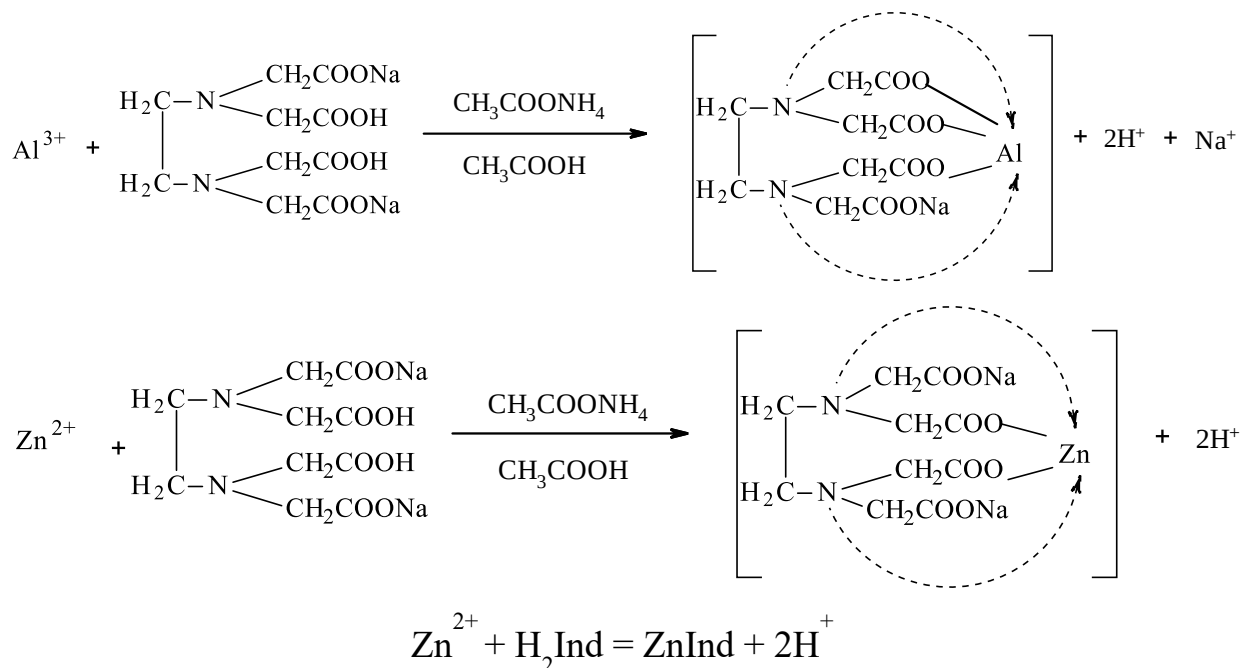


2. Унаслідок прожарювання субстанції з розчином кобальту нітрату утворюється кобальту алюмінат синього кольору («Тенарова синь»):

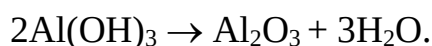


Кількісне визначення:

1. Комплексонометрія, зворотне титрування в присутності амонію ацетату й оцтової кислоти розведеної ($\text{pH} < 7$). Розчин субстанції титрують 0,1 М розчином натрію едетату. Залишок першого титранту відтитрують 0,1 М розчином сульфату цинку, використовуючи як індикатор розчин дитизону; $s = 1$.



2. Гравіметрія (ваговий метод). Субстанцію прожарюють, у результаті отримують вагову (гравіметричну) форму – алюмінію оксид Al_2O_3 :



Вміст у субстанції розраховують за такою формулою:

$$X(\text{Al}(\text{OH})_3), \% = \frac{m_{\text{в.ф.}}(\text{Al}_2\text{O}_3) \cdot F \cdot 100}{m_{\text{н}}(\text{Al}(\text{OH})_3)} \times \frac{100}{(100 - \% \text{вол})},$$

де F – гравіметричний фактор (відношення молекулярної маси $\text{Al}(\text{OH})_3$ до молекулярної маси Al_2O_3 з урахуванням стехіометричних коефіцієнтів рівняння реакції):

$$F = \frac{a \cdot M.м.(\text{Al}(\text{OH})_3)}{b \cdot M.м.(\text{Al}_2\text{O}_3)}$$

Застосування. Гідроксид алюмінію застосовують як антацидний, обволікальний і в'язучий засіб у вигляді суспензії. Входить до складу комбінованих лікарських препаратів «Маалокс», «Альмагель», «Гастал» тощо.

Зберігання. За температури 2-10 °С (не допускаючи заморожування).

Лікарська взаємодія. Антацидні препарати взаємодіють з деякими іншими лікарськими засобами, які всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту, тому їх рекомендують вживати за 2 години до або після вжиття інших препаратів та з інтервалом у 4 години з фторхінолонами. Взаємодією між фторхінолонами й катіонами алюмінію/магнію пояснюють утворення нерозчинних хелатних комплексів, що погано всмоктуються. Солі заліза також утворюють нерозчинні комплекси з антацидами, що містять магній (магнію оксид, магнію карбонат), тому інтервали між їх вживанням теж повинні становити 3-4 години.

4. ОБВОЛІКАЛЬНІ ТА В'ЯЖУЧІ ЗАСОБИ

В'язучі засоби – речовини, які за нанесення на слизові оболонки або ушкоджену шкіру викликають часткове згортання білків, що є в слизу або тканинному екссудаті, й утворюють плівку, яка захищає чутливі нервові закінчення від впливу подразнювальних факторів; завдяки цьому зменшується біль. Поверхневий шар протоплазми клітин під впливом в'язучих засобів ущільнюється, клітини зменшуються, секреція з їхньої поверхні стає менш виразною.

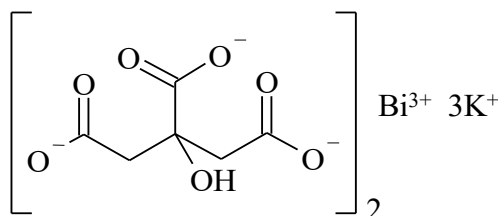
Дрібні судини звужуються внаслідок ущільнення їхніх стінок і здавлювання навколишніми тканинами. Обмежуючи набряклість і секрецію, викликаючи звуження судин і зменшення болю, в'язучі речовини чинять протизапальну дію.

В'язучими властивостями володіють органічні речовини (рослинного походження): танін, теальбін, препарати кори дуба, трави звіробою, листя шавлії та ін., неорганічні препарати солей металів: вісмуту нітрат основний, свинцю ацетат, ксероформ, міді сульфат, цинку сульфат, галуни, срібла нітрат тощо.

В'язучі засоби призначають у разі запальних захворювань шкіри і слизових оболонок, а також у випадках, коли необхідно захистити чутливі нервові закінчення від впливу подразнювальних факторів: за екземи, гострих дерматитів, опіків, виразок, тріщин, пролежнів, стоматитів, гінгівітів, ангін, гастритів, виразки шлунка, виразкових колітів, ентеритів, проносів.

Вісмуту субцитрат (Bismuthi subcitras)

Вісмуту трикалію дицитрат (Bismuthi trikalii dicitras)



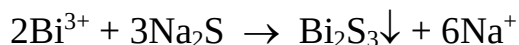
Вісмуту(III) калію 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (сіль 1:3:2)

Механізм дії. Вісмуту субцитрат у кислому середовищі шлункового соку (pH=4) осаджується у вигляді нерозчинних оксид-хлориду (BiOCl) та цитрату вісмуту, які утворюють хелатні сполуки з білковим субстратом. Вони покривають виразкову поверхню, захищають її від дії кислоти, пепсину та жовчі. Цей полімер-глікопротеїдний комплекс більш ефективний, ніж слиз, що нормально виділяється. Чинить протизапальну та в'язучу дію. Стимулює утворення простагландину E₂, збільшує вироблення захисного слизу та секрецію гідрокарбонату, стимулює активність цитопротекторних механізмів, підвищує стійкість слизової оболонки ШКТ до впливу пепсину, хлористоводневої кислоти, ферментів та солей жовчних кислот. Пригнічує розвиток *Helicobacter pylori*.

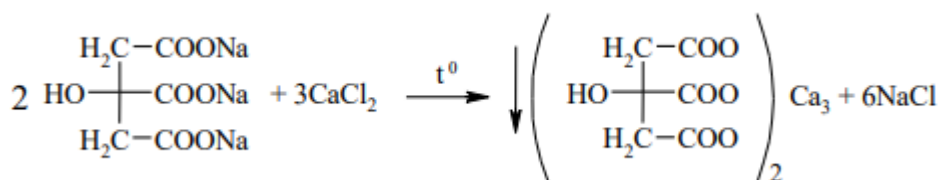
Вісмуту субцитрат майже не всмоктується зі ШКТ. Виводиться з калом.

Ідентифікація:

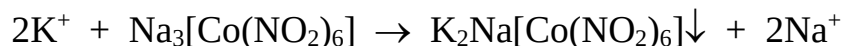
1. Препарат дає реакцію на вісмут: за взаємодії з розчином натрію сульфід у присутності кислоти хлористоводневої розведеної утворюється коричневий осад:



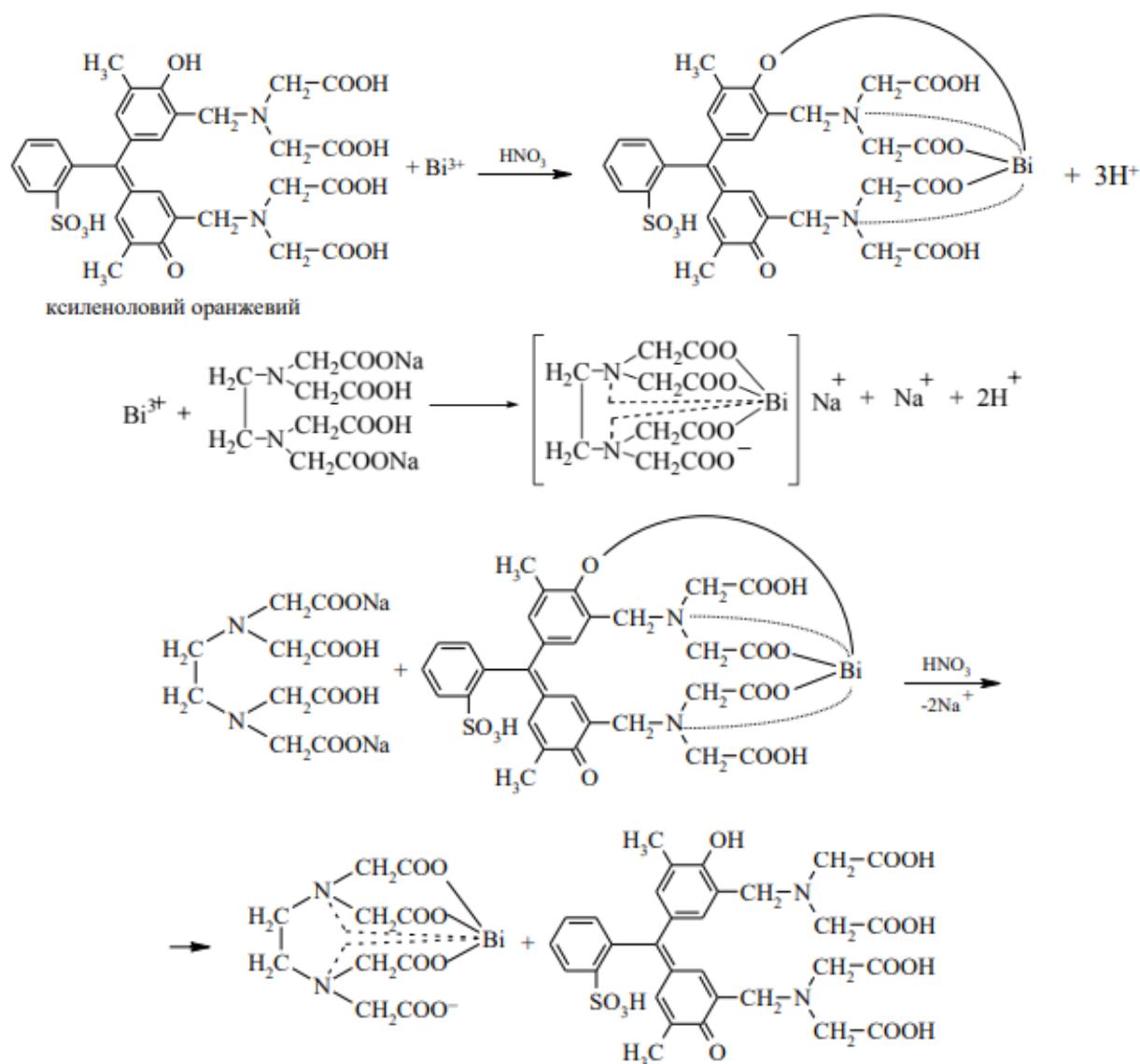
2. Препарат дає характерну реакцію на цитрати: за додавання розчину кальцію хлориду утворюється білий осад, розчинний у кислоті хлористоводневій розведений тільки в разі кип'ятіння розчину:



3. Препарат поміщають у конічну колбу, додають воду та струшують протягом 5 хв, отриманий розчин фільтрують. Фільтрат дає реакцію на калій: за взаємодії з розчином натрію кобальтинітриту в присутності кислоти оцтової розведеної утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад:



Кількісне визначення. Комплексонометрія: точну наважку порошку розтертих таблеток розчиняють у 2 М розчині азотної кислоти, додають воду й 10 % розчин аміаку до рН 1,0-2,0; титрують розчином натрію едетату до зміни забарвлення від червоного до яскраво-жовтого (індикатор – ксиленовий оранжевий). Залишають колбу з вмістом стояти на 15 хв, у разі зміни забарвлення в бік червоного знову титрують до яскраво-жовтого. Паралельно виконують контрольний дослід. Кількісний вміст розраховують на вісмуту оксид Bi_2O_3 ; $s=1/2$.

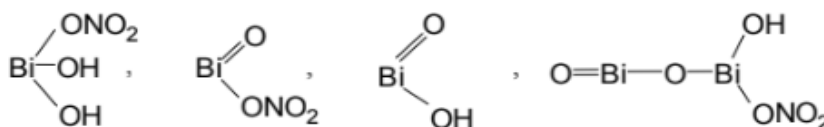


Застосування. Противиразковий та гастропротекторний засіб з бактерицидною активністю щодо *Helicobacter pylori* (препарат також належить до групи антихеліко-бактерних засобів). У комбінації з антибіотиками (амоксициліном, тетрацикліном), метронідазолом та ІППІ використовують для лікування ерозій і виразок шлунка та 12-палої кишки, асоційованих з *Helicobacter pylori*, застосовують у разі рефлюкс-езофагіту, гастриту тощо.

Зберігання. У добре закупореній тарі в сухому, захищеному від світла місці.

Взаємодія з препаратами та їжею. Протягом 30 хвилин до і після вживання препарату не можна вживати антациди, напої (зокрема молоко та фруктові соки), фрукти, тверду їжу. Вісмуту субцитрат погіршує всмоктування препаратів заліза та кальцію, тетрацикліну.

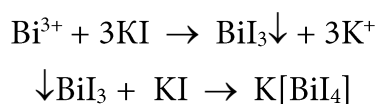
Вісмуту нітрат основний (Bismuthi subnitras)



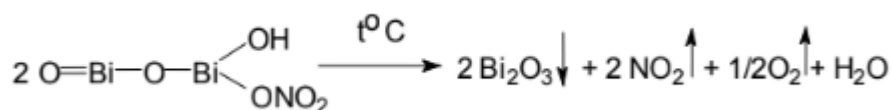
Ідентифікація:

Субстанція дає характерні *реакції на вісмут*:

– з розчином калію йодиду – утворюється чорний осад, розчинний у надлишку реактиву:



– за прожарювання лікарської речовини утворюються жовто-бурі пари та залишок яскраво-жовтого кольору:



Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування розчином натрію едетату, індикатор – ксиленоловий оранжевий (див. вісмуту субцитрат); $s=1$ у перерахунку на вісмут.

Застосування. Призначають як в'яжучий та антацидний засіб (всередину), антисептичний та протизапальний засіб (зовні) у разі шкірних захворювань. Випускають у формі порошку, таблеток, мазі. Входить до складу комбінованих препаратів «Вікалін», «Вікаір».

5. ГЕПАТОПРОТЕКТОРИ

Гепатопротектори (від лат. *hepar* – печінка та *protecto* – захищати) – фармако-терапевтична група лікарських засобів, які перешкоджають руйнуванню клітинних мембран та стимулюють регенерацію гепатоцитів, тим самим надаючи позитивного впливу на функції печінки. Гепатопротектори підвищують стійкість печінки до патологічних впливів, посилюють її детоксикаційну функцію шляхом підвищення активності ферментних систем (зокрема цитохрому Р450 та інших мікросомальних ферментів), а також сприяють відновленню її функцій за різних ушкоджень (наприклад, токсичного характеру).

Класифікація гепатопротекторів за:

походженням:

- гепатопротектори природного походження (флавоноїди розторопші – силімарин (легалон, карсил, силібор), препарати артишоку (хофітол, холівер), гепабене, гепатофальк планта);
- синтетичні препарати (морфолінію тіазотат (тіотриазолін));

хімічним складом:

- есенціальні фосфоліпіди (ессенціалє Н, фосфоглів, есслівер);
- амінокислоти (адеметіонін (гептрал), аргініну глутамат (глутаргін), орнітин (гепа-мерц));
- вітаміни (групи В та Е);

способом дії:

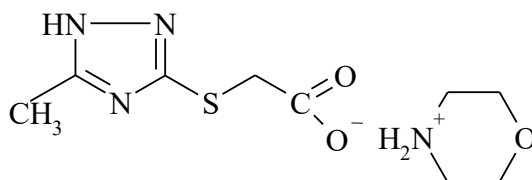
- антиоксиданти (метіонін);
- жовчогінні засоби (урсодеоксихолева кислота (урсофальк)).

В Україні було розроблено оригінальний препарат – **морфолінію тіазотат (тіотриазолін)** (схвалений до медичного застосування у 1994 р.), який належить до

цитопротекторів змішаної дії. Він сприяє нормалізації мікроциркуляції та доставлення кисню до ішемізованих ділянок тканин. Спочатку тіотриазолін знайшов застосування в терапії гепатобіліарної системи, бо здатний запобігати утворенню продуктів вільно-радикального окиснення – головних факторів, що ушкоджують гепатоцити – клітини печінки. На сьогодні достовірно з'ясовано, що тіотриазолін – високоефективний препарат з широким спектром дії, який має такі види активності, як антиоксидантна, мембраностабілізувальна, протиішемічна, антиаритмічна, імуномодулювальна, протизапальна, жовчогінна, протівірусна, а також препарат стимулює регенерацію клітин.

Морфолінію тіазотат (Morpholinii tiazotas)

Тіотриазолін (Thiotriazolinum)



Морфолінію 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат
або морфолінієва сіль тіазотної кислоти

Тіотриазолін є похідною п'ятичленного гетероциклу з трьома атомами Нітрогену – 1,2,4-триазолу.

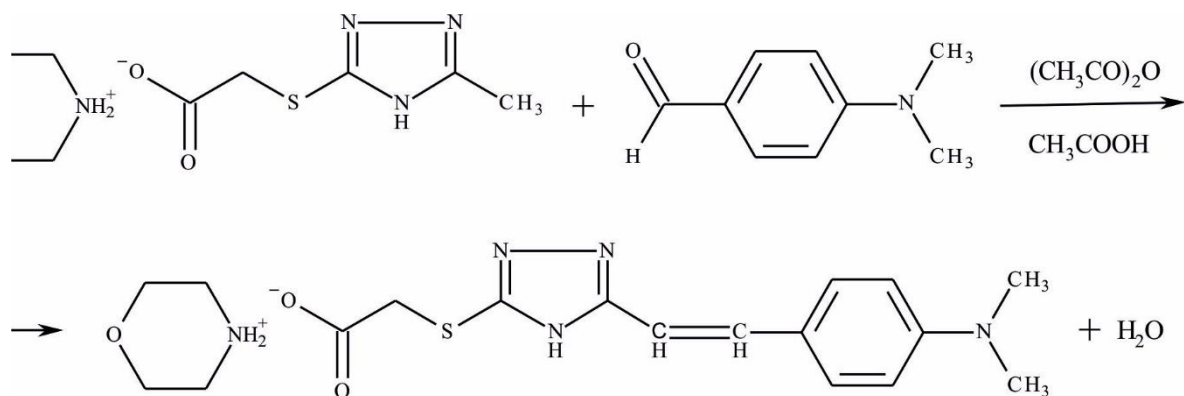
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легко розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %).

Механізм дії. Наявність у структурі препарату атома Сульфуру, для якого характерні окисно-відновні властивості, та третинного атома Нітрогену, що зв'язує надлишок іонів Гідрогену, зумовлює активацію антиоксидантної системи. Сильні відновлювальні властивості тіольної групи викликають реакцію з активними формами кисню та ліпідними радикалами. Реактивація антирадикальних ферментів – супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази – запобігає ініціації активних форм кисню.

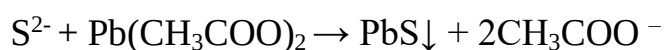
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія, рідинна хроматографія.
2. З амонію рейнекатом $NH_4[Cr(NH_3)_2(SCN)_4]$: утворюється рожевий перламутровий осад.
3. Реакція на залишок морфоліну: за нагрівання з розчином гідроксиду натрію червоний лакмусовий папір забарвлюється в синій колір (лужна реакція).

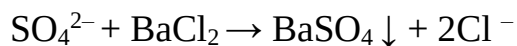
4. Реакція з *p*-диметиламінобензальдегідом: з'являється оранжево-червоне забарвлення:



5. Піроліз субстанції: утворюються *сульфід-іони*, які ідентифікують з розчином свинцю ацетату за появою коричневого забарвлення:

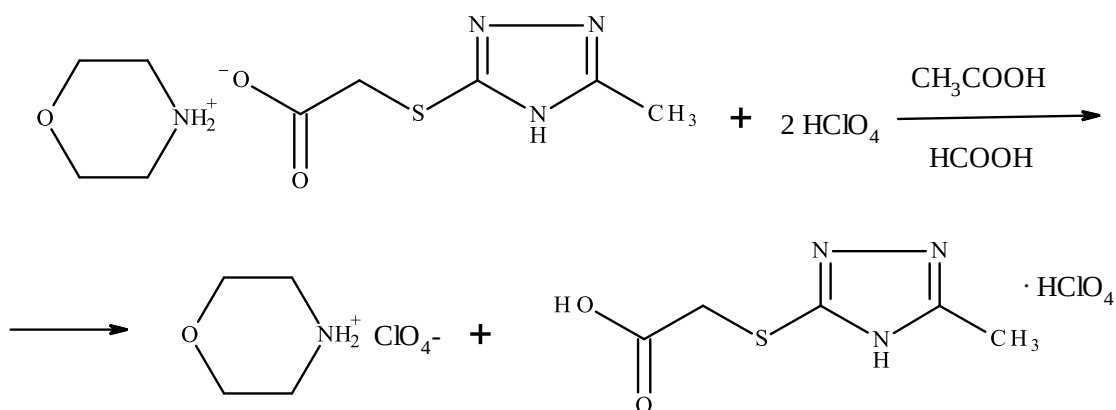


6. Мінералізація концентрованою азотною кислотою і подальше визначення утворених *сульфат-іонів* з розчином барію хлориду за утворенням білого осаду:



Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі з потенціометричним визначенням кінцевої точки титрування (розчинники – суміш кислоти мурашиної та оцтової кислоти); $s=1/2$.



2. Рідинна хроматографія (у таблетках, розчинах для ін'єкцій).

Застосування. Тіотриазолін застосовують у комплексному лікуванні захворювань печінки (хронічного гепатиту, алкогольного гепатиту, фіброзу та цирозу печінки)

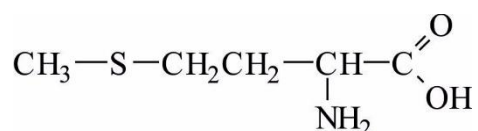
завдяки вираженим гепатопротекторним властивостям. Препарат запобігає руйнуванню гепатоцитів, знижує ступінь жирової інфільтрації та розповсюдження центральнобулярних некрозів печінки, сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний та пігментний обміни. Підвищує швидкість синтезу та виділення жовчі, нормалізує її хімічний склад.

Тіотриазолін використовують у кардіології для лікування ІХС, а також в офтальмології в разі травматичних та опікових уражень, у комплексній терапії запально-дистрофічних захворювань рогівки та вірусного кон'юнктивіту.

Випускають у формі таблеток, мазі, ін'єкційного розчину, супозиторіїв та крапель для очей.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері, у сухому місці.

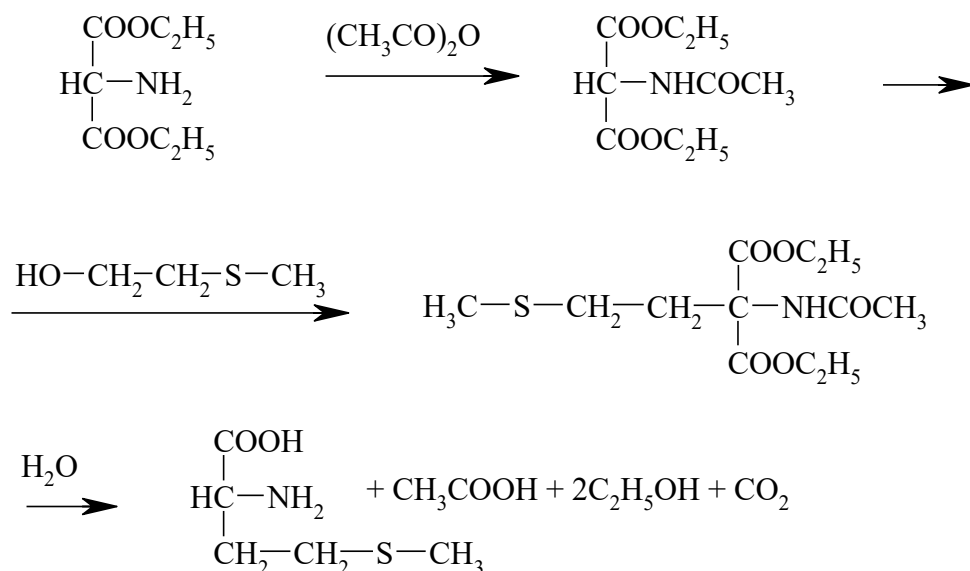
Метіонін (Metioninum)



(S)-2-Аміно-4-(метилтіо)бутанова кислота

Властивості. Метіонін – кристалічний порошок білого або майже білого кольору, розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 % етанолі, практично не розчинний у діетиловому етері.

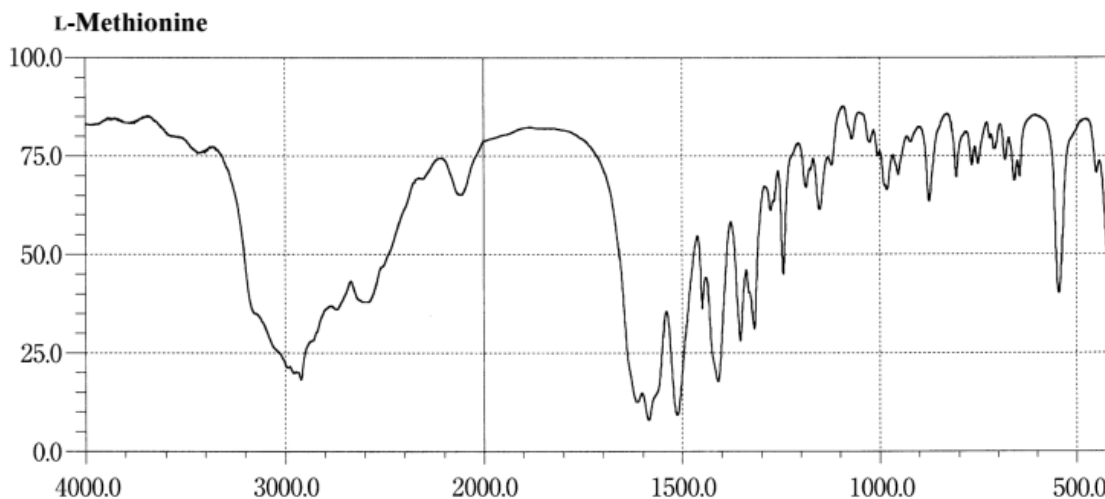
Одержання. Синтезують конденсацією ацетиламіномалонового естеру та β-метилтіоетанолу з подальшим гідролізом і декарбоксилюванням утвореної сполуки:



Ідентифікація:

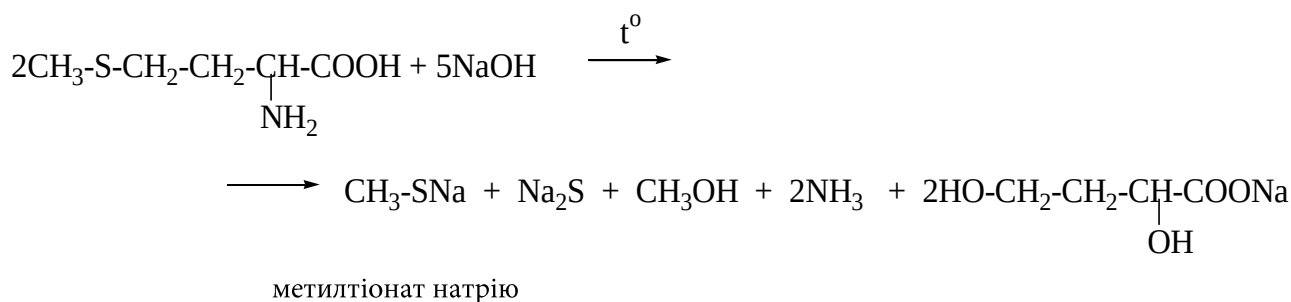
1. Фізико-хімічні методи:

а) абсорбційна спектроскопія в інфрачервоній ділянці. За пропусканням та положенням смуг спектр досліджуваного зразка має відповідати спектру стандартного зразка метіоніну:

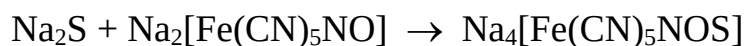


б) визначення питомого оптичного обертання (від +22,5 ° до +24,0 °).

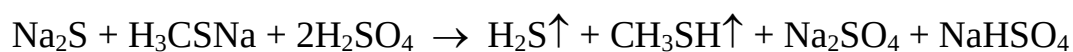
2. Реакція лужного гідролізу метіоніну з подальшою ідентифікацією утворених продуктів:



– натрію сульфід з натрію нітропрусидом у присутності гліцину дає темно-червоне забарвлення:



– після підкислення реакційної суміші з'являється запах сірководню та меркаптану:

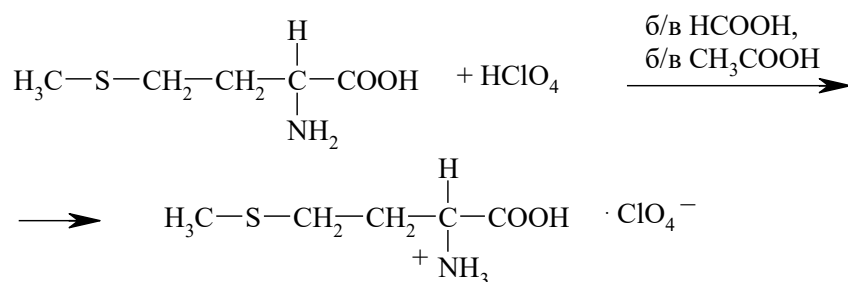


3. За нагрівання метіоніну з розчином нінгідрину з'являється синьо-фіолетове забарвлення.

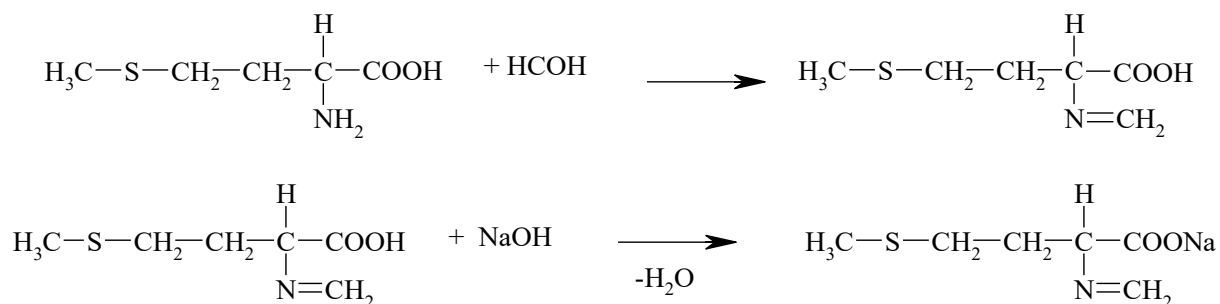
4. Із розчином купруму сульфату в присутності натрію ацетату утворюється бузково-синій осад.

Кількісне визначення:

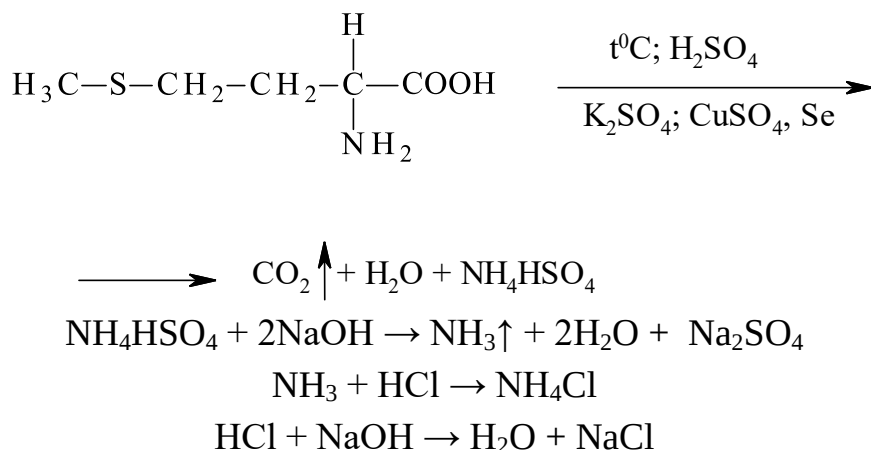
1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування; $s=1$.



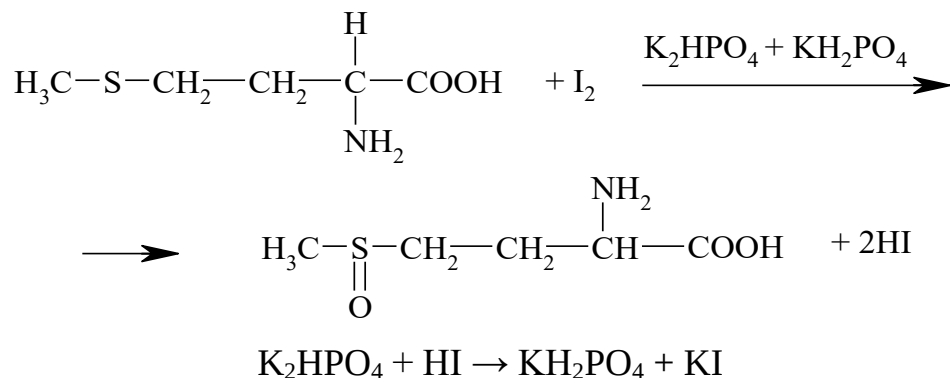
2. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), індикатор – фенолфталеїн; $s=1$.



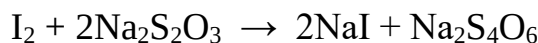
3. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною:



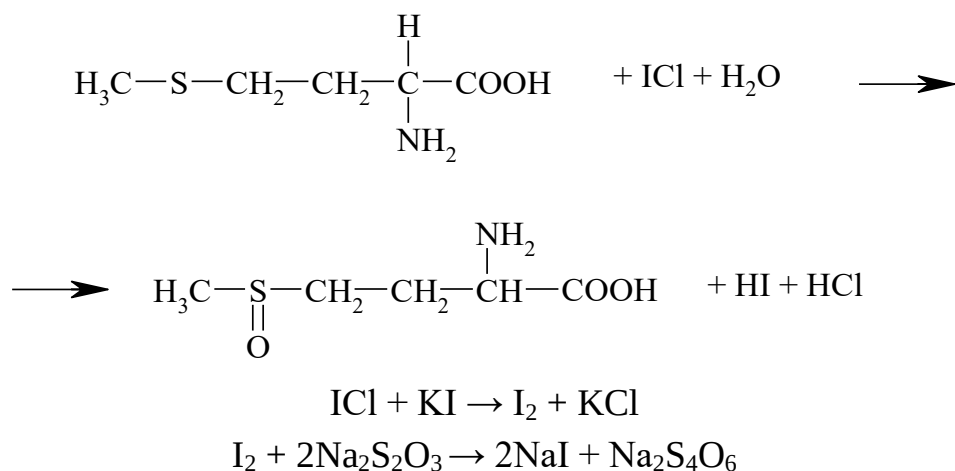
4. Йодометрія в середовищі фосфатного буферу в присутності калію йодиду, зворотне титрування; $s=1$.



Надлишок йоду відтитровують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль:



5. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль; $s=1$.



Застосування. Метіонін – незамінна сульфурвмісна α -амінокислота. Бере участь у процесах переметилювання. Проявляє ліпотропну дію, сприяє синтезу холіну, фосфоліпідів; бере участь у синтезі адреналіну, креатину; активує дію гормонів, вітамінів, ферментів. Має детоксикаційні властивості завдяки здатності метилювати токсичні продукти. Знижує концентрацію холестерину в крові та збільшує вміст фосфоліпідів.

Метіонін застосовують для лікування і профілактики захворювань і токсичних уражень печінки (цироз, ураження сполуками миш'яку, хлороформом, бензолом та ін.), а також у разі хронічного алкоголізму, цукрового діабету тощо.

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

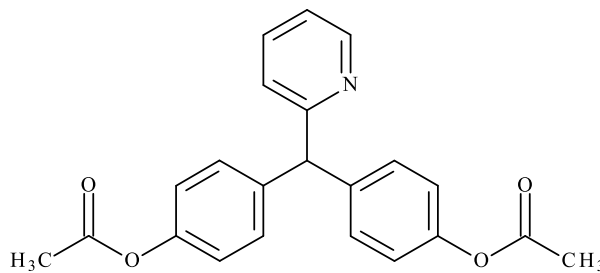
6. ПРОНОСНІ ЗАСОБИ

Проносні засоби – група препаратів, застосовуваних для лікування закрепів. Їхні механізми дії найчастіше засновані на посиленні перистальтики товстого кишечника та гальмуванні зворотного всмоктування води в товстому кишечнику.

Класифікація проносних засобів:

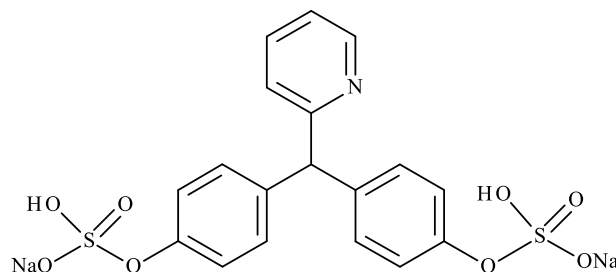
- синтетичні (бісакодил, натрію пікосульфат, ізафенін);
- осмотичні (лактоулоза, макрогол);
- сольові (магнію сульфат, карловарська сіль);
- рослинні (препарати сени, жостеру, ревеню);
- комбіновані.

Бісакодил (Bisacodylum)



4,4'-(Піридин-2-ілметилен)дифеніл діацетат

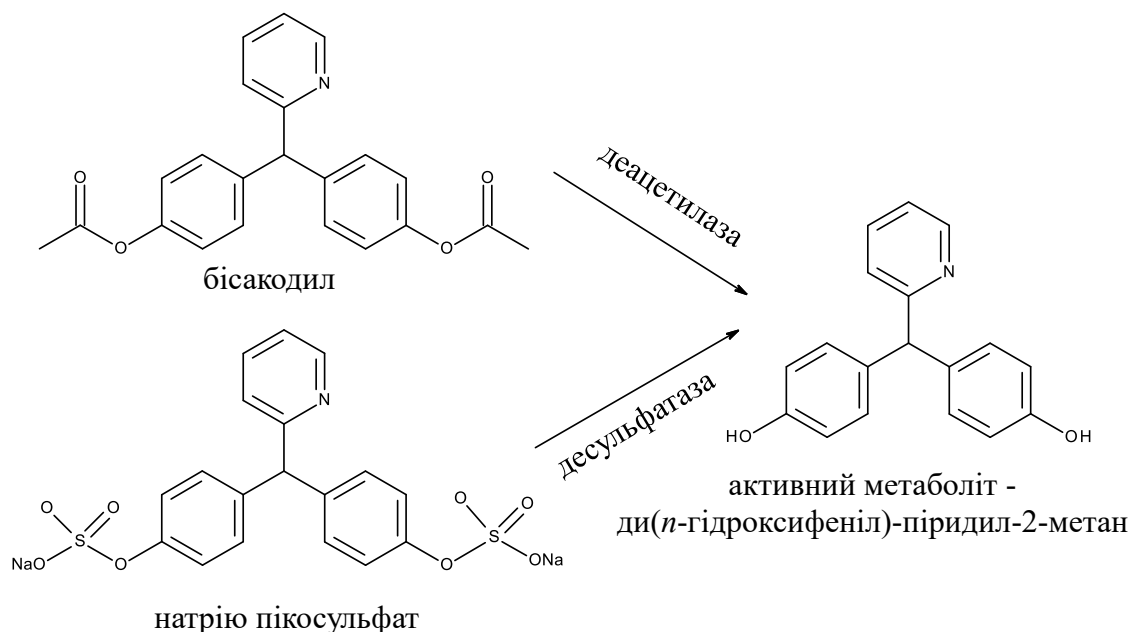
Натрію пікосульфат (Natrii picosulfas)



4,4'-[(Піридин-2-іл)метилен]дифеніл біс(натрію сульфат) моногідрат

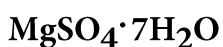
Метаболізм. Бісакодил і натрію пікосульфат – похідні піридину й діарилметану – не всмоктуються в кишечнику.

Є проліками: у лужному середовищі товстої кишки відбувається гідроліз з утворенням метаболіту – вільної дифенольної похідної, що чинить подразнювальну дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, посилюючи його перистальтику й підвищуючи секрецію слизу в товстій кишці.



Застосування. Атонія кишківника, закрепи (за винятком спастичного); застосовують у до- та післяопераційний період, в акушерській і гінекологічній практиці, для очищення кишечника перед інструментальними дослідженнями.

Магнію сульфат гептагідрат (Magnesii sulfas heptahydricus)



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору чи блискучі безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, практично не розчинний в етанолі (96 %).

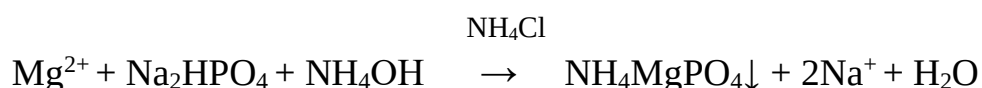
Механізм дії. Через погане всмоктування лікарського засобу в кишечнику в ньому створюється високий осмотичний тиск, відбувається накопичення води в кишечнику, вміст кишечника розріджується, перистальтика посилюється та розвивається проносна дія.

Жовчогінний ефект виявляє за вживання внутрішньо завдяки рефлекторній дії на рецептори слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

Магнію сульфат проникає через гематоенцефалічний бар'єр і плаценту, екскретується в грудне молоко, концентрація у якому вдвічі перевищує таку в плазмі крові. Виділяється нирками.

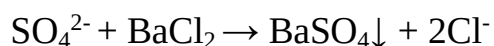
Ідентифікація:

1. *Реакція на магній*: до водного розчину субстанції додають розчин розведений аміаку – утворюється білий осад, який розчиняється за додавання розчину амонію хлориду. За подальшого додавання до отриманої суміші розчину гідрофосфату динатрію утворюється білий кристалічний осад:

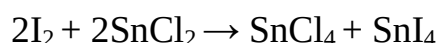


2. Реакції на сульфати:

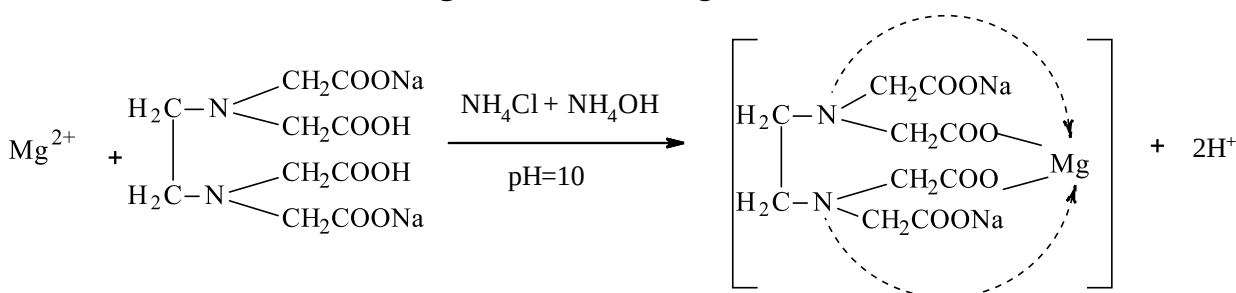
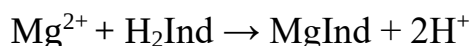
а) з розчином барію хлориду в присутності хлористоводневої кислоти розведеної утворюється білий осад:



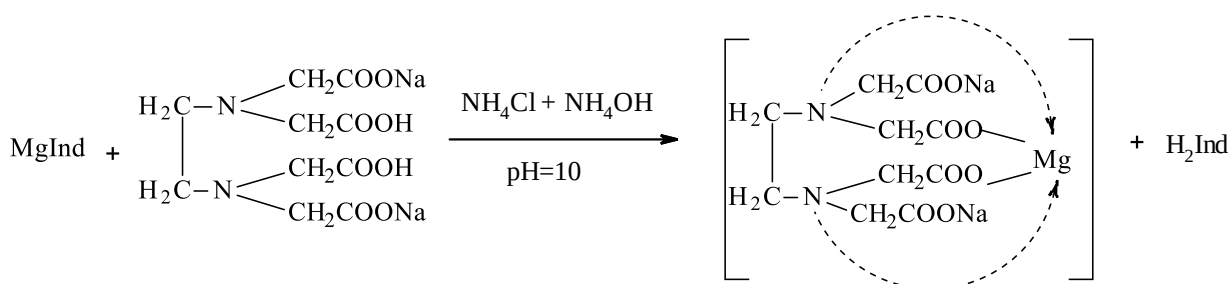
б) до отриманої реакції (а) суспензії додають розчин йоду; жовте забарвлення не зникає (на відміну від сульфідів і дитіонітів), але зникає за додавання розчину олова хлориду (на відміну від йодатів):



Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування 0,1 М розчином натрію едетату в присутності буферного аміачного розчину, індикатор – протравний чорний; $s=1$.



У точці еквівалентності надмірна крапля титранту взаємодіє з комплексом магній – індикатор:



Застосування. За перорального застосування магнію сульфат чинить проносну та жовчогінну дію. Застосовують у разі закрепів, холангіту, холециститу, дискінезії жовчного міхура гіпотонічного типу (для проведення тюбажів), для дуоденального зондування (отримання міхурової порції жовчі), очищення кишечника перед діагностичними маніпуляціями. Використовують як антидот у разі отруєння солями важких металів (ртуть, миш'як, тетраетилсвинець, барій).

За парентерального введення виявляє гіпотензивну, заспокійливу та протисудомну дію.

Зберігання. У добре закупореній тарі за температури не вище 25 °С.

Лікарська взаємодія. Магнію сульфат порушує всмоктування антибіотиків групи тетрацикліну, послаблює дію стрептоміцину та тобраміцину.

Солі кальцію зменшують дію магнію сульфату і є антидотом за отруєння солями магнію (наприклад, кальцію хлорид та кальцію глюконат).

Фармацевтично не сумісний (утворюється осад) з етанолом (у високих концентраціях), карбонатами, гідрокарбонатами та фосфатами лужних металів, солями барію, кліндаміцину фосфатом, гідрокортизону натрію сукцинатом, поліміксину В сульфатом, прокаїну гідрохлоридом.

7. АНТИДІАРЕЙНІ ЗАСОБИ

Антидіарейні засоби – лікарські препарати, застосовувані для лікування діареї, яка є симптомом численних захворювань та інтоксикацій, зменшують перистальтику кишечника та підвищують тонус сфінктерів.

Класифікація антидіарейних засобів:

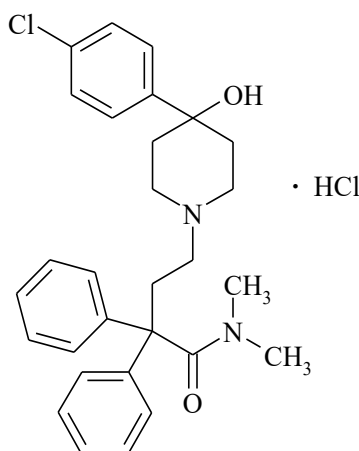
- в'яжучі (вісмуту субнітрат, вісмуту субгалат);
- адсорбенти та обволікальні (препарати активованого вугілля, смектит діоктаедричний (смекта), кремнію діоксид колоїдний (полісорб), поліметилсилоксану полігідрат (ентеросгель));

- регулятори рухової активності ШКТ (лопераміду гідрохлорид);
- кишкові антисептики (фталілсульфатіазол (фталазол), налідиксова кислота (невіграмон), фуразолідон, фуразидин (фурагін), ніфуроксазид (ентерофурил));
- регулятори кишкової мікрофлори (біфідумбактерин, лактобактерин, лінекс, ентерожерміна, біфіформ, біфікол, хілак форте, дюфалак, нормазі).

Лоперамід – найефективніший препарат з антидіарейною дією, його антидіарейний ефект зумовлений інгібуванням як моторного компонента діареї, так і кишкової секреції.

Лоперамід належить до групи синтетичних опіатів (похідна шестичленного гетероциклу піперидину), але зв'язується тільки з периферичними опіатними рецепторами, не виявляє системної наркотичної дії і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Це пояснюють особливостями його біотрансформації під час першого проходження через печінку та відсутністю активних метаболітів у крові.

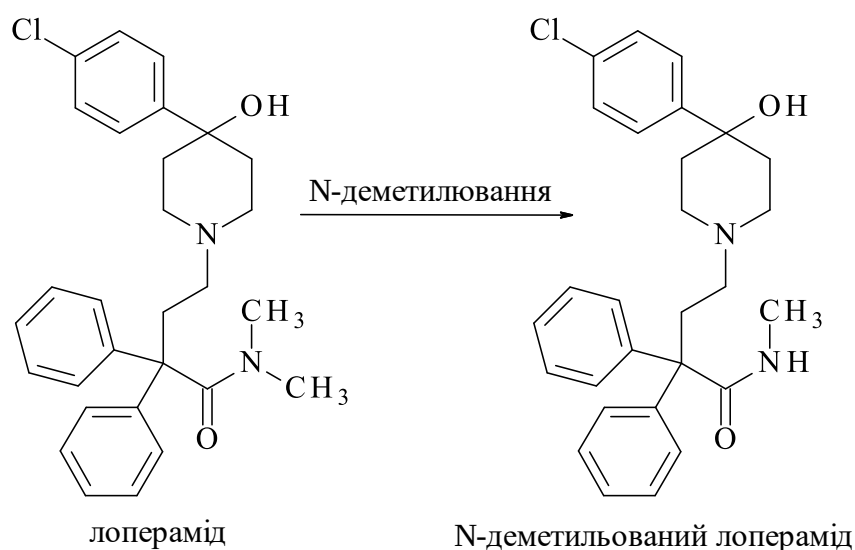
Лопераміду гідрохлорид (*Loperamidi hydrochloridum*)



4-[4-(4-Хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-
N,N-диметил-2,2-дифенілбутанаміду гідрохлорид

Властивості. Порошок білого чи майже білого кольору. Мало розчинний у воді, дуже легко розчинний в етанолі (96 %) та метанолі.

Метаболізм. Зазнає інтенсивного ефекту «першого проходження» через печінку; метаболізується переважно в печінці, де кон'югується та екскретується з жовчю. N-деметилування є основним шляхом метаболізму лопераміду.



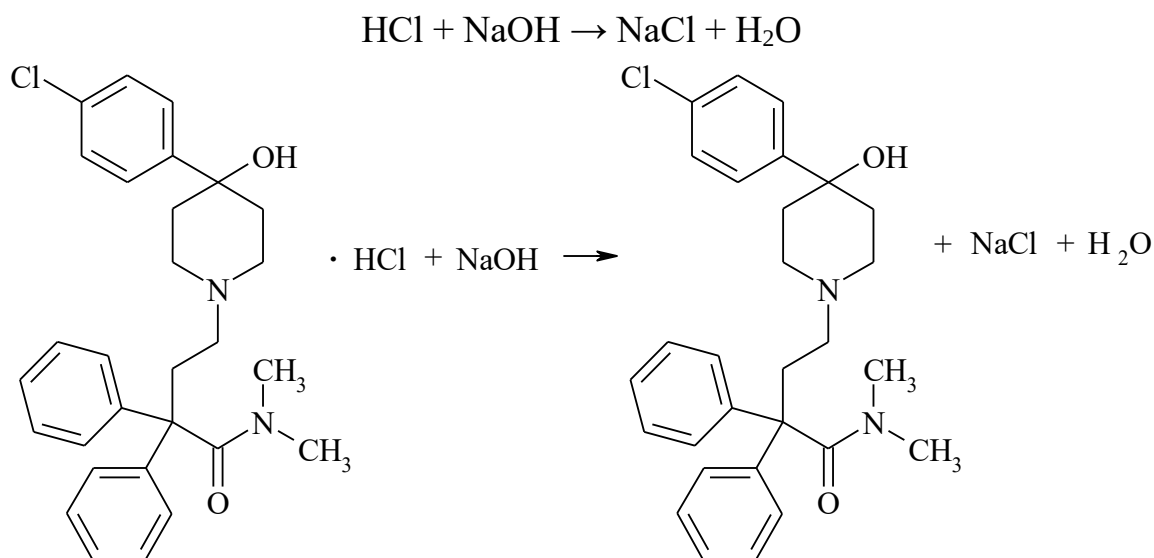
Екскреція незміненого лопераміду та його метаболітів відбувається здебільшого з калом.

Механізм дії. Діє на опіюїдні рецептори кишечника та гальмує вивільнення медіатора ацетилхоліну й простагландинів, у результаті знижуючи моторику кишечника. Підвищує тонус сфінктерів. Гальмує секрецію води та електролітів.

Ідентифікація. ІЧ-спектрофотометрія, УФ-спектрофотометрія.

Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія, пряме титрування в етанолі в присутності 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично; $s=1$.



2. Ацидиметрія в неводному середовищі; $s=1$.

Застосування. Для лікування гострої та хронічної діареї різного генезу (алергічної, психоемоційної, лікарської, зумовленої рентгенівським опроміненням, зміною режиму харчування, порушеннями метаболізму та абсорбції, а також несептичною формою синдрому подразненої товстої кишки, виразковим колітом); для нормалізації випорожнень у хворих з ілеостомою. Лоперамід випускають у вигляді таблеток або капсул, жувальних пігулок.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЗАСТОСОВУВАНІ В РАЗІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального використання та забезпечення якості фармацевтичних препаратів, застосовуваних у разі порушення функцій щитоподібної залози, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання.

ПЛАН:

1. Поняття про гормони, їх класифікація.
2. Препарати гормонів щитоподібної залози.
3. Неорганічні препарати йоду.
4. Антитиреоїдні препарати (тиреостатики).

1. ПОНЯТТЯ ПРО ГОРМОНИ, ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

Гормони (з грец. *hormao* – спонукаю, урухомлюю) – група біологічно активних органічних речовин, що їх продукують залози внутрішньої секреції (ендокринні залози) безпосередньо в кров і лімфу в малих кількостях і які регулюють фізіологічні функції організму та обмін речовин.

Гормони широко застосовують для замісної терапії (за нестачі тих чи інших гормонів) і за наявності певних ендокринологічних захворювань. Як лікарські засоби знаходять застосування індивідуальні гормони та біопрепарати, що їх виділяють з ендокринних залоз забійної худоби, а також синтетичні препарати, які часто перевершують за активністю природні гормони.

Класифікація гормонів. Відповідно до хімічної структури з-поміж гормонів можна виокремити 3 групи:

- гормони-амінокислоти та аміноспирти (гормони щитоподібної залози, мозкового шару надниркових залоз);
- білково-пептидні гормони (гормони підшлункової залози, гіпофіза, гіпоталамуса);
- гормони стероїдної структури (кортикостероїди, статеві гормони).

Залежно від механізму дії розрізняють дві великі групи гормонів:

1) гормони, які не здатні проходити через клітинну мембрану й проникати в клітину і які взаємодіють зі своїми рецепторами, локалізованими в плазматичних мембранах клітини (водорозчинні гормони амінокислотної та поліпептидної природи, за винятком тироксину) ;

2) гормони, які проникають усередину клітини, де взаємодіють із внутрішньоклітинними рецепторами (жиророзчинні стероїдні гормони та тиреоїдні гормони).

2. ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Однією з найважливіших залоз внутрішньої секреції є щитоподібна залоза. Порушення її функцій спричиняє тяжкі розлади організму: уповільнення обміну речовин, затримку росту, розумового розвитку (кретинізм).

Щитоподібна залоза синтезує і виділяє в кров специфічні гормони: *тироксин*, *трийодтиронін* і *кальцитонін*.

Тироксин (T_4) та трийодтиронін (T_3) за хімічною природою належать до похідних амінокислот і містять у своєму складі йод. Вони синтезуються шляхом йодування амінокислоти тирозину молекулярним йодом; йод своєю чергою утворюється в організмі з йодидів під впливом тиреопероксидази.

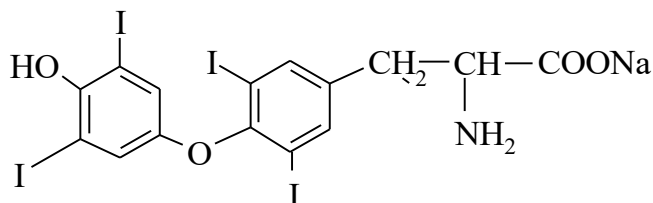
Порушення на будь-якій стадії синтезу тироксину призводить до різних захворювань щитоподібної залози. Нестача в організмі йоду, тиреопероксидази або тирозину призводить до гіпофункції щитоподібної залози. Препарати, застосовувані в разі гіпофункції щитоподібної залози:

- тиреоїдні засоби (лівотироксину натрієва сіль, трийодтироніну гідрохлорид, ліотироніну натрієва сіль, тиреотом, тиреокон);
- препарати йодидів (калію йодид, антиструмін, йодомарин).

Надлишковий синтез тироксину призводить до гіперфункції щитоподібної залози. За гіперфункції призначають антитиреоїдні препарати (мерказоліл, пропілтіоурацил, метилтіоурацил).

Левотироксин натрію (Levothyroxinum natricum)

Тироксин



Натрію (2S)-2-аміно-3-[4-(4-гідрокси-3,5-дйодфенокси)-
3,5-дйодфеніл]-пропаноат

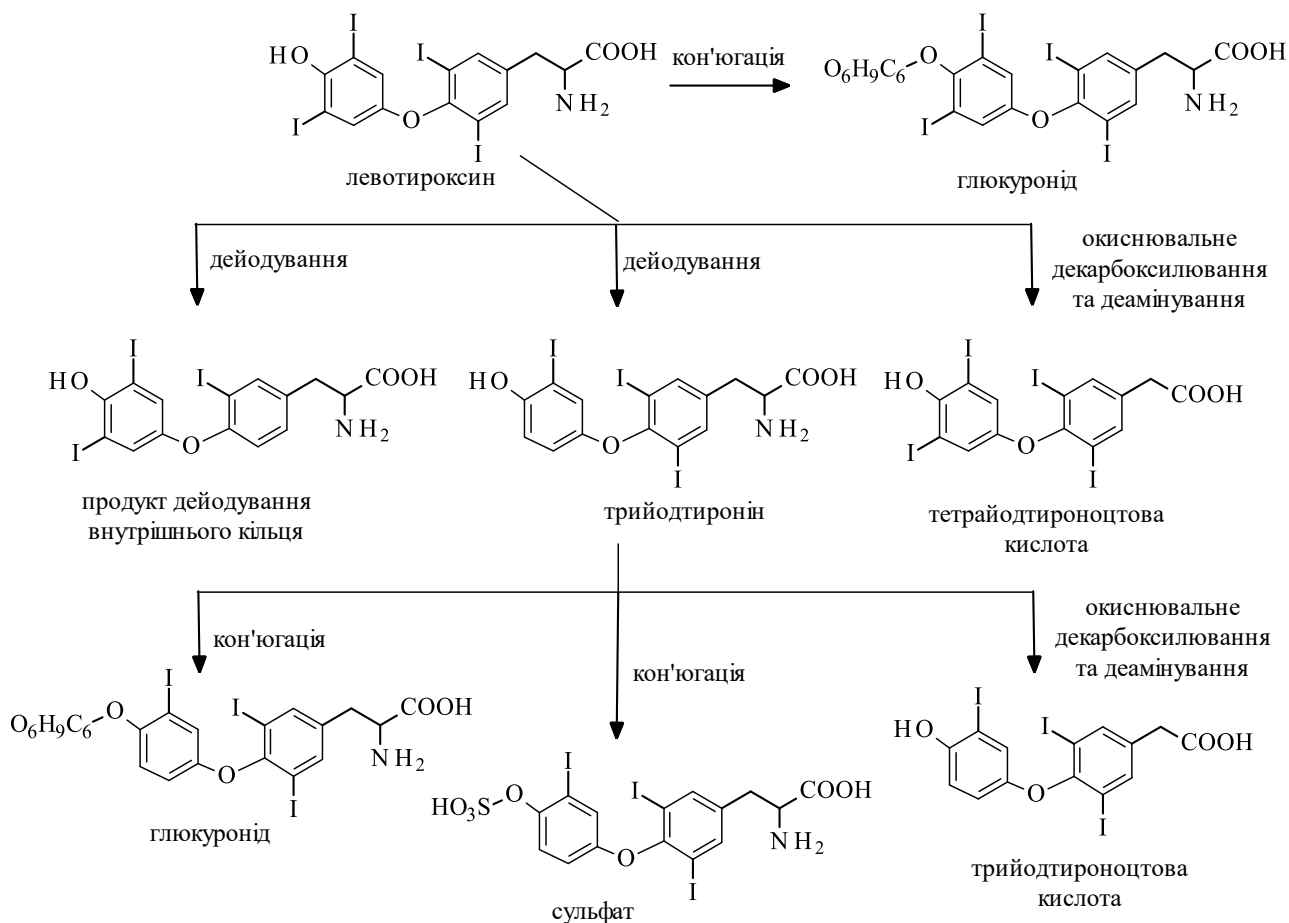
Левотироксин натрію (L-тироксин) – синтетичний препарат, відповідний за будовою та дією до лівообертального ізомеру природного гормону щитоподібної залози тироксину (T₄).

Властивості. Кристалічний дрібний порошок майже білого або злегка коричнювато-жовтого кольору, слабо гігроскопічний. Дуже мало розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %), розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів.

Левотироксин – амфотерна сполука, яка проявляє кислотні властивості за рахунок карбоксильної групи та фенольного гідроксиду, а наявність аміногрупи зумовлює основні властивості. Також левотироксин є оптично активною речовиною.

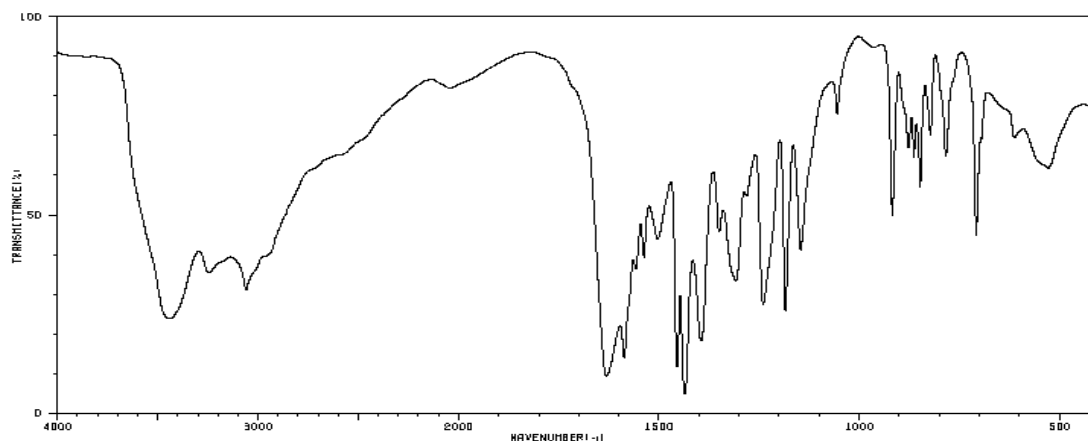
Метаболізм. Абсорбція левотироксину відбувається повільно в травному тракті. З білками плазми препарат утворює міцні комплекси, це призводить до значного уповільнення його транспорту й проникнення через клітинні мембрани всередину клітини. Біотрансформація перебігає в печінці. Основний шлях метаболізму T₄ – дейодування зовнішнього ароматичного кільця, у результаті чого утворюється T₃, який далі вступає в реакції другої фази метаболізму – глюкуронування та сульфатування. Також у невеликих кількостях T₄ може відразу метаболізуватися шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою. Іншим шляхом метаболізму є дейодування внутрішнього

ароматичного кільця з утворенням продукту, біологічна роль якого в організмі невідома. Ще одним шляхом метаболізму T_4 і T_3 є окиснювальне деамінування і декарбоксилювання з утворенням тетра- та трийодтироноцтових кислот, які беруть участь в окисних процесах в організмі як каталізатори:

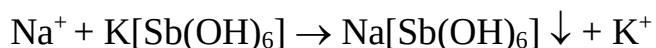


Ідентифікація:

1. Фізико-хімічні методи: ІЧ-спектрофотометрія, ТПХ, визначення питомого оптичного обертання:



2. Після мінералізації препарату проводять реакцію (а) на катіон натрію з розчином калію піроантимонату – утворюється білий осад:



3. За нагрівання в порцеляновому тиглі з сульфатною кислотою концентрованою утворюються пари фіолетового кольору внаслідок виділення вільного йоду.

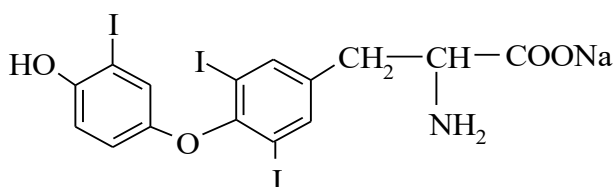
Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

Застосування. Застосовують для замісної терапії первинних і вторинних гіпотиреозів різного генезу, для профілактики рецидивів зоба після резекції щитоподібної залози, як додаткову терапію в разі тиреотоксикозу після досягнення еутиреоїдного стану, раку щитоподібної залози, а після видалення щитоподібної залози – як довічний замісник. Випускають у формі таблеток.

Зберігання. У захищеному від світла місці, у повітронепроникному контейнері, дотримуючись температури від 2 °С до 8 °С.

Ліотиронін натрію (Liothironinum natricum)

Трийодтиронін



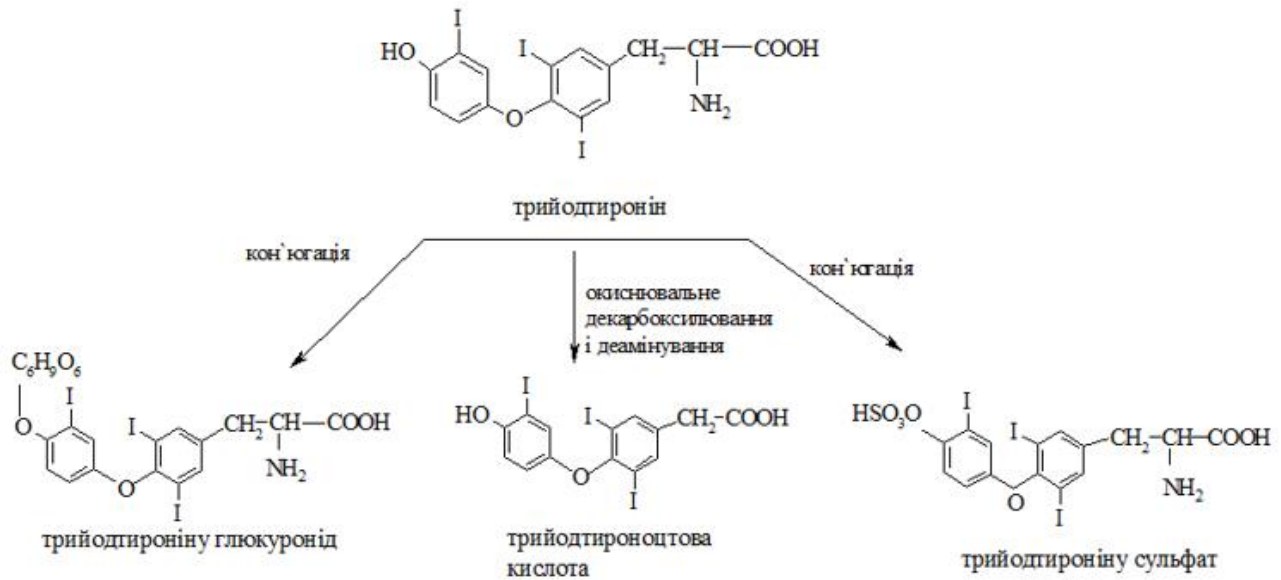
Натрію (2S)-2-аміно-3-[4-(4-гідрокси-3-йодфенокси)-3,5-дйодфеніл]пропаноат

Синтетичний препарат, який за будовою та дією ідентичний природному гормону щитоподібної залози – трийодтироніну (Т₃).

Властивості. Білий або злегка забарвлений порошок. Практично не розчинний у воді, мало розчинний у 96 % етанолі, розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів.

Метаболізм. За активністю трийодтиронін у 3-5 разів сильніший від тироксину, менше зв'язується з білками, тому діє швидше, транспортується переважно у вільному

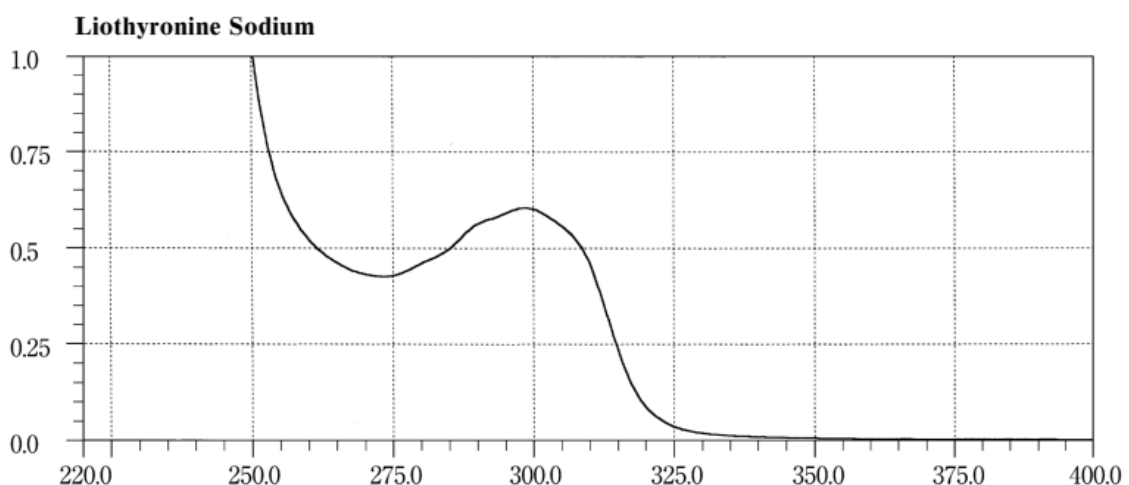
вигляді та проникає через клітинні мембрани швидше. Метаболізм відбувається шляхом кон'югації з глюкуроною та сульфатною кислотами, а також окиснювальним деамінуванням і декарбоксилюванням з утворенням трийодтиронової кислоти.



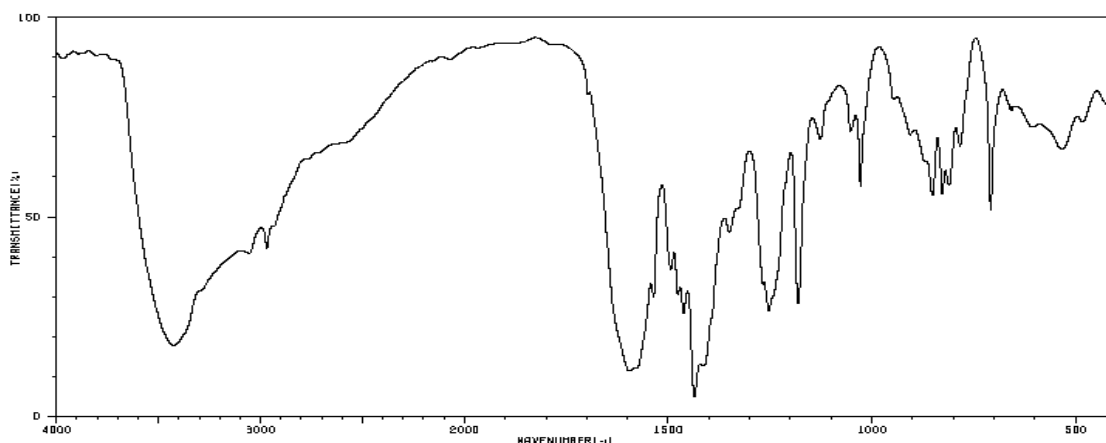
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічні методи:

- а) визначення питомого оптичного обертання;
- б) УФ-спектрофотометрія:

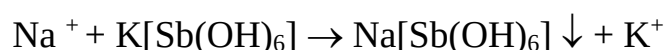


в) ІЧ-спектрофотометрія:



2. Утворення парів фіолетового кольору за нагрівання в порцеляновому тиглі з сульфатною кислотою концентрованою внаслідок виділення вільного йоду.

3. Після мінералізації препарату проводять реакцію (а) на катіон натрію з розчином калію піроантимонату – утворюється білий осад:



Кількісне визначення. Рідинна хроматографія.

Застосування. Застосовують для замісної терапії в разі гіпотиреозу різного генезу (кретинізму, мікседемі, первинного гіпотиреозу, після видалення щитоподібної залози), цереброгіпофізарної хвороби з гіпотиреоїдними станами, а також у разі гіпотиреоїдного ожиріння, раку щитоподібної залози.

Зберігання. У захищеному від світла місці, за температури від 2 °С до 8 °С, у повітронепроникному контейнері.

3. НЕОРГАНІЧНІ ПРЕПАРАТИ ЙОДУ

Калію йодид (Kalii iodidum)

KI

Калію йодид компенсує дефіцит йоду в організмі, сприяє відновленню порушеного синтезу тиреоїдних гормонів. Важливою властивістю калію йодиду є його здатність запобігати накопиченню радіоактивного йоду в щитоподібній залозі та забезпечувати її захист від дії радіації (профілактика під час ядерно-технічних аварій з метою запобігання опроміненню).

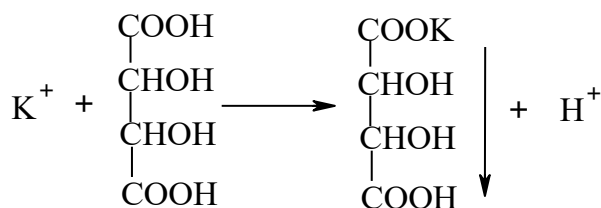
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у гліцерині, розчинний в етанолі (96 %). На повітрі розкладається з виділенням йоду.

Не рекомендовано поєднувати калію йодид з алкалоїдами та солями важких металів, бо він утворює з ними нерозчинні осад.

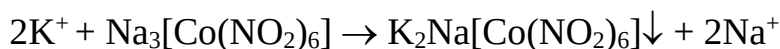
Ідентифікація:

1. Реакції на калій:

а) з розчином винної кислоти за охолодження утворюється білий кристалічний осад:



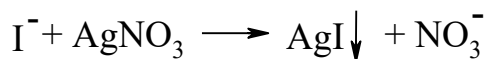
б) з розчином натрію кобальтинітриту в присутності оцтової кислоти розведеної утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад:



в) сіль калію, внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у фіолетовий колір або в разі розгляду через синє скло — у пурпурово-червоний.

2. Реакції на йодиди:

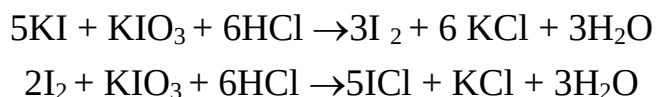
а) з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється світло-жовтий сирнистий осад, який не розчиняється в розчині аміаку:



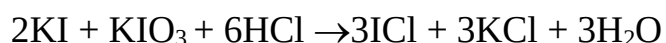
б) з розчином калію дихромату в середовищі сірчаної кислоти розведеної в присутності хлороформу утворюється йод, який забарвлює хлороформний шар у фіолетовий або фіолетово-червоний колір:



Кількісне визначення. Йодатометрія, пряме титрування. Субстанцію титрують розчином калію йодату в присутності хлористоводневої кислоти до переходу червоного забарвлення в жовте. Потім додають хлороформ і титрують до знебарвлення суміші; $s=2$.



Сумарно:



Застосування. Застосовують для профілактики дефіциту йоду в дітей, підлітків, вагітних, під час годування груддю, особливо в областях, де є йододефіцит, для профілактики рецидиву йододефіцитного зобу після хірургічного втручання, також після закінчення комплексної терапії лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози, для запобігання розвитку захворювань щитоподібної залози під час ядерно-техногенних аварій; у разі захворювань дихальних шляхів, бронхіальної астми, в офтальмологічній практиці для лікування катаракти, помутніння рогівки та склоподібного тіла, крововиливів в оболонки очей, грибкових уражень кон'юнктиви й рогівки. Випускають у вигляді таблеток, розчинів для внутрішнього вживання, очних крапель.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Натрію йодид (Natrii iodidum)

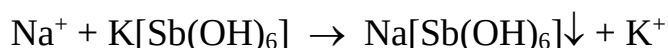


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, розчинний в 96 % етанолі. Гігроскопічний.

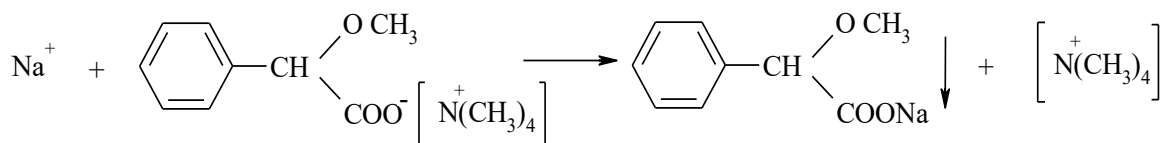
Ідентифікація:

1. Реакції на натрій

а) з розчином калію піроантимонату – утворюється білий осад:



b) з реактивом метоксифенілоцтової кислоти – утворюється об'ємний білий кристалічний осад, розчинний у розчині аміаку розведеного:



c) сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою та внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його в жовтий колір.

2. Реакції на йодиди: аналогічно калію йодиду.

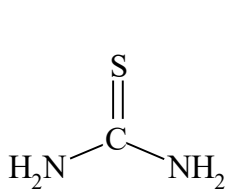
Кількісне визначення. Аналогічно калію йодиду.

Застосування та зберігання. Аналогічно калію йодиду.

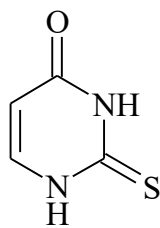
4. АНТИТИРЕОЇДНІ ПРЕПАРАТИ (ТИРЕОСТАТИКИ)

Антитиреоїдні препарати – це група лікарських засобів різної хімічної структури, які здатні пригнічувати функцію щитоподібної залози.

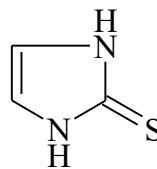
Першим антитиреоїдним засобом була тіосечовина. Пізніше було отримано ефективніші препарати циклічної будови, які містили фрагмент тіосечовини – похідні тіоурацилу та тіоімідазолу. З'ясовано, що похідні тіосечовини, накопичуючись переважно в щитоподібній залозі, інактивують фермент тиреопероксидазу, що призводить до порушення гормонотезу.



тіосечовина



2-тіоурацил

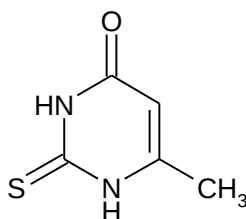


2-тіоімідазол

Похідні тіоурацилу

У медицині знайшли застосування 6-алкілзаміщені тіоурацилу (6-метил і 6-пропілпохідні), бо введення алкільних груп призводить до підвищення ліпофільності, а отже, до посилення активності.

Метилтіоурацил (Methylthiouracilum)

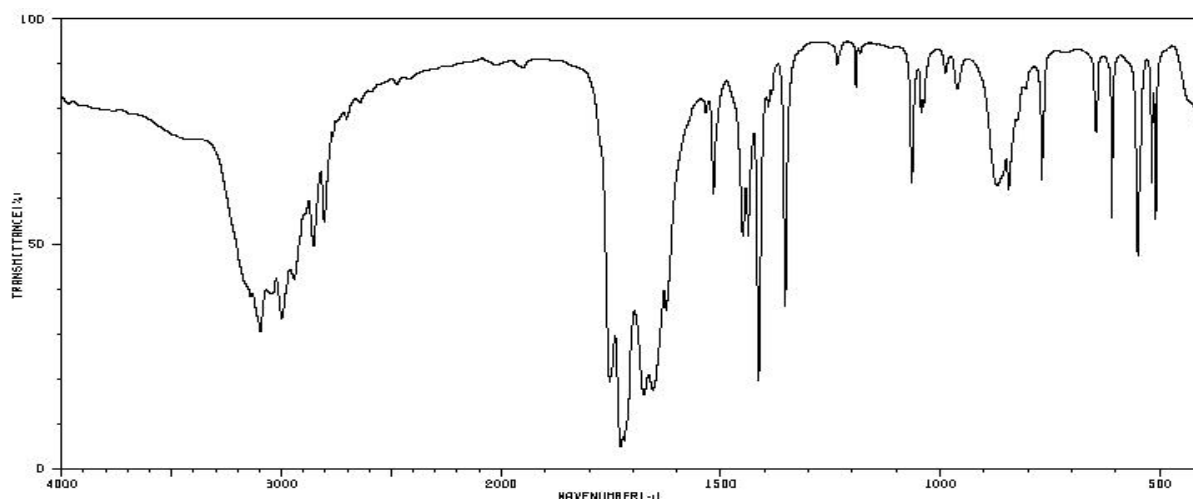


4-Метил-2-тіоурацил

Властивості. Кристалічна речовина білого кольору. Мало розчинна в холодній воді, легко розчинна в гарячій воді та лугах. В етанолі (96 %), діетиловому етері та хлороформі майже не розчинна.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічні методи: ІЧ-спектрофотометрія, УФ-спектрофотометрія, ТШХ:

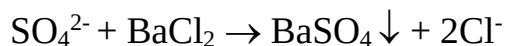


2. Реакції утворення солей і комплексів із солями важких металів (підтвердження кислотних властивостей метилурацилу): зі срібла нітратом та ртуті(II) хлоридом – білі осади, з солями кобальту(II) – фіолетове забарвлення.

3. Реакція знебарвлення бромної води.

4. Реакція утворення азобарвника червоно-оранжевого кольору за взаємодії з розчином *n*-нітроаніліну.

5. Реакція на сульфати після окиснення препарату: за взаємодії з розчином барію хлориду з'являється білий осад:

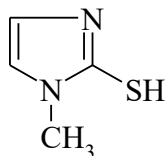


Застосування. Разом з препаратами йоду застосовують у лікуванні базедової хвороби, тиреотоксикозу. Випускають у таблетках.

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

Похідні тіоімідазолу

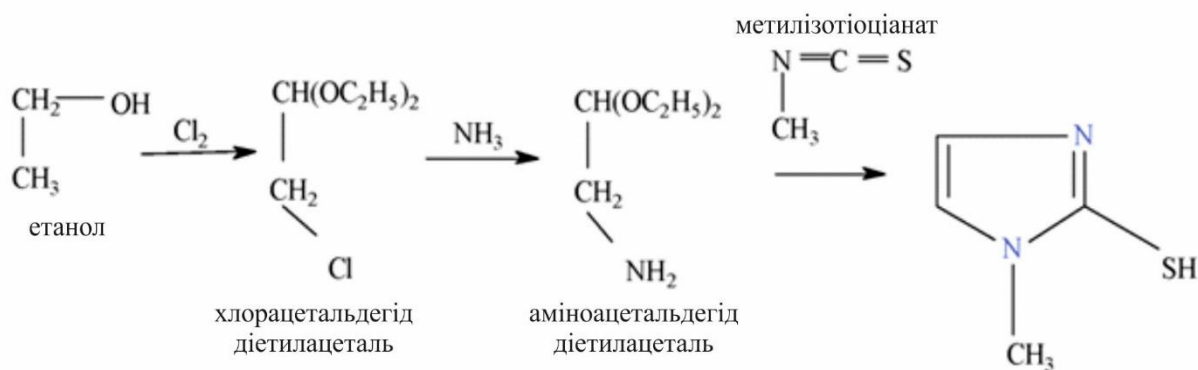
Мерказоліл (Mercazolilum)



1-Метил-2-меркаптоімідазол

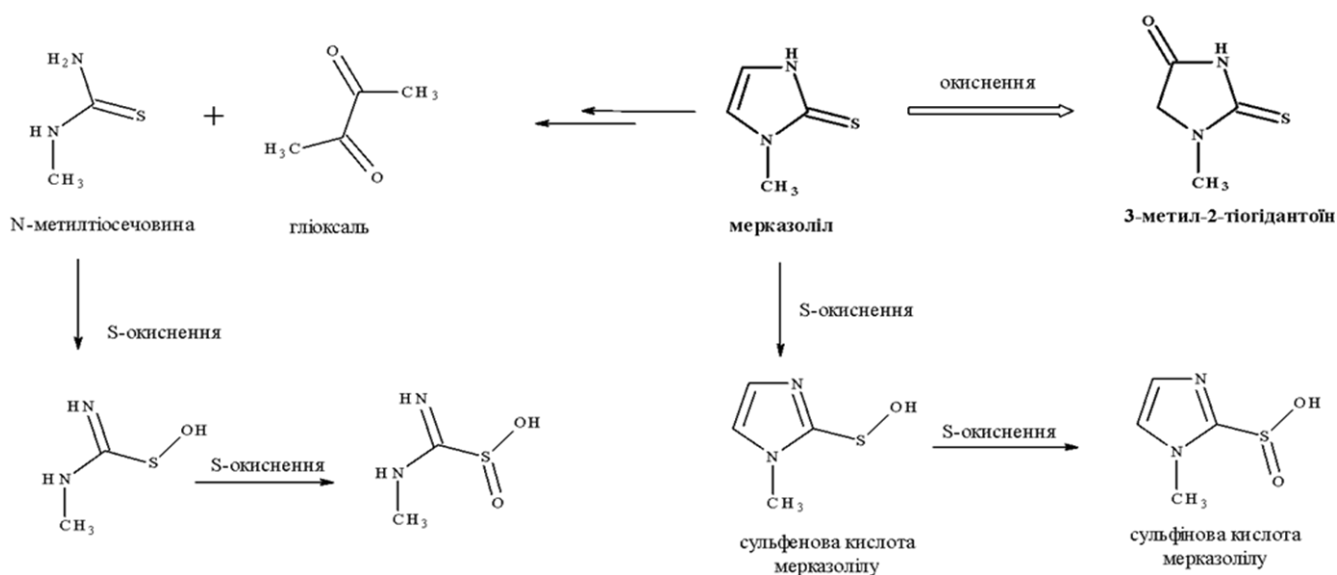
Мерказоліл інгібує тиреопероксидазу й прискорює виведення йодидів із щитоподібної залози.

Синтез. Мерказоліл синтезують з етанолу реакцією конденсації згідно з такою схемою:



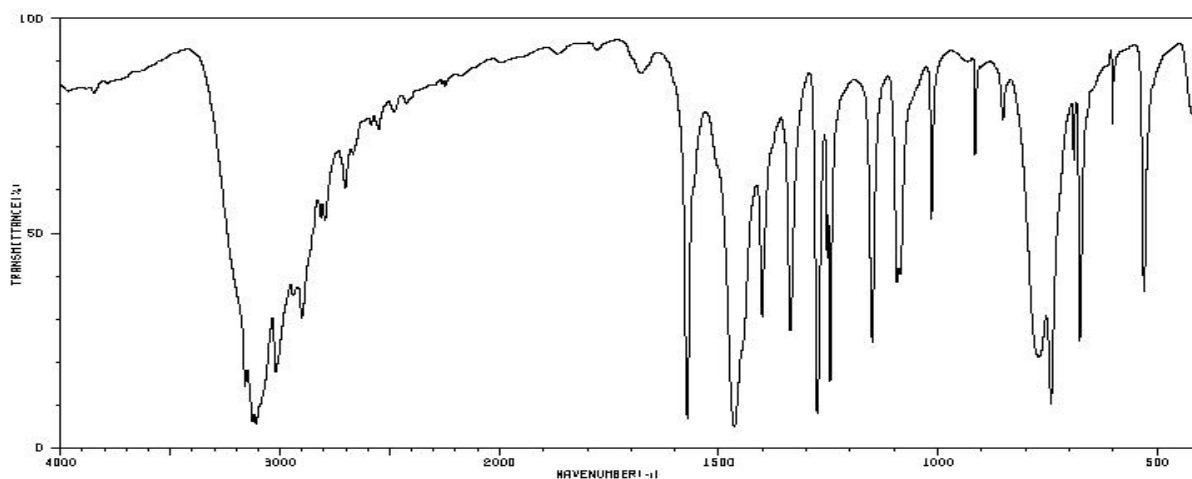
Властивості. Білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді та етанолі, має слабкий специфічний запах меркаптану.

Метаболізм. Препарат добре всмоктується зі ШКТ, з білками плазми майже не зв'язується, накопичується в щитоподібній залозі, майже повністю метаболізується в печінці з утворенням метаболітів, які виводяться з сечею. Первинний активний метаболіт мерказолілу – 3-метил-2-тіогідантоїн – має період напіввиведення приблизно в 3 рази більший, ніж вихідна сполука, і відповідає за тривалий тиреостатичний ефект. З іншими метаболітами, як-от гліюксаль та N-метилтіосечовина, пов'язують цитотоксичність препарату. А продукти S-окиснення мерказолілу – сульфенова і сульфінорова кислоти – виявляють гепатотоксичну дію.

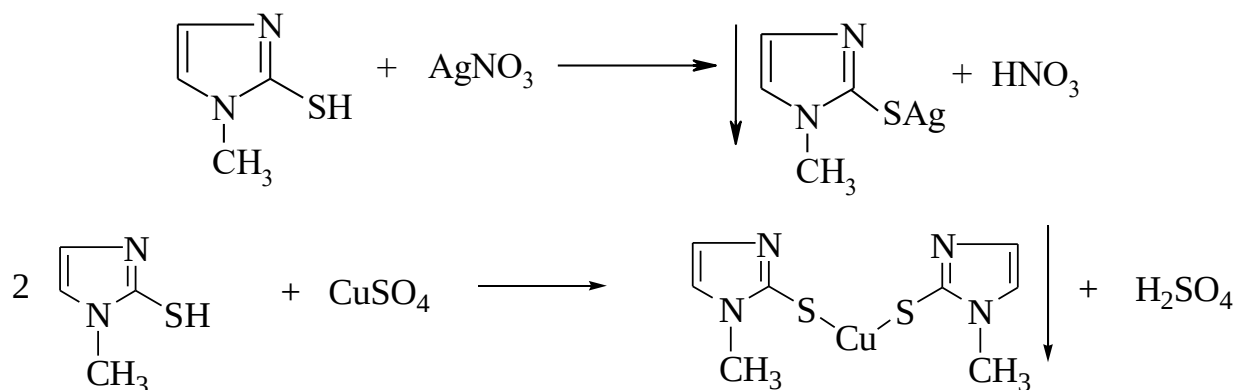


Ідентифікація:

1. Визначення Тпл, ІЧ-спектрофотометрія, УФ-спектрофотометрія, ТІХХ:



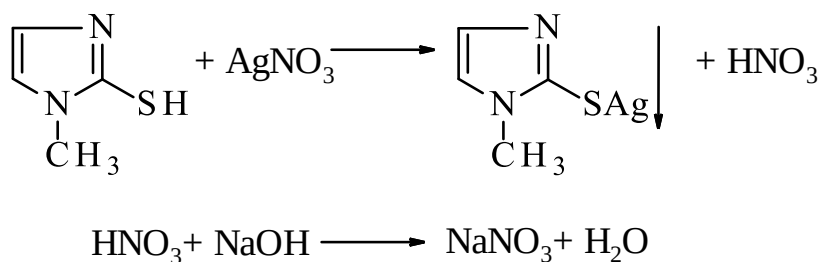
2. Утворення меркаптидів із солями важких металів: з AgNO_3 – білий осад;
з CuSO_4 – сіро-синій осад; з $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ – жовтий осад:



3. За взаємодії лужного розчину мерказолілу з натрію нітропрусидом з'являється жовте забарвлення, яке переходить у зелене, а після додавання оцтової кислоти стає блакитним.

4. Реакція з амонію ванадатом: утворюється синьо-зелене забарвлення.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування за замісником, індикатор – бромтимоловий синій; $s=1$. Метод базується на утворенні срібної солі за взаємодії з розчином срібла нітрату; еквімолекулярну кількість виділеної кислоти азотної титрують розчином натрію гідроксиду:



Застосування. Застосовують у разі гіперфункції щитоподібної залози як тиреостатик. Випускають у таблетках та капсулах.

Зберігання. У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ ІНСУЛІНУ ТА СИНТЕТИЧНІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНІ ЗАСОБИ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості фармацевтичних препаратів інсуліну й синтетичних цукрознижувальних засобів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходи до створення нових цукрознижувальних засобів.

ПЛАН:

1. Препарати інсуліну.
2. Синтетичні цукрознижувальні засоби:
 - похідні сульфонілсечовини;
 - бігуаніди.

1. ПРЕПАРАТИ ІНСУЛІНУ

Інсулін (Insulinum)

Інсулін – гормон підшлункової залози, вироблюваний β -клітинами острівців Лангерганса.

Він має білкову структуру й специфічну здатність регулювати вуглеводний обмін; посилює засвоєння тканинами глюкози та сприяє її перетворенню на глікоген. Полегшує проникнення глюкози в клітини.

Відносна молекулярна маса інсуліну близько 12000. У розчинах за зміни рН середовища молекула інсуліну дисоціює на 2 молекули, що мають гормональну активність. Відносна молекулярна маса мономеру ≈ 6000 . Мономер складається з двох поліпептидних ланцюгів, один із них містить 21 амінокислотний залишок (ланцюг А),

інший – 30 амінокислотних залишків (ланцюг В). Ланцюги з'єднані двома дисульфідними містками.

За недостатності функції підшлункової залози (діабет) інсулін застосовують як засіб замісної терапії. Вживання інсуліну внутрішньо не є ефективним через його швидке руйнування в травному тракті.

Інсулін для медичного застосування одержують з підшлункових залоз рогатої худоби та свиней. Розроблено також метод хімічного синтезу інсуліну. Синтетичний інсулін є більше очищений.

Залежно від способу одержання інсулін може виділятися у вигляді різних поліморфних форм, тобто мати різну кристалічну структуру. Отримані в такий спосіб модифікації відрізняються як фізико-хімічними властивостями, так і терапевтичною дією. Аморфний цинк-інсулін швидко всмоктується, тоді як кристалічна форма всмоктується повільно та діє триваліше. Поєднання в одній ін'єкції кристалічної та аморфної форм інсуліну забезпечує необхідну усереднену дію препарату. Тож застосовуючи ту чи іншу поліморфну модифікацію лікарської речовини, можна підвищити або знизити рівень фармакотерапевтичної активності та змінити час дії препарату, що має винятково важливе значення для клінічної практики. Наявність у препаратах інсуліну протаміну (білка), цинку та буфера впливає на швидкість і тривалість цукрознижувальної дії, час максимального ефекту («пік» дії). Як консервант у препаратах інсуліну використовують фенол. Вищий рівень рН розчинів пролонгованих препаратів робить ці ін'єкції менш болючими. Препарати пролонгової дії не можна застосовувати внутрішньовенно, їх призначають лише внутрішньом'язово або підшкірно.

Випускають кілька різновидів інсуліну:

1. Препарати інсуліну короткої дії: водний розчин кристалічного інсуліну – інсулін для ін'єкцій (рН=3-3,5 у зв'язку з чим ін'єкції можуть бути болючими).

2. Препарати інсуліну пролонгової дії:

- суспензія цинк-інсуліну аморфного (20-24 год)
- суспензія інсулін-протаміну (16-18 год)
- суспензія протамін-цинк-інсуліну (24-36 год)
- суспензія цинк-інсуліну кристалічного (30-36 год) тощо.

Закордонними аналогами інсуліну є актрапід, хоморап, хумулін-ультралонг.

Основну роль у перетвореннях і виділенні інсуліну відіграють печінка та нирки.

Контроль якості препаратів інсуліну здійснюють за допомогою інструментальних методів аналізу.

Зберігання. У добре закупореній тарі, за температури від 1 °С до 10 °С; заморожування не допускають.

2. СИНТЕТИЧНІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

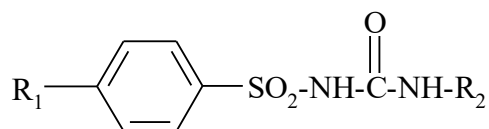
За хімічною структурою синтетичні протидіабетичні препарати бувають двох груп:

- похідні сульфонілсечовини;
- бігуаніди.

Похідні сульфонілсечовини

Здатність сполук цієї групи до гіпоглікемічної дії було виявлено в 1950-х роках, коли у хворих, які отримували з приводу інфекційних захворювань антибактеріальні сульфаніламідні препарати, спостерігали зниження вмісту цукру в крові.

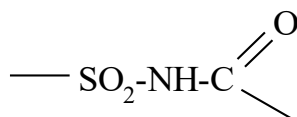
Похідні сульфонілсечовини загальної формули



можна розділити на препарати першого покоління (*толбутамід*, *карбутамід*, *хлорпропамід*) та препарати другого покоління (*глібенкламід*, *гліклазид*, *гліквідон*).

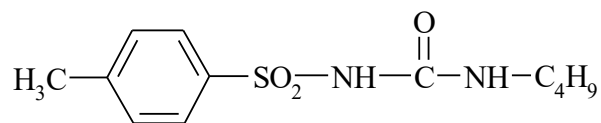
Дія похідних сульфонілсечовини пов'язана здебільшого зі стимуляцією ними β -клітин підшлункової залози, що супроводжується викидом ендогенного інсуліну. Ці препарати чинять однотипну антидіабетичну дію, їх можна взаємозамінювати. Випускають у таблетках.

Як було з'ясовано, гіпоглікемічну дію похідних сульфонілсечовини зумовлює наявність угруповання:



Заміна сульфогрупи на CO, PO₂, NH, CH₂ або введення метиленового містка між SO₂ і NH-групами призводить до повної втрати активності. За застосування препаратів похідних сульфонілсечовини спостерігають посилення дії та непереносність алкоголю, що пояснюють уповільненням окиснення ацетальдегіду.

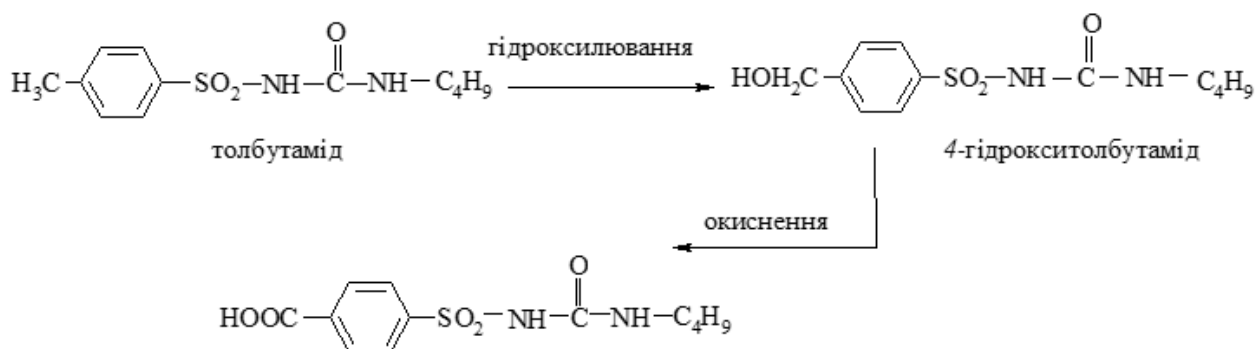
Толбутамід (Tolbutamidum)



N-(*n*-Метилбензолсульфоніл)-N'-*n*-бутилсечовина

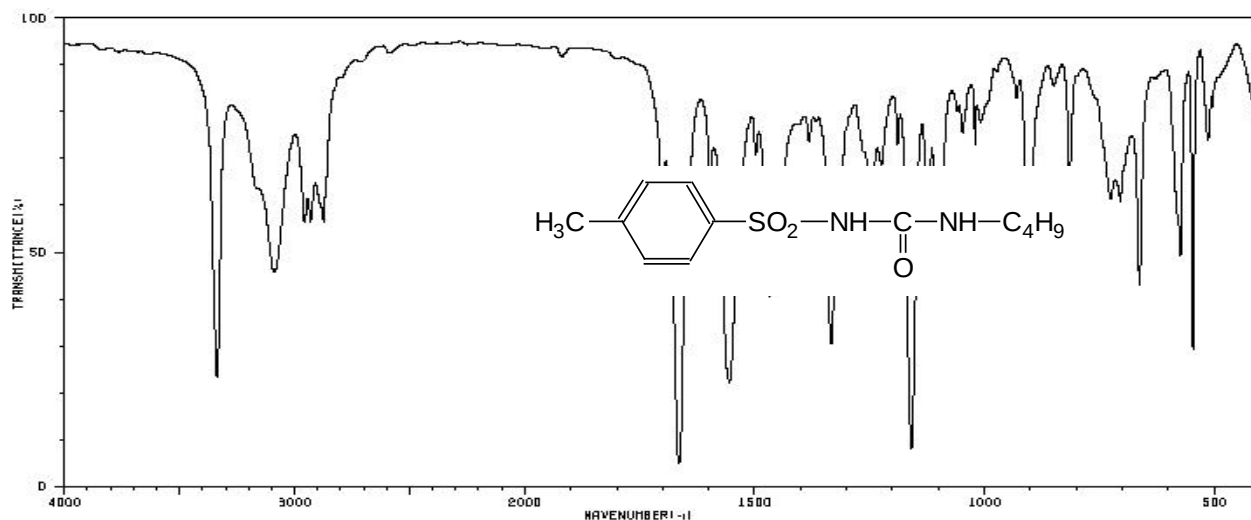
Властивості. Білий кристалічний порошок, практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %). Толбутамід проявляє слабкі кислотні властивості завдяки наявності в структурі сульфамідної групи.

Метаболізм. Метаболізм толбутаміду відбувається в печінці шляхом гідроксилювання з утворенням *n*-гідрокситолбутаміду (активний метаболіт), а далі окиснюється до кислоти (неактивний метаболіт):



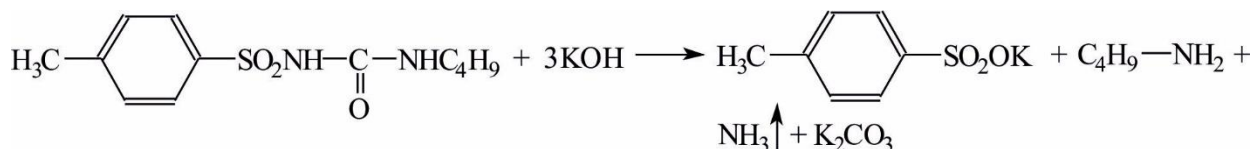
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічні методи: УФ-спектрофотометрія, ІЧ-спектрофотометрія:

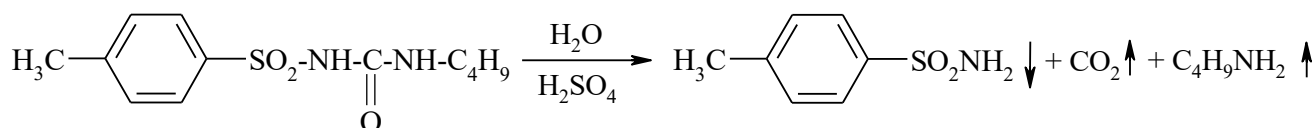


2. Визначення Тпл.

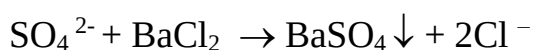
3. Нагрівання з 30 % розчином калію гідроксиду призводить до виділення жирних крапель бутиламіну, який має характерний запах, і виділяється амоніак, який викликає посиніння вологого червоного лакмусового папірця (реакція лужного гідролізу):



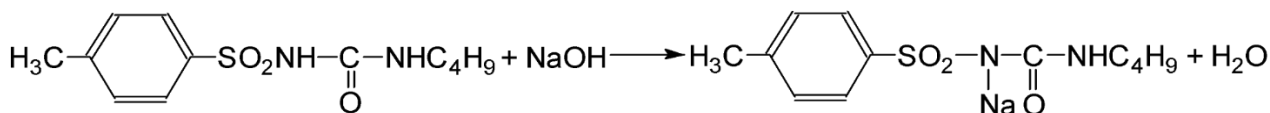
4. За тривалого нагрівання в присутності 50 % розчину сульфатної кислоти з подальшою нейтралізацією утворюється осад *n*-толуолсульфаміду з температурою плавлення 135-138°C (реакція кислотного гідролізу):



5. Після мінералізації шляхом спікання субстанції з сумішшю калію карбонату і калію нітрату та подальшим розчиненням плаву в хлористоводневій кислоті у фільтраті ідентифікують сульфат-іони реакцією з розчином барію хлориду – утворюється білий осад:



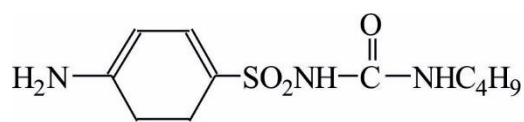
Кількісне визначення. Алкаліметрія в етанолі, індикатор – фенолфталеїн; $s=1$.



Застосування. Застосовують для лікування цукрового діабету II типу. Під час лікування толбутамідом відбувається посилення дії алкоголю, що пояснюють уповільненням окиснення ацетальдегіду. Випускають у таблетках.

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

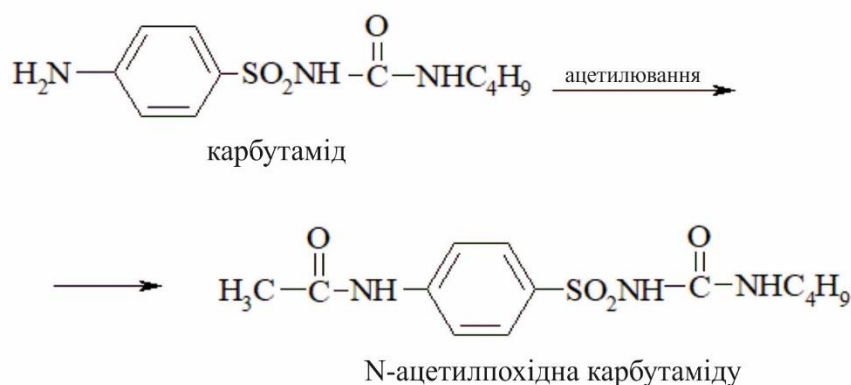
Карбутамід (Carbutamidum)



N-(*n*-Амінобензолсульфоніл)-N'-*n*-бутилсечовина

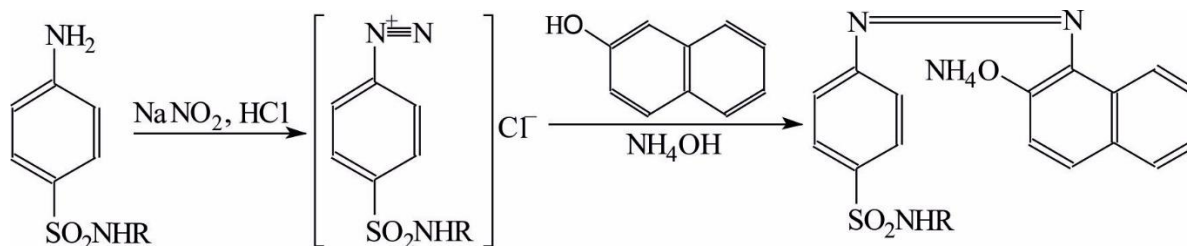
Властивості. Білий кристалічний порошок, практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %). Субстанція виявляє амфотерні властивості.

Метаболізм. Метаболізується в печінці шляхом ацетилювання. Максимальна концентрація карбутаміду в крові виникає через 4-5 годин, де він циркулює у вигляді вільного сульфаміду або в ацетильованій формі, яка втрачає гіпоглікемічну активність:



Ідентифікація:

1. Фізико-хімічні методи: ІЧ-спектрофотометрія, УФ-спектрофотометрія, ТШХ.
2. Температура плавлення 144-146 °C.
3. Визначення продуктів лужного та кислотного гідролізу субстанції (див. толбутамід).
4. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу: з'являється червоне забарвлення.

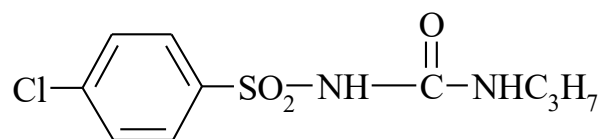


5. За піролізу кристалів субстанції виділяється амоніак, а плав набуває фіолетово-червоного кольору.

Застосування. Застосовують для лікування цукрового діабету II типу. Наявність вільної аміногрупи в структурі препарату сприяє більшій схожості карбутаміду з сульфаніламідними препаратами, тому препарат виявляє антимікробну активність, яка може впливати на мікрофлору кишечника.

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

Хлорпропамід (Chlorpropamidum)



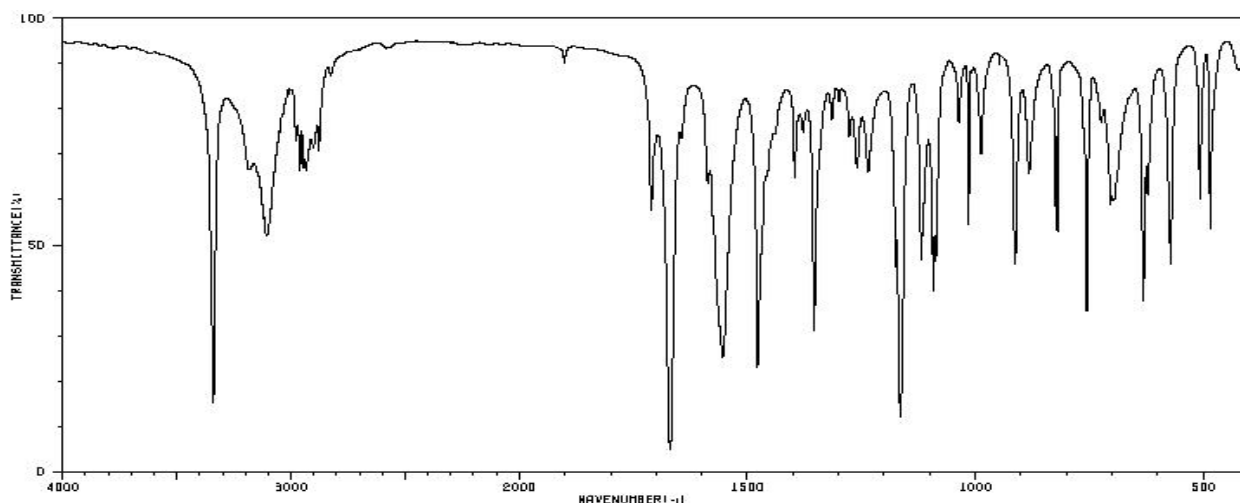
N-(4-Хлорбензолсульфоніл)-N'-*n*-пропілсечовина

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Практично не розчинний у воді, легко розчинний в етанолі (96 %), хлороформі, ацетоні, лугах.

Метаболізм. В організмі не метаболізується, виділяється через нирки в незміненому вигляді.

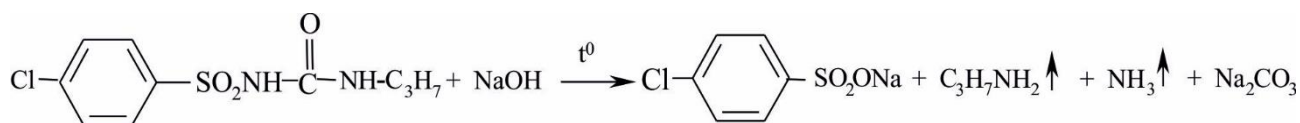
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічні методи: ІЧ-спектрофотометрія, УФ-спектрофотометрія, ТШХ:

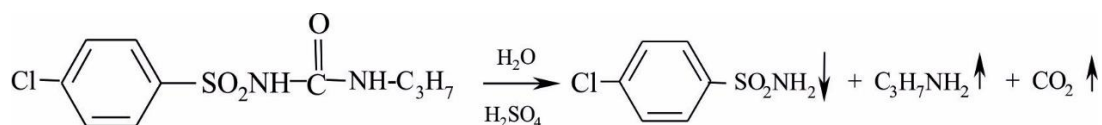


2. Визначення Тпл (126-130 °C).

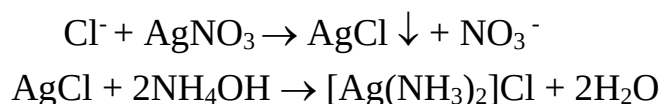
3. Реакція лужного гідролізу: унаслідок обробки 30 % розчином натрію гідроксиду виділяються аміак та пропіламін, що їх виявляють за посинінням червоного вологого лакмусового паперу:



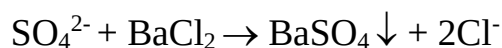
4. Реакція кислотного гідролізу: за тривалого нагрівання в присутності 50 % розчину H_2SO_4 і подальшої нейтралізації утворюється осад *n*-хлорбензолсульфаміду з температурою плавлення 143-144 °C:



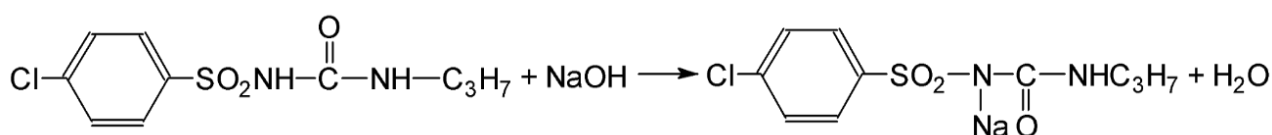
5. Реакція (а) на хлориди після мінералізації субстанції з безводним натрію карбонатом. За взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирний осад, розчинний у розчині аміаку:



6. Реакція на сульфати після мінералізації з K_2CO_3 та KNO_3 з розчином барію хлориду в присутності хлористоводневої кислоти розведеної – утворюється білий осад:



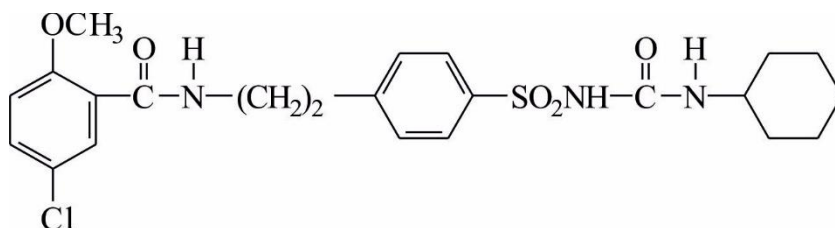
Кількісне визначення: Алкаліметрія в етанолі, індикатор – фенолфталеїн; $s=1$.



Застосування. Застосовують для лікування цукрового діабету II типу. Випускають у таблетках. Під час лікування хлорбутамідом посилюється дія алкоголю, що пояснюють уповільненням окиснення ацетальдегіду.

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

Глібенкламід (Glibenclamidum)

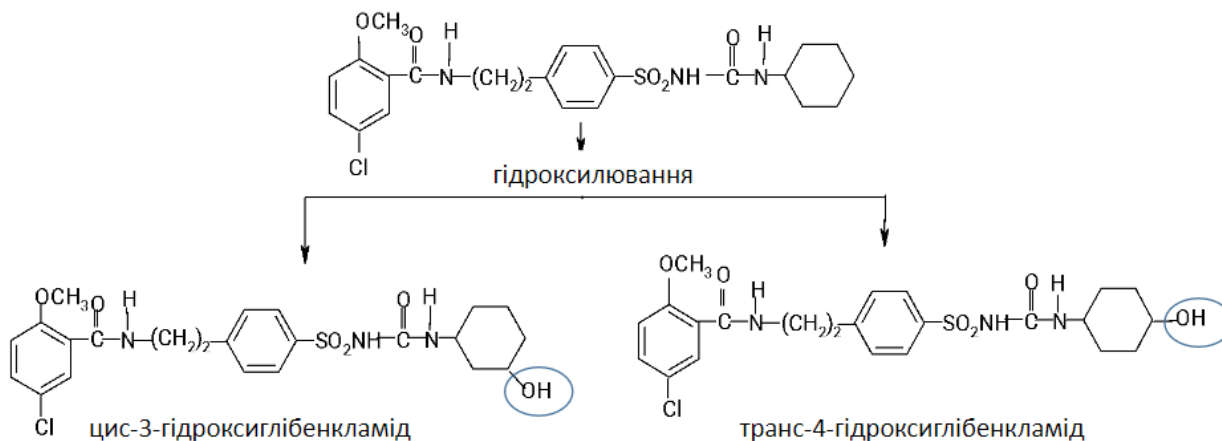


1-[[4-2-[(5-Хлор-2-метоксибензоїл)аміно]етил]феніл]сульфоніл]-
3-циклогексилсечовина

Глібенкламід є основним представником пероральних антидіабетичних препаратів, похідних сульфонілсечовини другого покоління. Ці препарати відрізняються високою ліпофільністю, більшою активністю, швидким всмоктуванням, відносно гарною переносністю.

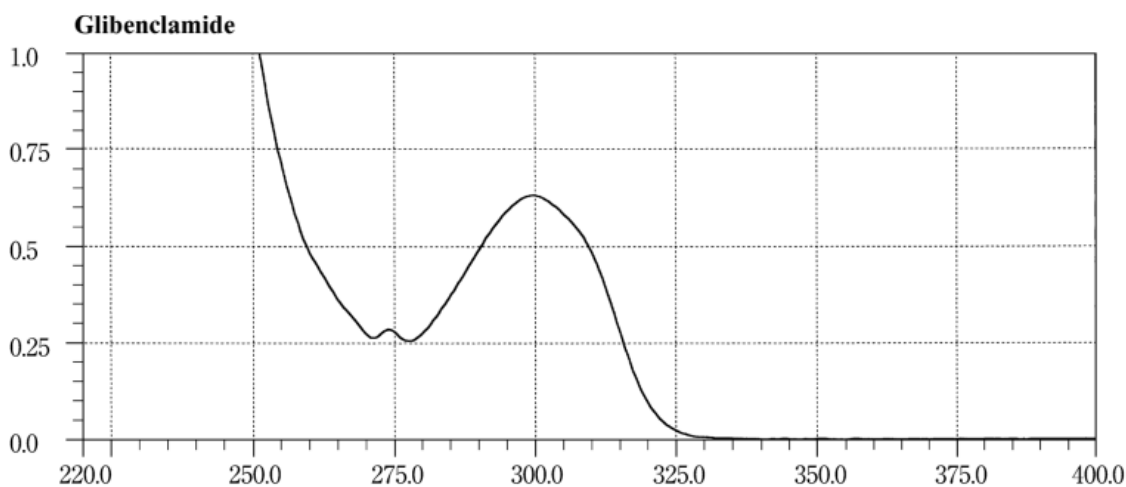
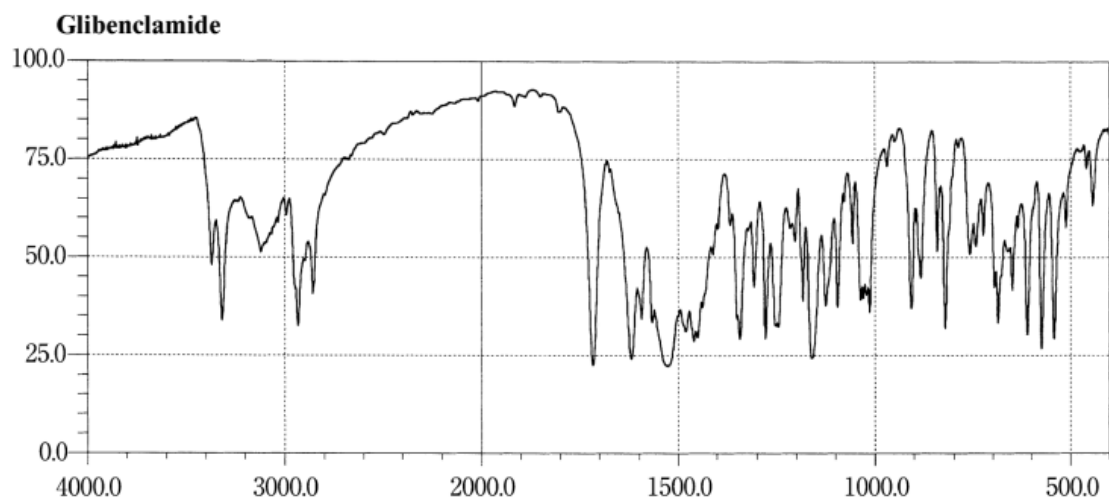
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично не розчинний у воді, помірно розчинний у метиленхлориді, мало розчинний в етанолі (96 %) та метанолі.

Метаболізм. Швидко всмоктується, біотрансформація препарату відбувається в печінці шляхом гідроксилювання з утворенням *транс*-4-гідроксиглібенкламід та меншою мірою *цис*-3-гідроксиглібенкламід:



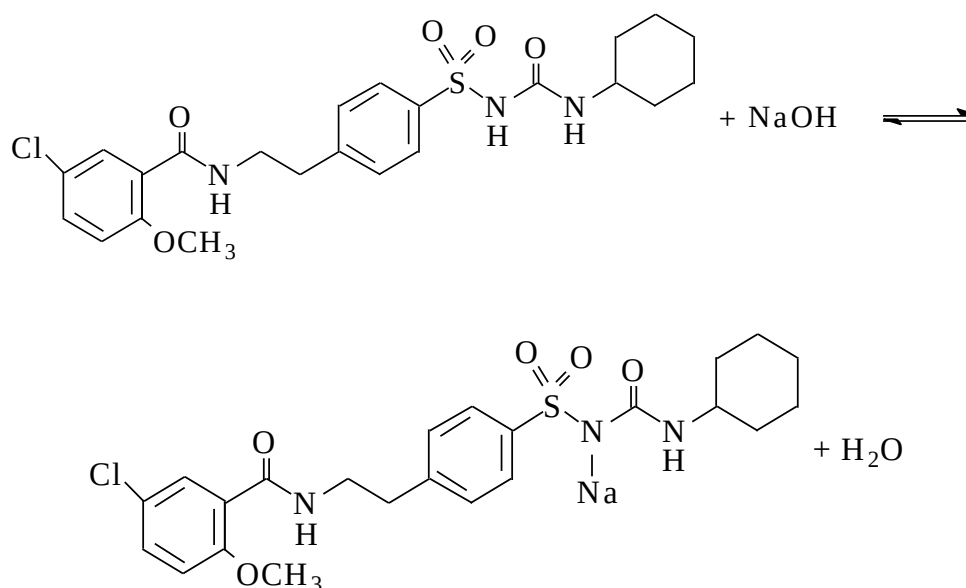
Ідентифікація:

1. Температура плавлення 169-174 °С
2. Фізико-хімічні методи: ІЧ-спектрофотометрія, УФ-спектрофотометрія, ТШХ:



3. Розчин субстанції в концентрований сульфатній кислоті має бути безбарвний і виявляти синю флюоресценцію в УФ-світлі. За додавання хлоралгідрату через 5 хвилин забарвлення розчину змінюється до темно-жовтого, а через 20 хвилин з'являється коричневий відтінок.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в етанолі, пряме титрування, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично, також можна визначити за допомогою індикатора фенолфталеїну; $s=1$.

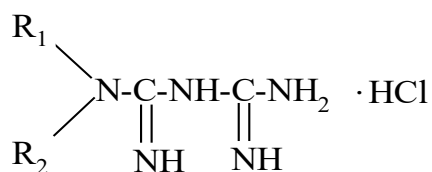


Застосування. Застосовують для лікування інсуліннезалежного цукрового діабету II типу. Випускають у таблетках.

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

Бігуаніди

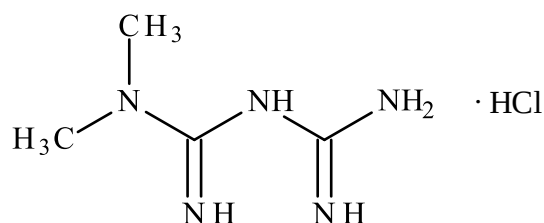
Бігуаніди (фенформін, метформін (сіофор), буформін (глібутид, адебіт)) – гіпоглікемічні препарати третього покоління загальної формули:



Бігуаніди, на відміну від похідних сульфонілсечовини, посилення секреції інсуліну не викликають. Їхня дія визначається підвищенням утилізації глюкози та пригніченням глюконеогенезу.

З 1970-х років препарати цієї групи знайшли застосування як пероральні гіпоглікемічні засоби. Однак незабаром з'ясували, що застосування буформіну та фенформіну може супроводжуватися розвитком лактацидозу з можливими летальними наслідками. Тому буформін та фенформін зняли з виробництва. Метформін є дуже активний та відносно безпечний препарат.

Метформіну гідрохлорид (Metformini hydrochloridum)



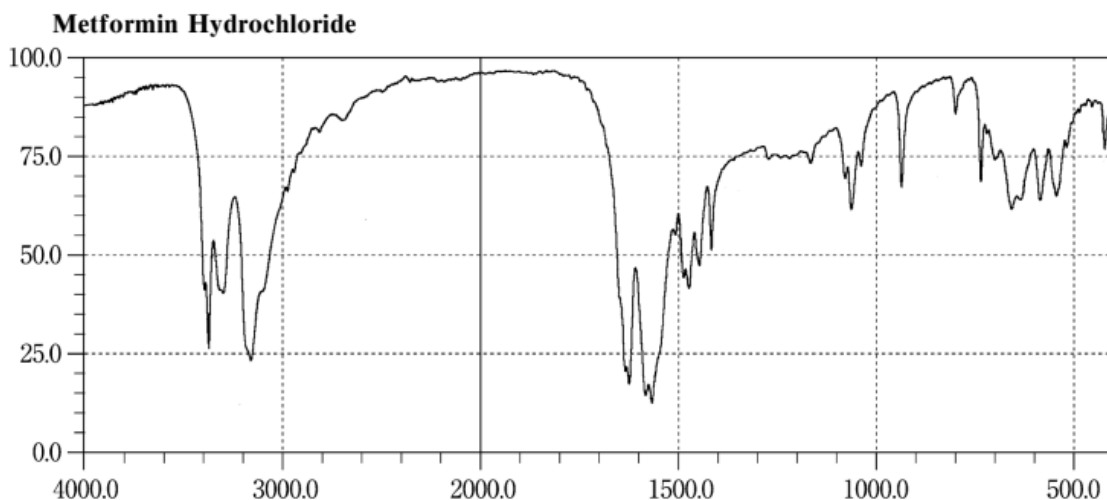
1,1-Диметилбігуаніду гідрохлорид

Властивості. Кристали білого чи майже білого кольору. Легко розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %), практично не розчинний в ацетоні та метиленхлориді.

Метаболізм. В організмі не метаболізується, виводиться через нирки у незміненому вигляді.

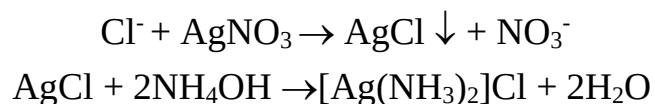
Ідентифікація:

1. Температура плавлення 222-226 °С.
2. Фізико-хімічні методи: ІЧ-спектрофотометрія, ТШХ:

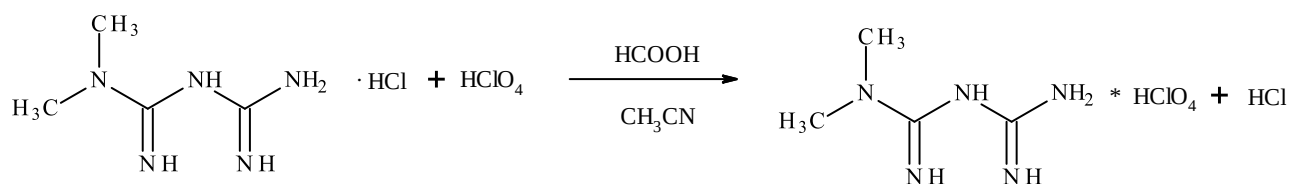


3. Реакція з концентрованим розчином натрію гідроксиду й розчином α -нафтолу з подальшим додаванням розчину натрію гіпоброміду – утворюється рожеве забарвлення.

4. Реакція (а) на хлориди: за взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирний осад, розчинний у розчині аміаку:



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



Застосування. Застосовують для лікування цукрового діабету II типу, а також як доповнення до інсулінової терапії цукрового діабету I типу, якщо лікування інсуліном не призводить до достатнього контролю рівня цукру в крові, особливо у випадку вторинної резистентності до інсуліну.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ ГРУПИ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості фармацевтичних препаратів групи стероїдних гормонів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходи до створення нових фармацевтичних препаратів цієї групи.

ПЛАН:

1. Загальна характеристика стероїдних гормонів, їх структура, класифікація.
2. Гормони коркового шару надниркових залоз: мінералокортикостероїди та глюкокортикостероїди.
3. Синтетичні аналоги глюкокортикостероїдів.

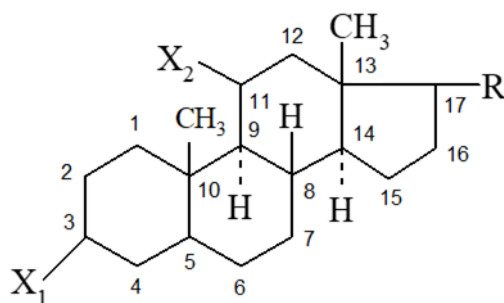
1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ, ЇХ СТРУКТУРА, КЛАСИФІКАЦІЯ

Стероїдні гормони – група фізіологічно активних речовин, що мають стероїдну будову і регулюють життєво важливі процеси в організмі людини.

Біосинтез стероїдних гормонів в організмі людини відбувається з холестеролу, який перетворюється на прегненолон, що є попередником всіх стероїдних гормонів.

В основі структури стероїдних гормонів лежить конденсована система циклопентанпергідрофенантрен (стеран).

Загальну формулу стероїдних гормонів можна зобразити так:



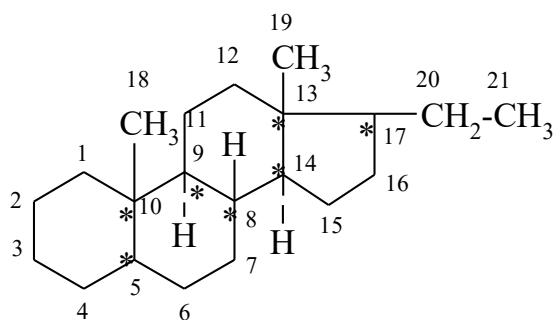
Умовно вважають, що *ангулярні* метильні групи, приєднані до стероїдного циклу в 10 та 13 положеннях, містяться над площиною креслення (зв'язок позначають суцільною лінією). Якщо розташування інших замісників збігається з розташуванням ангулярних метильних груп – це *цис*-положення, або β -конфігурація, їх зв'язки також позначають суцільною лінією. Якщо ж розташування інших замісників не збігається з розташуванням ангулярних метильних груп, тобто замісники розташовані під площиною креслення, то це *транс*-положення, або α -конфігурація. Зв'язки в такому випадку позначають пунктирною лінією.

Класифікація стероїдних гормонів:

1. Гормони коркового шару надниркових залоз:
 - мінералокортикостероїди;
 - глюкокортикостероїди.
2. Жіночі статеві гормони:
 - гестагени;
 - естрогени.
3. Чоловічі статеві гормони (андрогени).

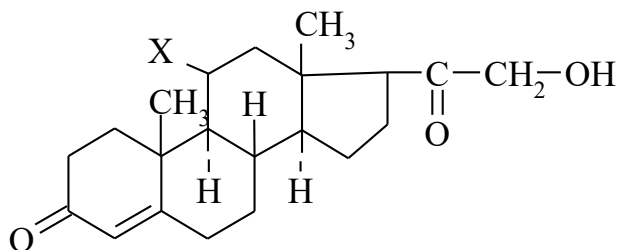
2. ГОРМОНИ КОРКОВОГО ШАРУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Корковий шар надниркових залоз виробляє гормони, які називають кортикостероїдами. В основі структури кортикостероїдів лежить прегнан:



В усіх гормонів цього ряду завжди є кетогрупа в положенні C₃ стероїдного циклу, подвійний зв'язок у положенні 4, а в положенні C₁₇ усі кортикостероїди мають лабільне α-кетольне угруповання, і тому всі вони є відновниками.

Загальну формулу кортикостероїдів можна зобразити так:

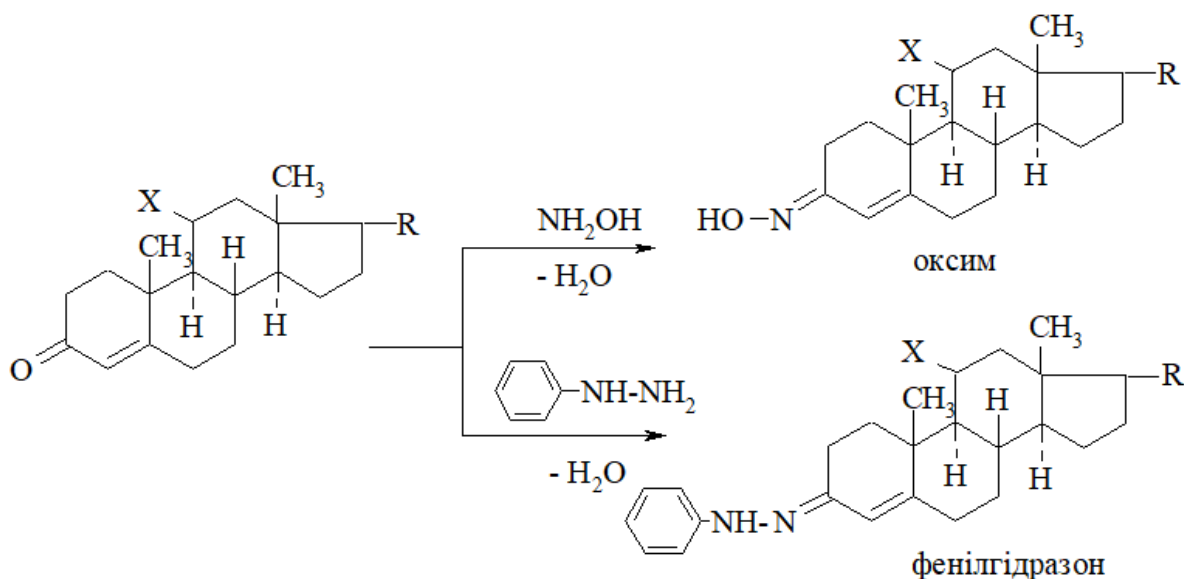


Для медичного застосування кортикостероїди одержують з надниркових залоз забійної худоби або з природних речовин стероїдної структури (фітостеринів), що їх використовують як вихідні сполуки для подальшої хімічної модифікації.

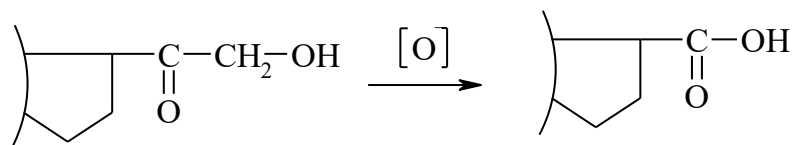
Властивості. Гормони кори надниркових залоз та їх синтетичні аналоги – це кристалічні речовини, без запаху. Вони мало розчинні у воді, розчинні в жирах та органічних розчинниках. Усі вони є правообертальними оптичними ізомерами.

Загальні реакції ідентифікації кортикостероїдів.

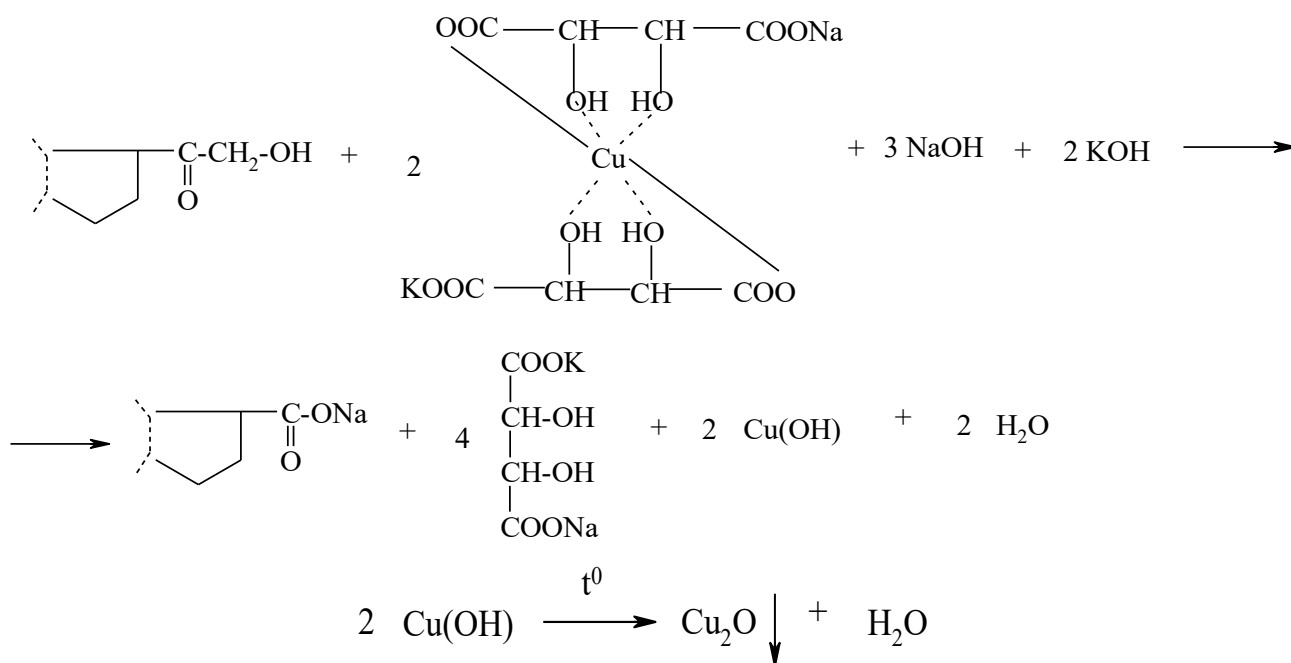
Як кетони, кортикостероїди, вступають у реакції заміщення з гідроксиламіном, фенілгідразином. Із цим відбувається випадіння осадів з характерною температурою плавлення або з'являється характерне забарвлення (жовте, оранжево-червоне):



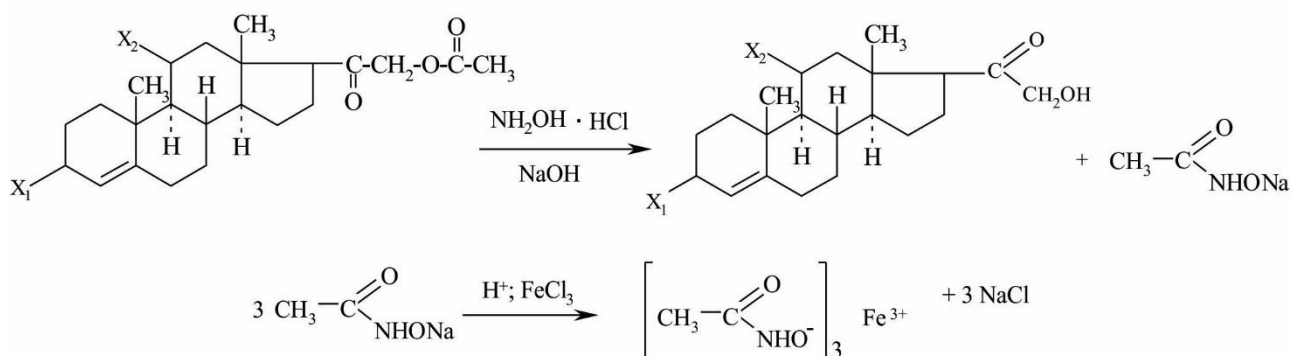
Всі кортикостероїди завдяки наявності α -кетольного угруповання виявляють відновні властивості:



Як окисники можна використовувати мідно-тартратний реактив, аміачний розчин срібла нітрату (реакція срібного дзеркала), кислоту фосфорно-молібденову, солі заліза(III). За нагрівання на водяному нагрівнику суміші етанольного розчину речовини і мідно-тартратного розчину випадає червоно-оранжевий осад купрум(I) оксиду:



Кортикостероїди та їх синтетичні аналоги, які у своїй структурі мають естерну групу (ацетати, пропіонати), дають гідроксамову реакцію:



Стероїдний цикл у структурі кортикостероїдів зумовлює кольорову реакцію з сульфатною кислотою концентрованою. За розчинення в ній і нагрівання речовини дають специфічне забарвлення, іноді флуоресценцію, за подальшого додавання води, хлороформу, розчину феруму(III) амонію сульфату забарвлення змінюється, з'являється специфічна флуоресценція.

Також для ідентифікації кортикостероїдів використовують ІЧ-спектроскопію, УФ-спектрофотометрію, визначають питоме оптичне обертання.

Загальні методи кількісного визначення:

1. Рідинна хроматографія
2. УФ-спектрофотометрія:

а) *метод питомого показника поглинання*: кількісне визначення проводять за допомогою вимірювання оптичної густини (A) розчину випробовуваного зразка за аналітичної довжини хвилі й розрахунку концентрації (C) за формулою:

$$C = \frac{A}{A_{1\%}^{1\text{cm}}}$$

б) *метод стандарту*: кількісне визначення полягає в паралельному вимірюванні за аналітичної довжини хвилі оптичної густини випробовуваного розчину (A) й оптичної густини розчину порівняння (A₀) з відомою концентрацією (C₀). Концентрацію аналізованої речовини розраховують за формулою:

$$C = \frac{A \cdot C_0}{A_0}$$

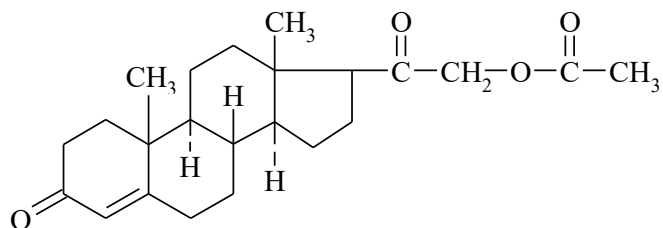
За дією на організм розрізняють дві групи кортикостероїдів – *мінералокортикостероїди* і *глюкокортикостероїди*.

Мінералокортикостероїди

Мінералокортикостероїди активно регулюють мінеральний обмін та слабо впливають на вуглеводний і білковий обміни; затримують натрій в організмі й одночасно сприяють збільшенню виділення калію. Виявленню мінералокортикостероїдної активності сприяє відсутність кисневої функції (кето- або гідроксигрупи) в положенні C₁₁ стероїдного циклу й оксигрупи в положенні C₁₇. У медичній практиці широке застосування знайшов дезоксикортон.

Дезоксикортон (Desoxycortonium)

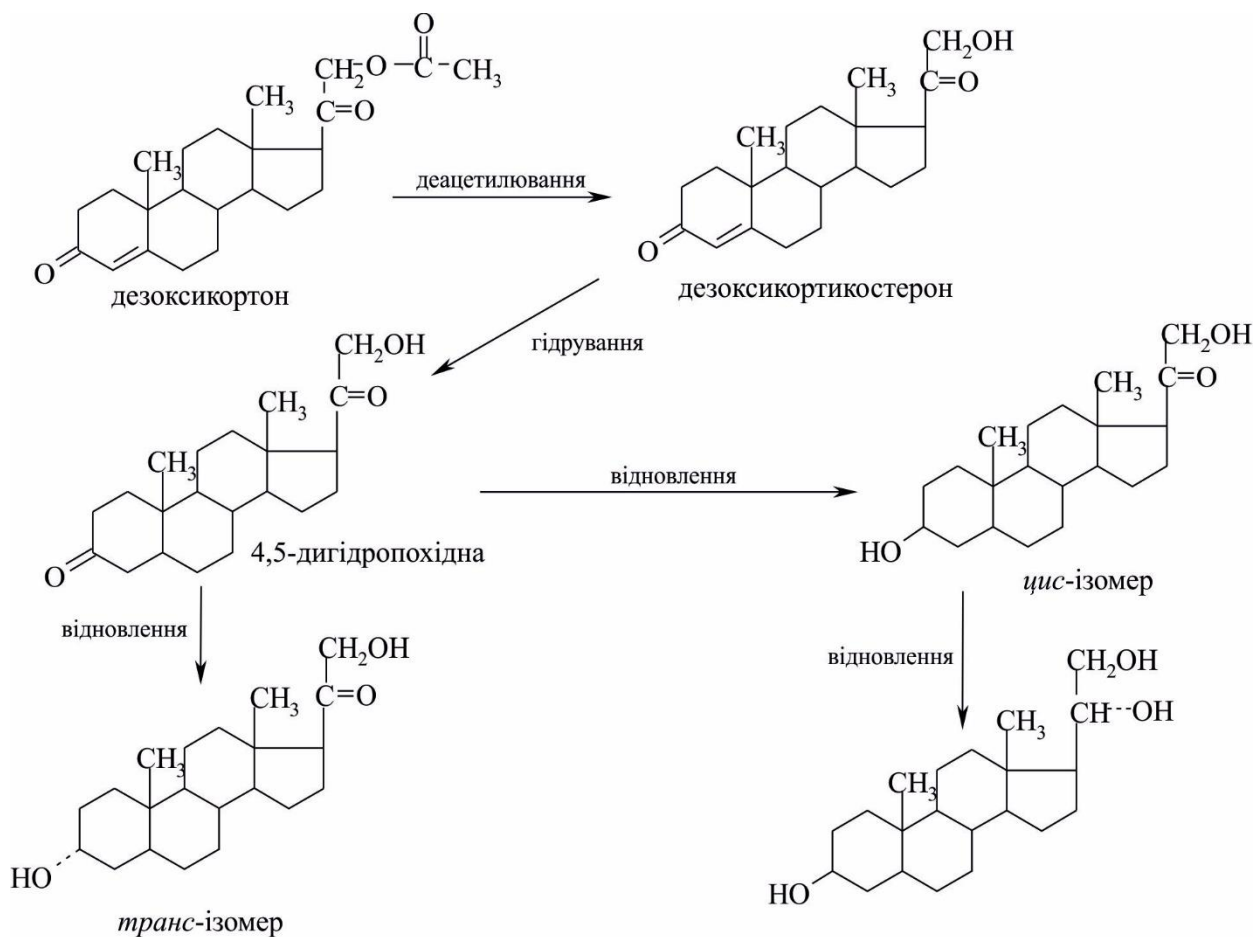
Дезоксикортикостерону ацетат (Desoxycorticosteroni acetat)



Прегнен-4-ол-21-діону-3,20-21-ацетат

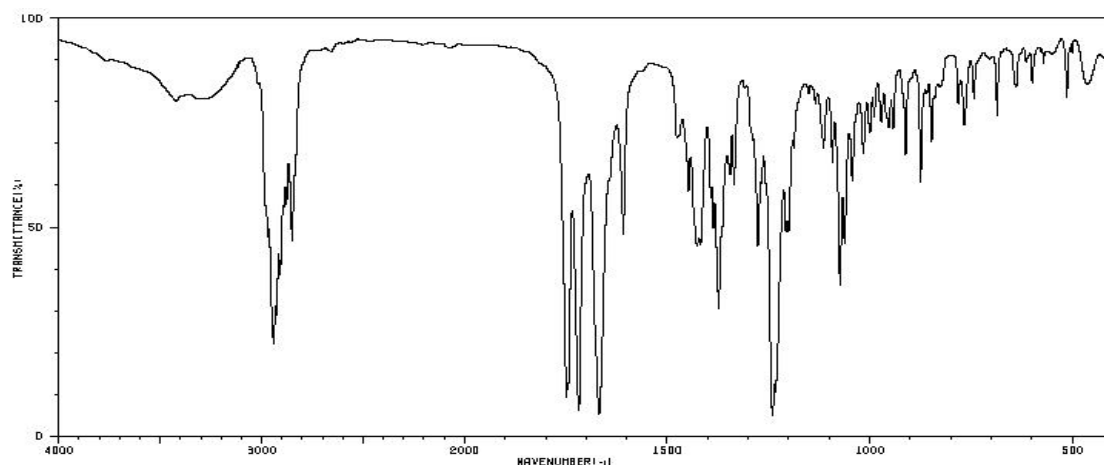
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору без запаху. Практично не розчинний у воді, мало розчинний в 96 % етанолі, легко розчинний у хлороформі. Випускають у вигляді олійного розчину для ін'єкцій.

Метаболізм. Метаболізується в печінці шляхом деацетилювання. Потім відбувається гідрування дезоксикортикостерону в 4,5-дигідропохідну з подальшим відновленням кето-групи в 3-положенні до гідроксильної (*цис*-ізомер і *транс*-ізомер). *Цис*-ізомер піддається подальшим перетворенням із відновленням кето-групи в положенні C₂₀:

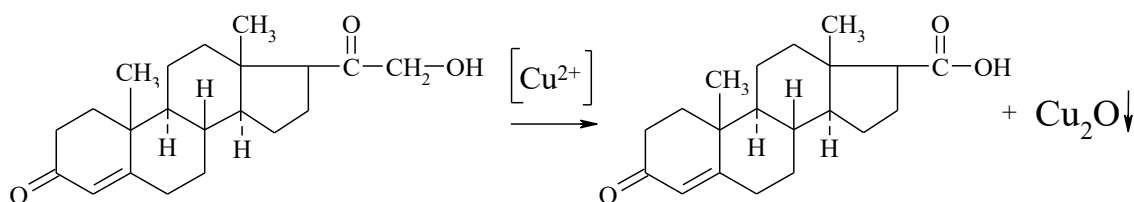


Ідентифікація:

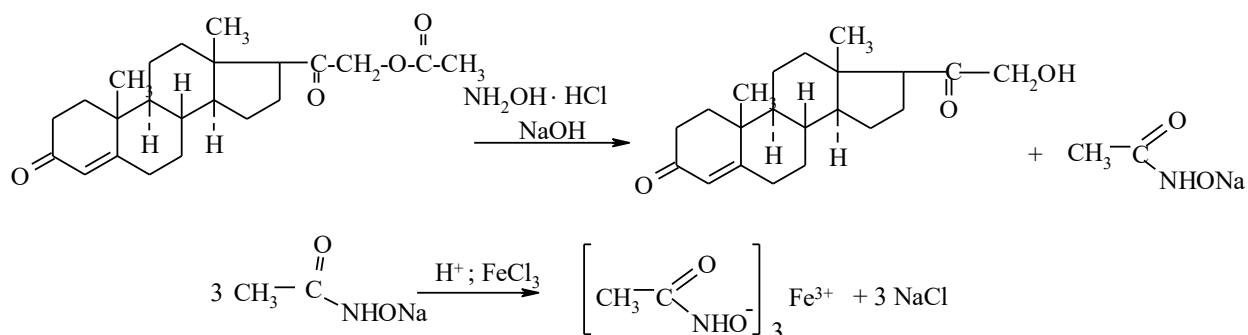
1. Фізико-хімічні методи: ІЧ-спектрофотометрія, УФ-спектрофотометрія, визначення питомого оптичного обертання (від +176 ° до +184 °):



2. Реакція з мідно-гартратним реактивом:



3. Гідроксамова проба на естерну групу. Субстанція взаємодіє з лужним розчином гідроксиламіну гідрохлориду та за подальшого додавання розчину заліза(III) хлориду утворюється заліза(III) ацетогідроксамат червоно-коричневого кольору:



4. Реакція на стероїдний цикл: за розчинення в концентрований сірчаній кислоті протягом 5 хвилин з'являється інтенсивне вишневе забарвлення із зеленувато-коричневою флуоресценцією.

Кількісне визначення:

1. УФ-спектрофотометрія.
2. Фотоколориметрія (розчин для ін'єкцій).

$$X (\varepsilon / \text{мл}) = \frac{A_1 \cdot K \cdot C_0 \cdot 1}{A_0 \cdot V_a} ,$$

де: A_1 – оптична густина досліджуваного розчину;

A_0 – оптична густина стандартного розчину;

C_0 – концентрація стандартного розчину;

K – коефіцієнт розведення;

V_a – об'єм для аналізу.

Застосування. Застосовують у лікуванні хвороби Аддісона, у разі тимчасового зниження функції кори наднирників (гіпокортицизм), міастенії, астенії тощо у вигляді олійного розчину для ін'єкцій, суспензій, таблеток.

З метою уникнення розвитку гіпокаліємії одночасно з дезоксикортоном призначають препарати калію.

Зберігання. У прохолодному, захищеному від світла місці. Не допускають заморожування.

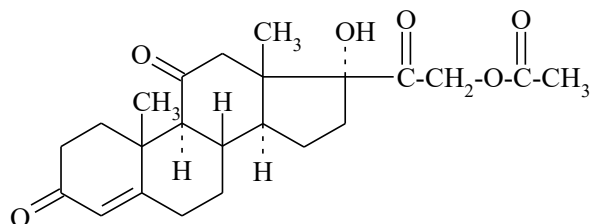
Глюкокортикостероїди

Глюкокортикостероїди активно впливають на вуглеводний та білковий обмін речовин, але менш активні щодо водного та сольового обмінів. Сприяють накопиченню глікогену в печінці, підвищують вміст глюкози в крові, викликають збільшення виділення азоту із сечею. Виявляють протизапальну, десенсибілізувальну й антиалергічну дію, а також протишоковий і антитоксичний ефекти.

Наявність кето- або гідроксигрупи в C_{11} положенні сприяє глюкокортикоїдній активності; у гідроксизаміщених вона вища, ніж у 11-кетопохідних (гідрокортизон активніший за кортизон).

Глюкокортикостероїди використовують у лікуванні ревматизму, поліартриту, бронхіальної астми та різних алергічних захворювань. *Кортизон* та *гідрокортизон* (*кортизол*) є основними представниками глюкокортикостероїдів, що їх застосовують у медичній практиці у вигляді естерів оцтової кислоти.

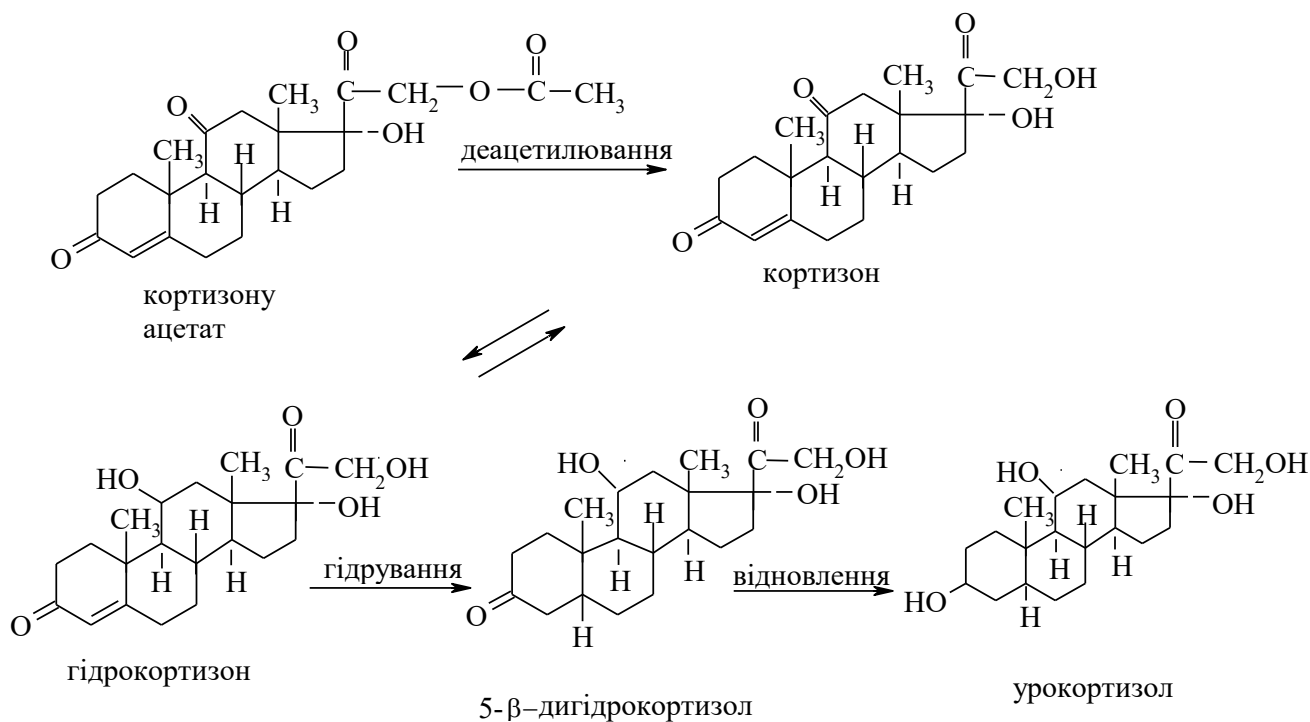
Кортизону ацетат (Cortisoni acetas)



Прегнен-4-діол-17 α ,21-тріону-3,11,20,21-ацетат

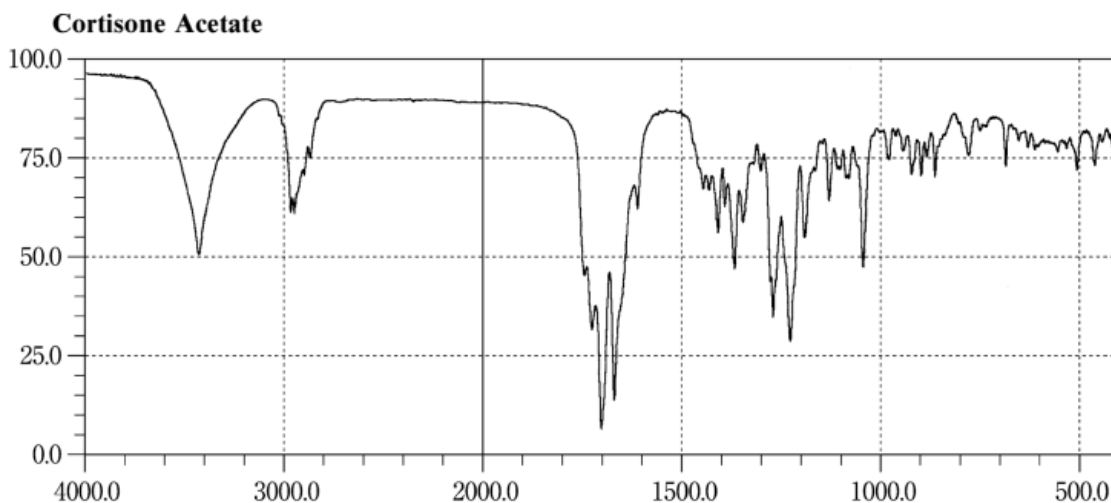
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору, без запаху. Практично не розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %), розчинний у хлороформі, діетиловому етері.

Метаболізм. Метаболізм кортизону ацетату відбувається в печінці шляхом деацетилювання з утворенням кортизону (неактивний метаболіт), який відновлюється, утворюючи активний метаболіт гідрокортизон та неактивні метаболіти – 5- β -дигідрокортизол та урোকортизол. Частково відбувається зворотна реакція окиснення гідрокортизону в кортизон.



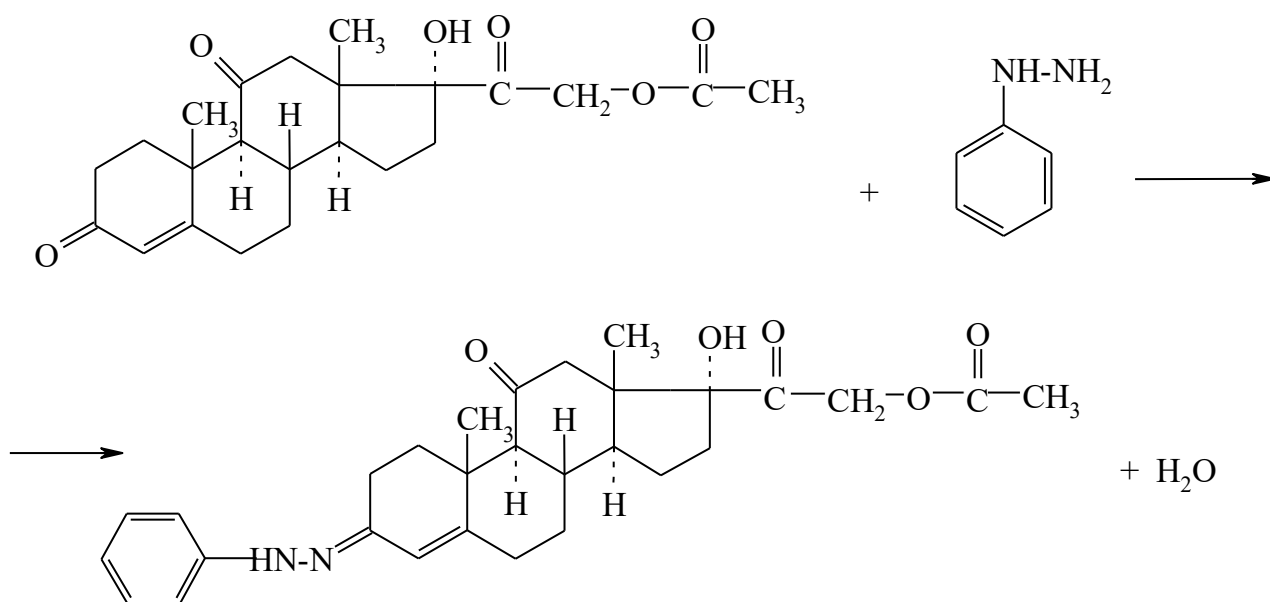
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія, ТШХ:



2. За розчинення кортизону ацетату в сірчаній кислоті концентрованій з'являється інтенсивне жовте забарвлення протягом п'яти хвилин (реакція на *стероїдний цикл*).

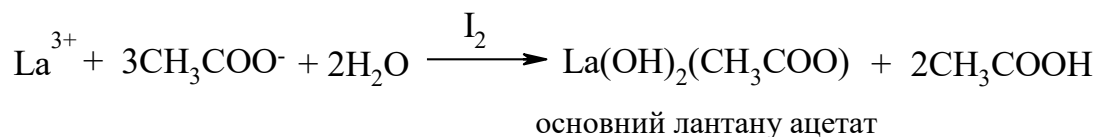
3. Реакція взаємодії з фенілгідразину сульфатом – з'являється жовте забарвлення (на *кетон-групу* в положенні 3):



4. Кортизону ацетат відновлює мідно-тартратний реактив (реакція на *α-кетон-льну групу*).

5. *Гідроксамова проба*. Реакція утворення заліза(III) ацетогідроксамату темно-вишневого кольору.

6. Реакція на *ацетати* з розчином лантану(III) нітрату після гідролізу субстанції. Утворюється основний лантан ацетат синього кольору або осад синього кольору.

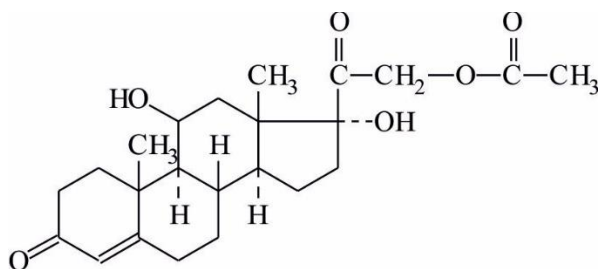


Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія (метод стандарту).

Застосування. Застосовують у лікуванні гострої недостатності кори надниркових залоз, анафілактичного шоку, набряку Квінке, запальних захворювань, колагенозів тощо у вигляді таблеток.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

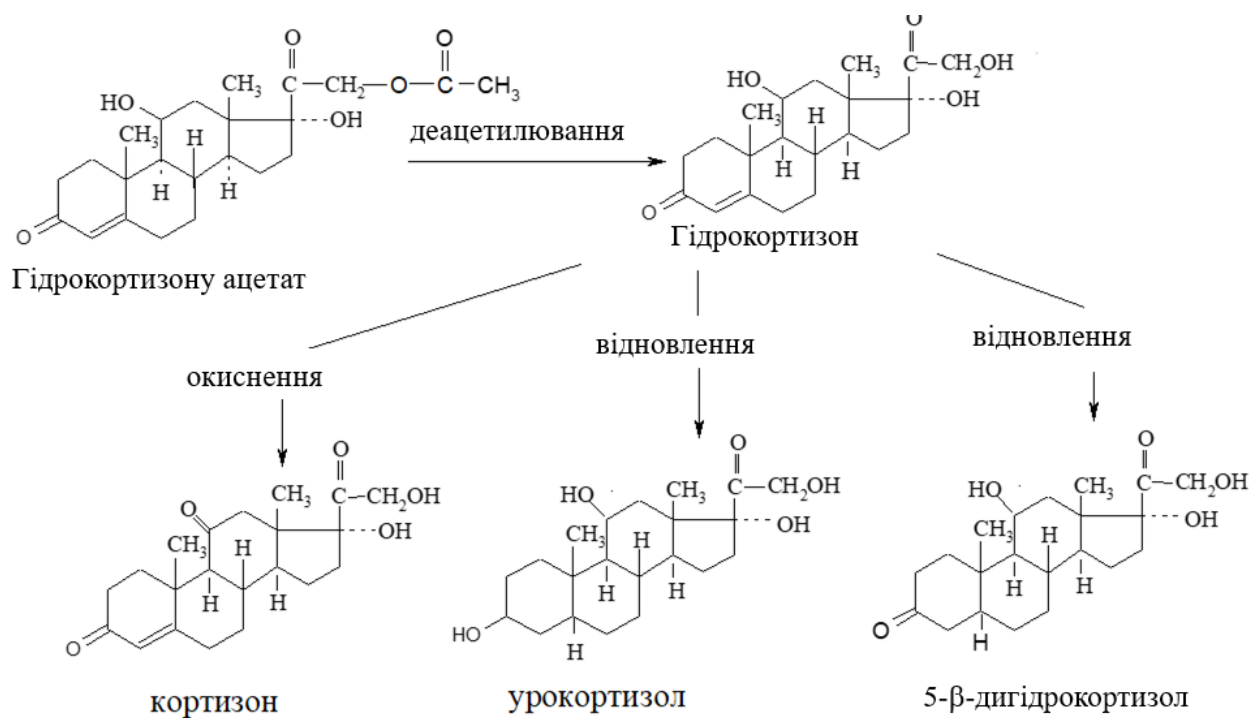
Гідрокортизону ацетат (Hydrocortisoni acetat)



11β,17-Дигідрокси-3,20-діоксопрегн-4-ен-21-іл ацетат

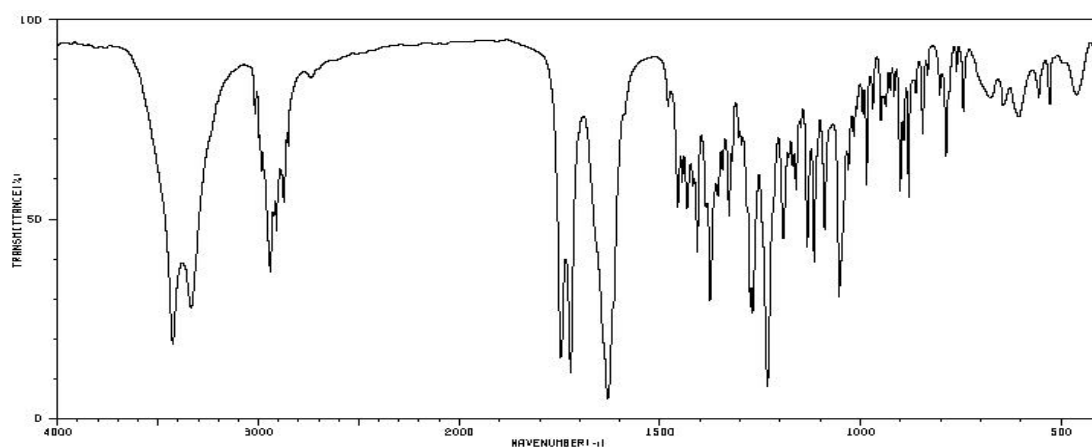
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, без запаху, практично не розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %) та метиленхлориді.

Метаболізм. Гідрокортизону ацетат добре абсорбується. Метаболізується в печінці шляхом деацетилування. Гідрокортизон, що утворився, піддається окисно-відновним перетворенням з утворенням неактивних метаболітів укортизолу, 5-β-дигідрокортизолу й кортизону, які виводяться через нирки у вигляді добре розчинних у воді кон'югатів з глюкуроновою та сірчаною кислотами.



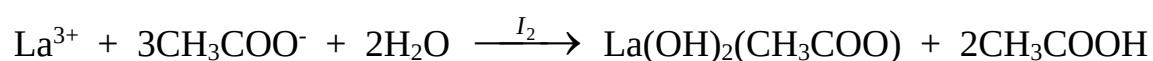
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія, рідинна хроматографія, ТШХ:



2. Реакція на *стероїдний цикл*: гідрокортизону ацетат розчиняють у сірчаній кислоті концентрованій, протягом п'яти хвилин з'являється інтенсивне коричнювато-червоне забарвлення з зеленою флуоресценцією; після додавання води розчин знебарвлюється, а флуоресценція не зникає.

3. Субстанція дає характерну реакцію на *ацетил*: з розчином лантану(III) нітрату в присутності йоду та розчину амоніаку за нагрівання утворюється синє забарвлення або осад синього кольору:



4. Реакція відновлення мідно-тартратного реактиву (на α -кетольну групу).
5. Гідроксамова проба на естерну групу.
6. Реакція з фенілгідразином – спостерігають жовте забарвлення (на кетогрупу в положенні 3).

Кількісне визначення:

1. Рідинна хроматографія.
2. УФ-спектрофотометрія (метод стандарту).

Застосування. Застосовують у вигляді суспензії для ін'єкцій у лікуванні захворювань суглобів (артритів, артрозів, бурситів тощо), запальних та алергійних захворювань шкіри, а також у вигляді очної мазі в офтальмології (кон'юнктивіти, блефарити, ірити, іридоцикліти, дерматити повік).

Зберігання. У захищеному від світла місці.

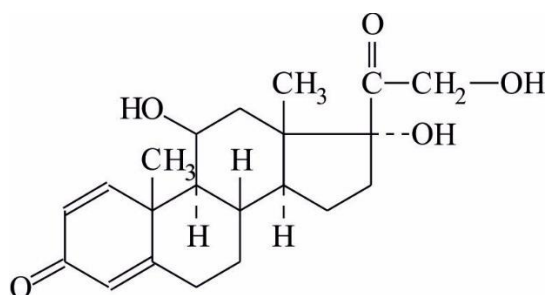
3. СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Висока терапевтична активність кортизону і гідрокортизону супроводжується низкою небажаних побічних ефектів, а саме: порушенням водно-сольового й азотистого обмінів, підвищенням вмісту цукру в крові, набряками. Тривале використання призводить до пригнічення функцій кори надниркових залоз.

З метою зменшення побічних ефектів, підсилення протизапальної, антигістамінної та десенсибілізуючої активності було отримано низку синтетичних аналогів кортизону та гідрокортизону. Було виявлено певні закономірності зв'язку «структура – дія» в ряду цих сполук. Так, введення подвійного зв'язку в положення 1 підсилює протизапальну та глюкокортикоїдну дію (*преднізолон, преднізон*), введення метильної або гідроксильної груп в положення 16 (*дексаметазон, тріамцинолон* та ін.) також сприяє підсиленню вищезазначених ефектів.

Введення до структури молекули атомів флуору значно збільшує фармакологічну активність глюкокортикоїдів. *Дексаметазон, тріамцинолон, бетаметазону дипропіонат* є представниками флуорпохідних глюкокортикостероїдів. До значно більшого підвищення протизапальної дії призводить збільшення кількості атомів флуору в молекулі до двох. Наприклад, протизапальна дія *флюметазону півалату* та *флюоцинолону ацетоніду*, які містять атоми флуору в 6 α - і 9 α -положеннях, перевищує в 150-300 разів дію гідрокортизону. Ці препарати застосовують місцево, вони практично не всмоктуються, а тому, на відміну від інших кортикостероїдів, не дають побічних ефектів. Збільшення кількості атомів флуору в молекулі також призводить і до підсилення токсичності.

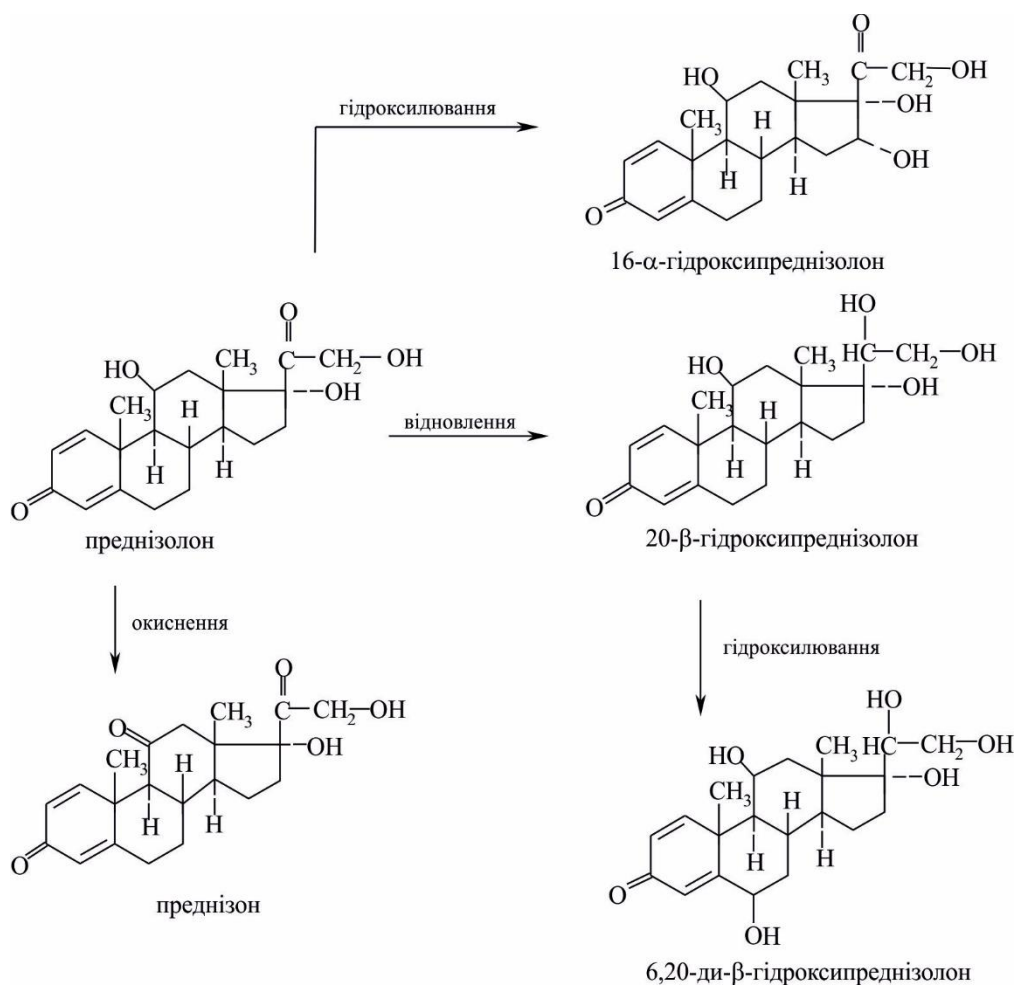
Преднізолон (Prednisolonum)



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

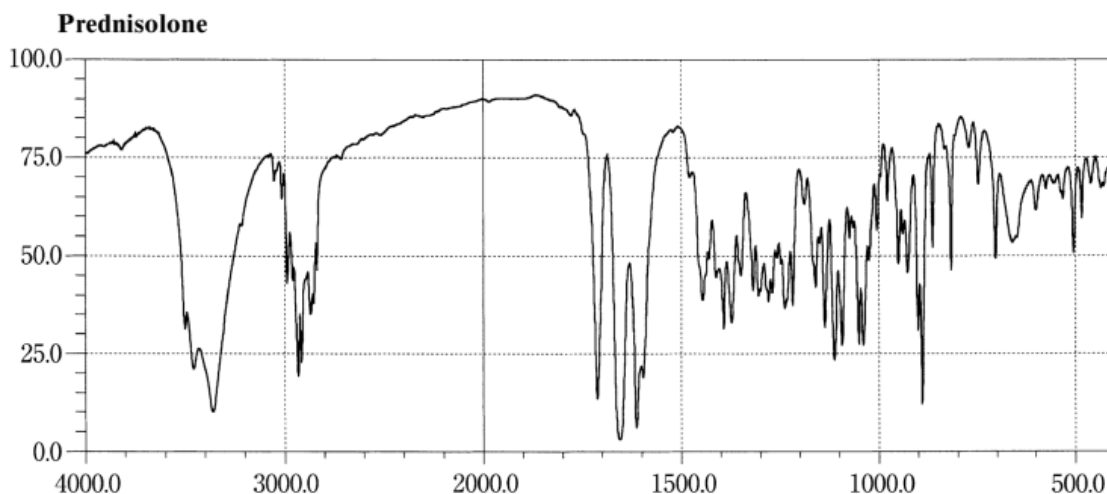
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, гігроскопічний, дуже мало розчинний у воді, розчинний в етанолі та метанолі, помірно розчинний в ацетоні, мало розчинний в метиленхлориді.

Метаболізм. Преднізолон добре абсорбується в ШКТ і піддається біотрансформації шляхом окиснення, відновлення та гідроксилювання з утворенням активного метаболіту преднізону та менш активних метаболітів – 20 β -гідроксипреднізолону, 6,20-ди- β -гідроксипреднізолону та 16 α -гідроксипреднізолону.



Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія, рідинна хроматографія, ТШХ:



2. Реакція на *стероїдний цикл*: за розчинення преднізолону в сірчаній кислоті концентрованої протягом п'яти хвилин з'являється червоне забарвлення з червоно-коричневою флуоресценцією. Після додавання води розчин знебарвлюється, а флуоресценція стає жовтою.

3. Реакція на α -кетольну групу: відновлення мідно-тартратного реактиву.

4. Реакція на кетогрупу в положенні 3: за взаємодії з фенілгідразину сульфатом з'являється жовте забарвлення (утворення фенілгідазону).

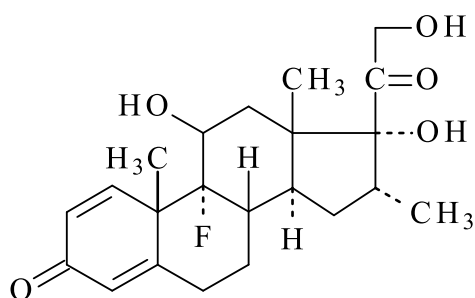
Кількісне визначення:

1. Рідинна хроматографія.
2. УФ-спектрофотометрія (метод питомого показника поглинання).

Застосування. Застосовують у лікуванні ревматизму, інфекційного неспецифічного поліартриту, ревматоїдного артрити, колагенозів, інфекційного мононуклеозу, бронхіальної астми, нейродерміту, екземи тощо у вигляді таблеток, розчинів і суспензій для ін'єкцій, мазей.

Зберігання. У захищеному від світла місці, у повітронепроникному контейнері.

Дексаметазон (Dexamethasonum)

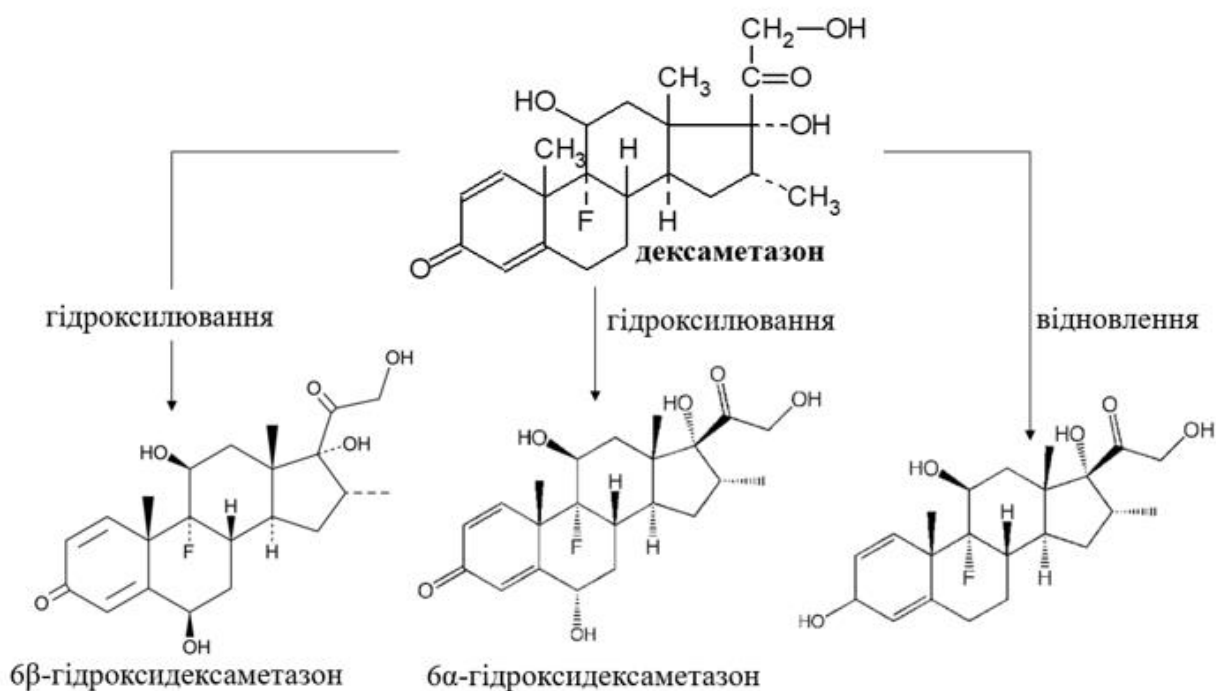


9-Фтор-11 β ,17,21-тригидрокси-16 α -метилпрегна-1,4-дієн-3,20-діон або

16 α -Метил-9 α -фторпреднізолон

Властивості. Кристалічний порошок білого чи майже білого кольору. Практично не розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі (96 %), розчинний у метиленхлориді.

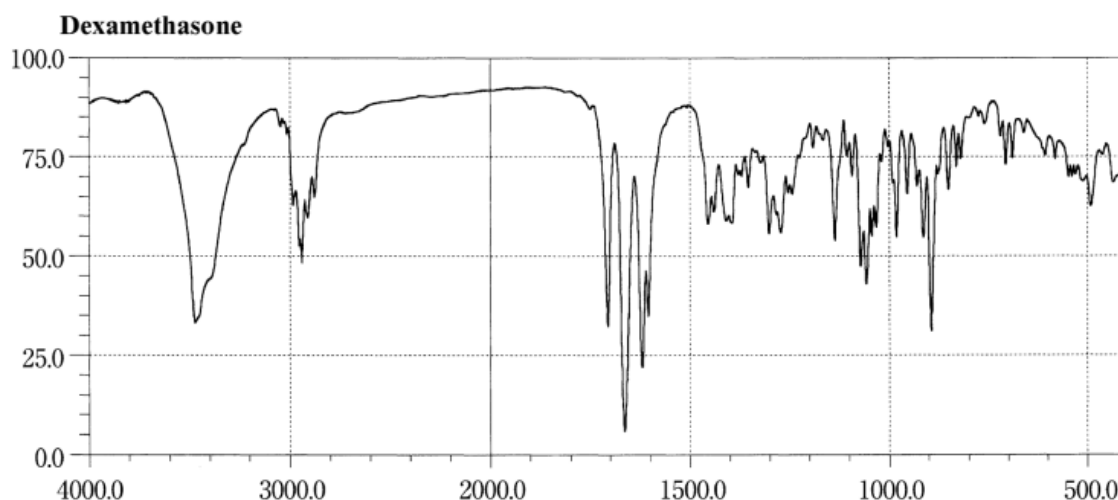
Метаболізм. Біотрансформація відбувається в печінці, іноді в нирках та інших тканинах. Дексаметазон виводиться з організму за 24-72 години переважно з сечею.



Ідентифікація:

1. Абсорбційна спектрофотометрія у видній ділянці після нагрівання етанольного розчину дексаметазону з фенілгідрaziном у середовищі кислоти сірчаної концентрованої.

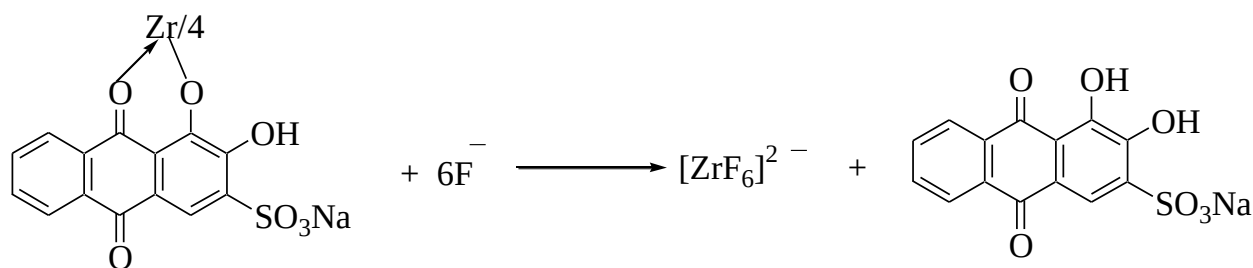
2. ІЧ-спектроскопія:



3. ТШХ.

4. Реакція на *стероїдний цикл*: після розчинення в сірчаній кислоті концентрованої через 5 хвилин з'являється слабке червонувато-коричнєве забарвлення, яке бліднішає після додавання води.

5. Після мінералізації субстанції фториди виявляють за реакцією з розчином алізарину в присутності цирконію нітрату в середовищі хлористоводневої кислоти. Утворюється розчинна комплексна сполука цирконію з фторидом, червоно-фіолетове забарвлення досліджуваного розчину переходить у жовте.

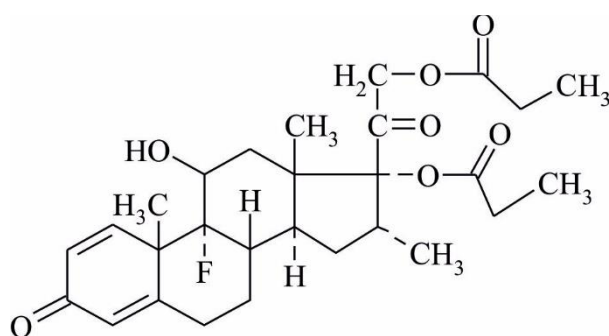


Кількісне визначення. УФ-спектроскопія (метод питомого показника поглинання).

Застосування. Застосовують у разі ревматоїдного артрити, дерматозів, нефротичного синдрому, алергічних захворювань тощо у вигляді таблеток, розчинів і суспензій для ін'єкцій.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

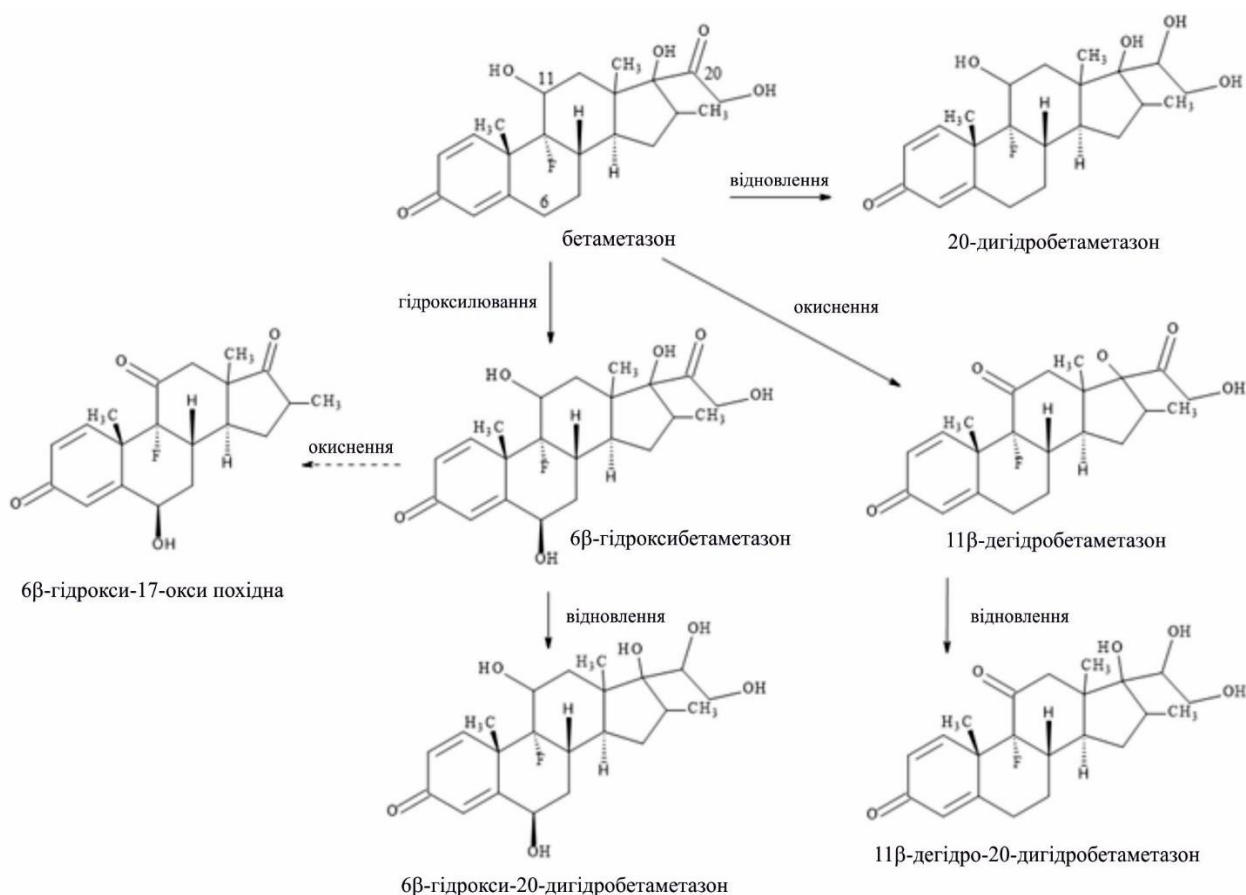
Бетаметазону дипропіонат (Betamethasoni dipropionas)



9-Фтор-11 β -гідрокси-16 β -метил-3,20-діоксопрегна-
1,4-дієн-17,21-дііл дипропіонат

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, практично не розчинний у воді, легко розчинний в ацетоні і метиленхлориді, помірно розчинний в етанолі (96 %).

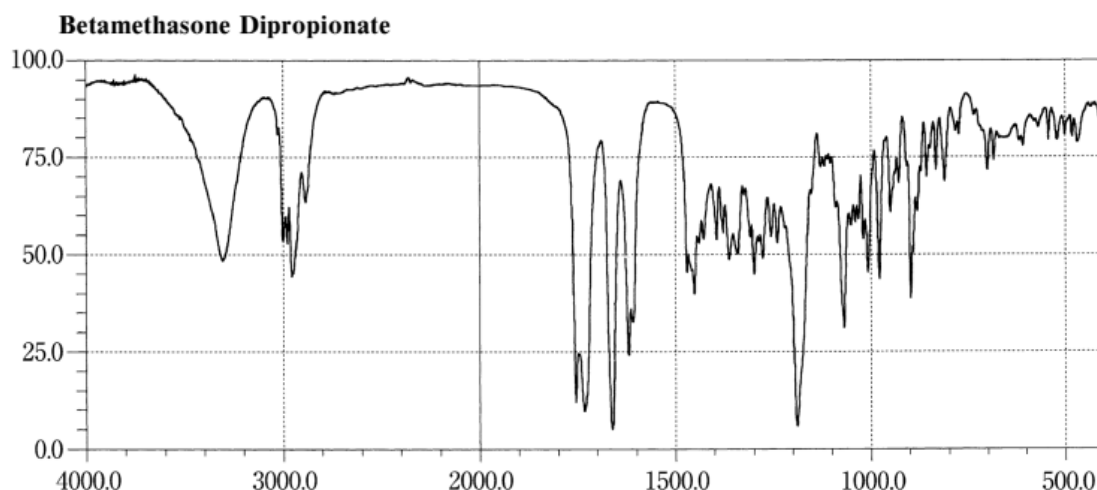
Метаболізм. Бетаметазон зв'язується переважно з альбуміном плазми, біотрансформується переважно в печінці.



Метаболізм бетаметазону дипропіонату продовжується до 10 днів. Метаболічні процеси перебігають за напрямками 6 β -гідроксильовання, окиснення за участю 11 β -гідроксильної групи та відновлення карбонільної групи C₂₀ з подальшою втратою бічного ланцюга.

Ідентифікація:

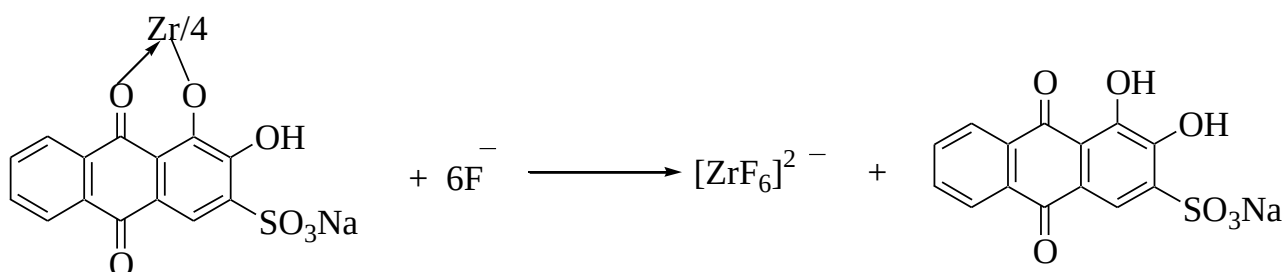
1. Абсорбційна спектрофотометрія у видній ділянці.
2. ІЧ-спектрофотометрія:



3. ТШХ.

4. Реакція на *стероїдний цикл*: після розчинення в сірчаній кислоті концентрованої через 5 хв з'являється темно-червонувато-коричнє забарвлення, яке зникає після додавання води, а розчин залишається прозорим.

5. Реакція на фториди (після мінералізації субстанції): з розчином алізарину в присутності цирконію нітрату утворюється жовте забарвлення.



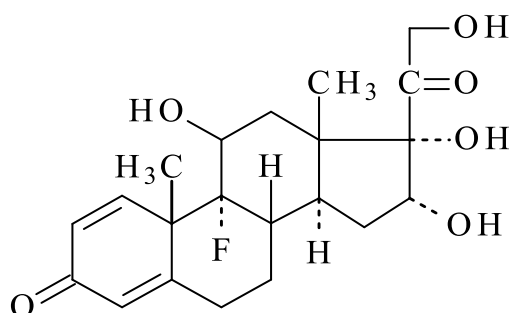
Кількісне визначення:

1. Рідинна хроматографія.
2. УФ-спектрофотометрія (метод питомого показника поглинання).

Застосування. Застосовують у лікуванні ревматоїдного артрити, спондиліту, екземи, дерматитів, свербіжу, нейродерміту, псоріазу, інших захворювань шкіри. За зовнішнього та місцевого застосування терапевтична активність бетаметазону зумовлена протизапальною, протиалергічною та антиексудативною (завдяки судинозвужувальному ефекту) дією. Використовують у формі суспензії для ін'єкцій, крему та мазі.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Тріамцинолон (Triamcinolonum)



9-Фтор-11 β ,16 α ,17,21-тетрагідроксипрегна-1,4-дієн-3,20-діон або

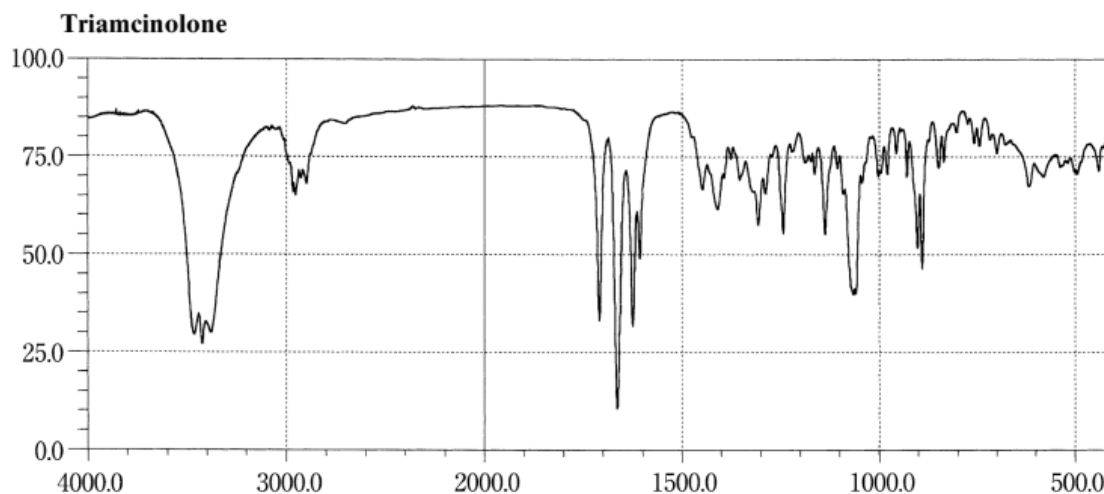
9 α -фтор-16 α -гідроксипреднізолон

Властивості. Кристалічний порошок білого або білого з жовтим відтінком кольору. Не розчинний у воді, погано розчинний в етанолі (96 %).

Метаболізм. Біотрансформація відбувається здебільшого в печінці та частково в нирках. Основним шляхом метаболізму є 6- β -гідроксилювання. Виводиться нирками.

Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія, УФ-спектрофотометрія:



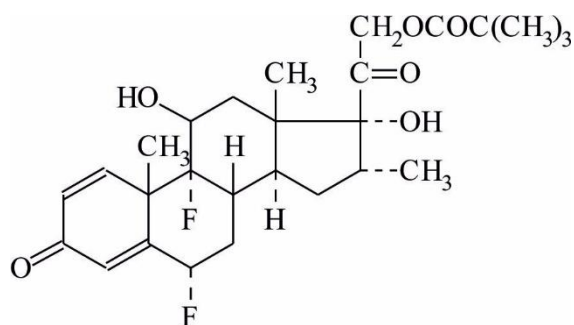
2. Наявність флуору в структурі тріамцинолону визначають після спалювання в колбі з киснем за реакцією з церію нітратом у присутності алізаринового червоного в середовищі буферного розчину калію гідрофталату. Паралельно виконують контрольний дослід. Забарвлення в контрольному розчині має бути інтенсивнішим, ніж у досліджуваному.

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія (метод питомого показника поглинання).

Застосування. Застосовують у лікуванні ревматизму, ревматоїдного артрити, системного червоного вовчака та інших колагенозів, гострих алергічних реакцій, алергічних шкірних захворювань, тяжких форм бронхіальної астми, багатформних еритем, геморагічних діатезів, гемолітичних анемій, лейкемій тощо у вигляді таблеток, розчинів для ін'єкцій, мазей.

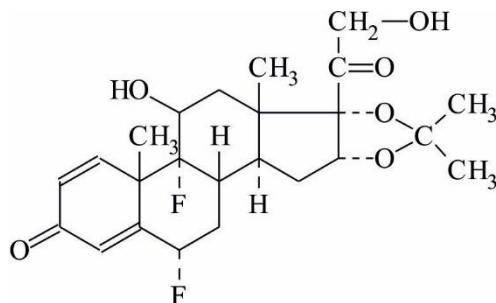
Зберігання. У захищеному від світла місці.

Флюметазону півалат (Flumetasoni pivalas)



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

Флюоцинолону ацетонід (Fluocinoloni acetonidum)



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

Застосування. Флюметазон і флюоцинолон застосовують як місцеві протизапальні, протисвербіжні та протиалергічні засоби у вигляді мазей, гелів, суспензій, аерозолів.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНИХ АНАЛОГІВ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості фармацевтичних препаратів статевих гормонів та їх синтетичних аналогів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання.

ПЛАН:

1. Жіночі статеві гормони та їх синтетичні аналоги.
2. Андрогенні гормони та їх напівсинтетичні аналоги.
3. Напівсинтетичні та синтетичні анаболічні засоби.

1. ЖІНОЧІ СТАТЕВІ ГОРМОНИ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

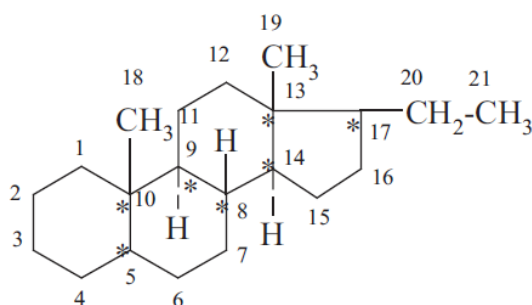
Статеві гормони – стероїдні гормони, що їх виробляють статеві залози і які впливають на статеві функції організму. Розрізняють жіночі та чоловічі статеві гормони.

З-поміж жіночих статевих гормонів залежно від характеру їхньої біологічної дії прийнято розрізняти *естрогенні* та *гестагенні* гормони.

Гестагенні гормони

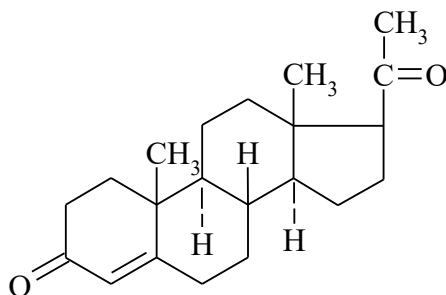
У жіночому організмі гестагенні гормони (гормони жовтого тіла) утворюються у великих кількостях у період вагітності.

В основі структури гестагенів лежить стероїдний цикл прегнан:



Як і кортикостероїди, гестагенні гормони в більшості випадків мають у положеннях C₁₀ і C₁₃ метильні групи, у положенні C₃ – кетогрупу і в положенні C₄ – ненасичений зв'язок. Як і мінералокортикостероїди, гестагени в положенні C₁₁ не мають кисневої функції, але, на відміну від них, у положенні C₁₇ замість α-кетольної групи мають ацетильну (прогестерон) або окси- й етинільну (ацетиленову) групи (прегнін).

Прогестерон (Progesteronum)



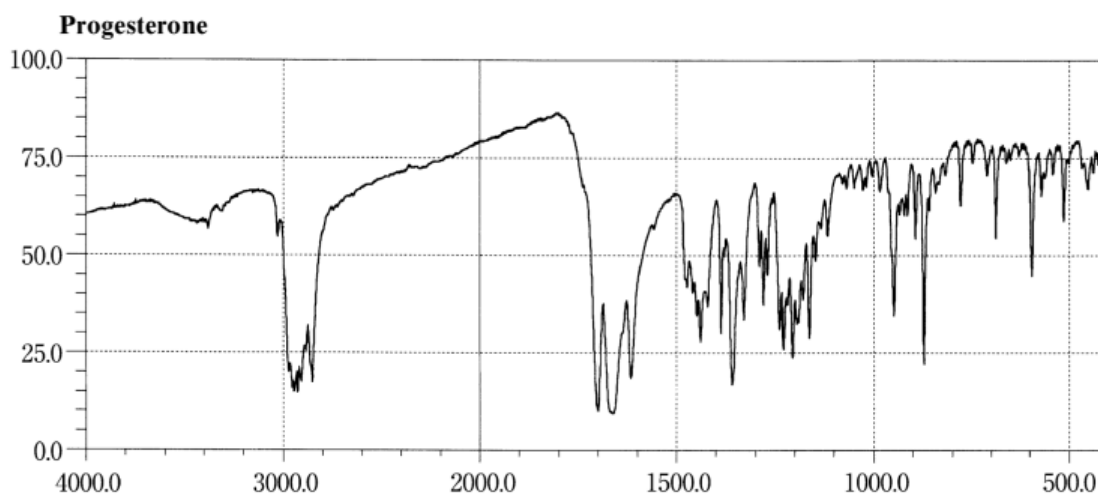
Прегнен-4-діон-3,20

Прогестерон є природним гестагенним гормоном. Містить метильні групи в положеннях 10 і 13, ненасичений зв'язок у положенні 4 і кетогрупу в положенні 3. У положенні 17 містить ацетильну групу замість α-кетольної. Прогестерон швидко метаболізується в печінці, тому малоефективний за перорального вживання.

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %) та діетиловому етері, дуже легко розчинний у хлороформі.

Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія, ТІХ:



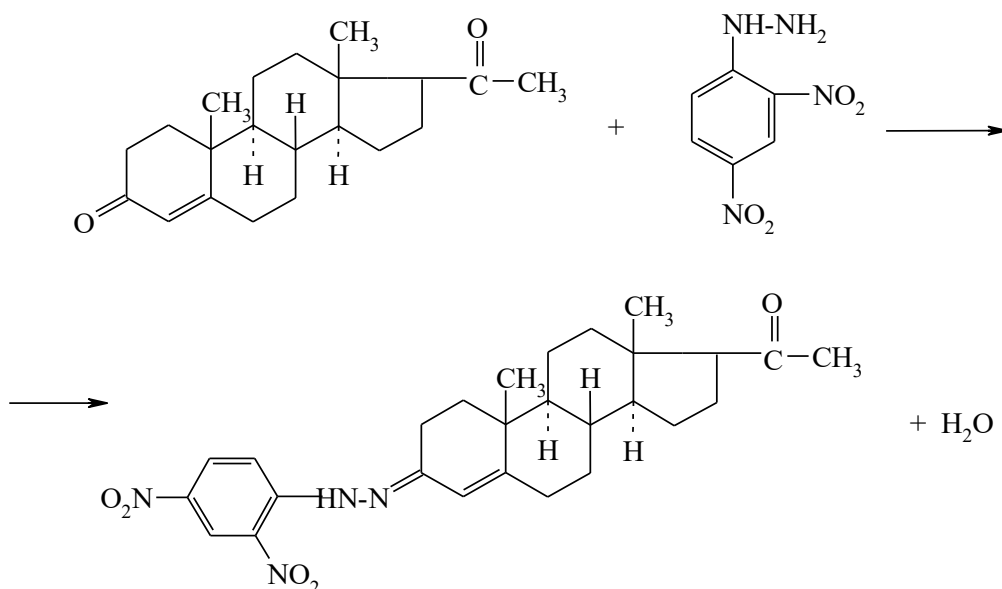
2. Реакція на *стероїдний цикл*: розчин прогестерону в кислоті сірчаній концентрованої після додавання води набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу забарвлення зникає.

За нагрівання етанольного розчину прогестерону з *м*-динітробензолом і натрію гідроксидом з'являється рожеве забарвлення, що переходить у червоно-коричнєве.

3. Реакція на *кетогрупу* в положенні 3: за взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином утворюється 2,4-динітрофенілгідрозону прогестерон, для якого визначають температуру плавлення.

Кількісне визначення:

1. Гравіметрія за продуктами взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином. Осад 2,4-динітрофенілгідрозону прогестерону відфільтровують, висушують, доводять до постійної маси і зважують.



Вміст діючої речовини, %, розраховують за формулою:

$$\% = \frac{m_{\text{в.ф.}} \cdot F \cdot 100}{m_{\text{нав.}}},$$

де: $m_{\text{в.ф.}}$ – маса вагової форми;

F – гравіметричний фактор – відношення молекулярної маси прогестерону до мо-

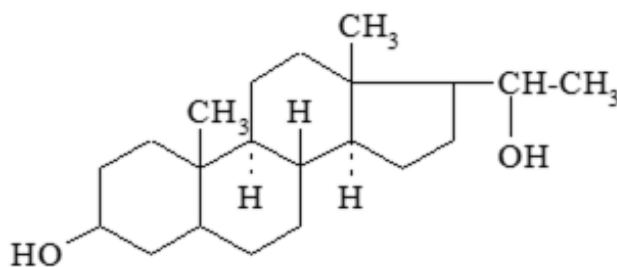
лекулярної маси вагової форми:

$$F = \frac{M \cdot m_{\text{субст.}}}{M \cdot m_{\text{в.ф.}}}.$$

2. Спектрофотометрія в етанольному розчині за $\lambda=241$ нм.

Вивчення впливу на гестагенну активність структурних змін у молекулі прогестерону виявило такі закономірності:

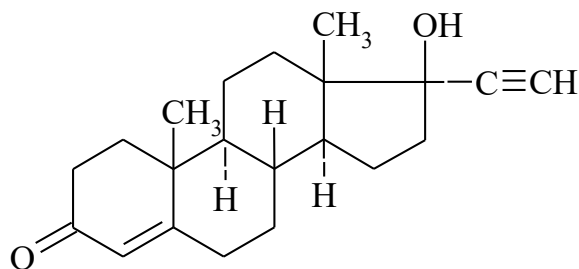
- введення в положення 17 етинільної групи посилює метаболічну стійкість, а тому не відбувається руйнації ферментами шлунково-кишкового тракту та зберігається активність за перорального введення;
- на гестагенну активність не впливає ангулярна група CH_3 в положенні 10, а навпаки, її видалення збільшує активність, якщо порівнювати з прогестероном;
- насичення подвійного зв'язку та відновлення карбонільних груп призводить до зниження активності. Так, продукт метаболізму прогестерону прегнандіол є не активний:



Виявлені закономірності дозволили синтезувати напівсинтетичний препарат гестагенної дії *етистерон*, який стійкіший за перорального вживання, але за активністю поступається прогестерону в 5-6 разів.

Етистерон (Ethisteronum)

Прегнін (Praegninum)



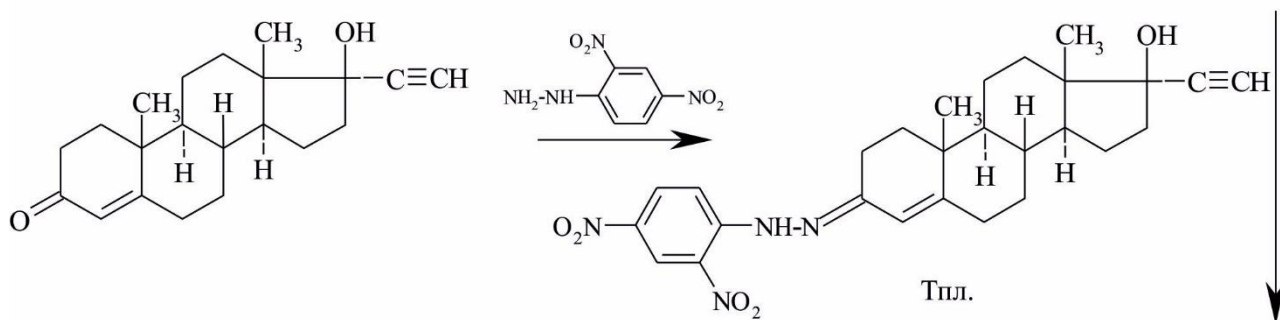
Прегнен-4-ін-20-ол-17 β -он-3

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору з жовтуватим відтінком, практично не розчинний у воді, дуже мало розчинний у хлороформі, в етанолі (96 %) та діетиловому етері.

Ідентифікація:

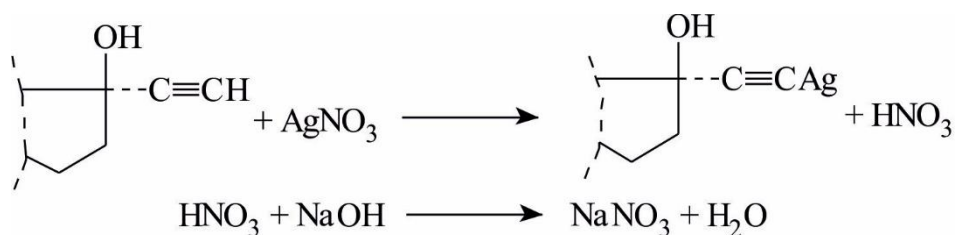
1. ІЧ-спектрофотометрія, ТІХ.

2. Реакція на *кетогрупу* в положенні 3: визначення Тпл 2,4-динітрофенілгідрозону етистерону:



3. Реакція на *стероїдний цикл*: за розчинення етистерону в сірчаній кислоті концентрованої та додавання води з'являється малинове забарвлення із зеленою флюоресценцією. Після додавання хлороформу та перемішування нижній шар забарвлюється в оранжевий колір, верхній – майже безбарвний.

Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником. До розчину речовини в тетрагідрофурані додають розчин срібла нітрату. Азотну кислоту, що виділилася, відтитрують розчином натрію гідроксиду, використовуючи індикатор бромкрезоловий зелений або кінцеву точку титрування визначають потенціометрично; $s=1$.

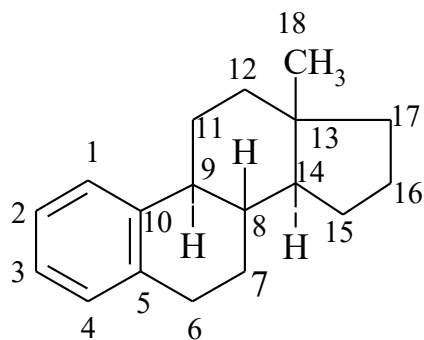


Застосування. Застосовують у лікуванні низки гінекологічних захворювань (безпліддя, ендометріоз тощо) у вигляді таблеток.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері.

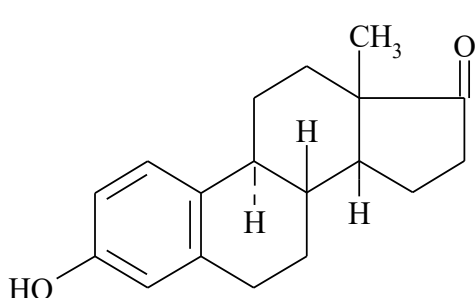
Естрогенні гормони

Структурною основою молекул естрогенних гормонів є *естран*:

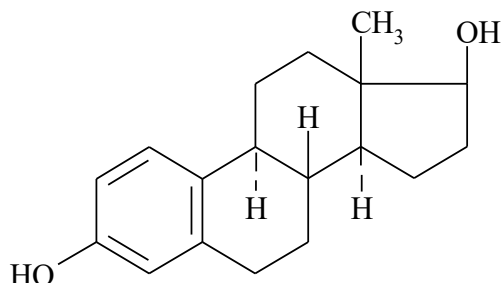


Естран

Від інших стероїдних гормонів естрогени відрізняються наявністю ароматичного кільця і присутністю фенольного гідроксилу в положенні C₃. У положенні C₁₇ обов'язкова наявність кисневої функції – кетогрупи (естрон) або гідроксильної групи (етинілестрадіол, естрадіол). У положенні C₁₀ естрогени не мають метильної групи.



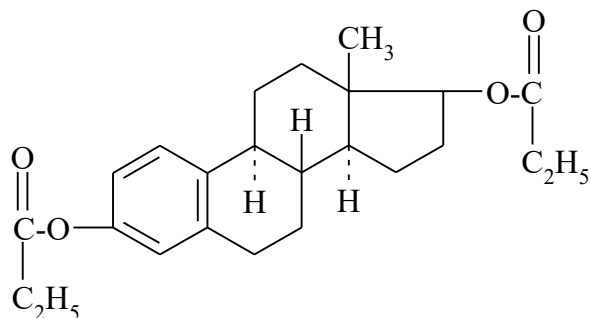
естрон



естрадіол

У медицині тривалий час використовували природний гормон естрон у вигляді олійного розчину. Естрадіол не застосовували через швидку інактивацію, хоча він має вдвічі більшу активність. Згодом було доведено, що естери естрадіолу є більш стійкими та виявляють пролонговану дію. Тому в медичній практиці застосовують естрадіолу дипропіонат – дипропіловий естер естрадіолу.

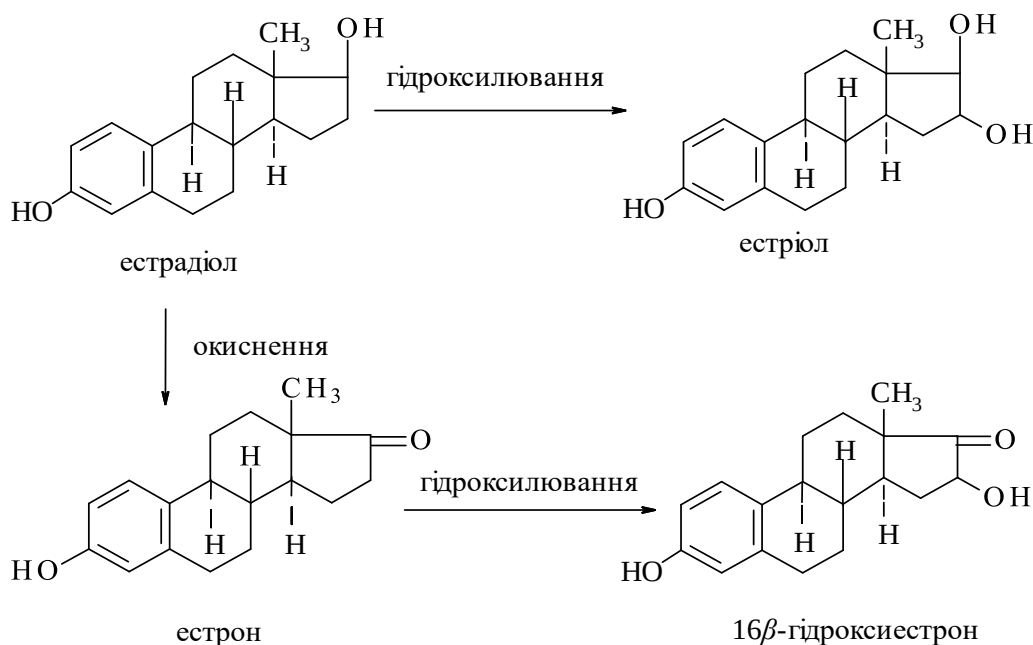
Естрадіолу дипропіонат (Oestradioli dipropionas)



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

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору без запаху; практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %).

Метаболізм. Всмоктування естрадіолу дипропіонату відбувається повільно. Препарат виявляє тривалу дію на організм, поступово гідролізуючись. Естрадіол біотрансформується в печінці шляхом окиснення та гідроксильовання з утворенням естрону, 16β-гідроксиестрону та естріолу, які виявляються в крові та в сечі:

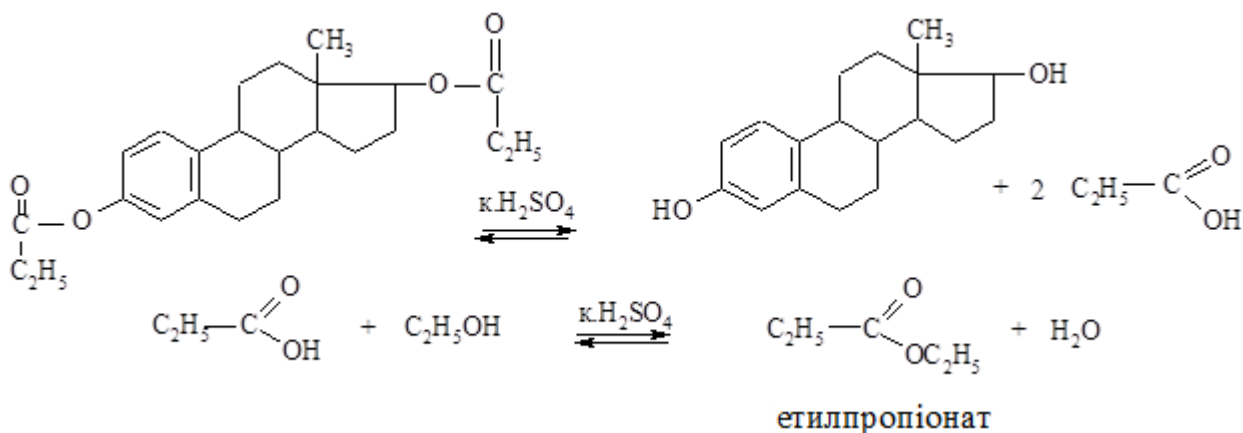


Ідентифікація:

1. Температура плавлення (104-108 °C).
2. ІЧ-спектрофотометрія, ТШХ.

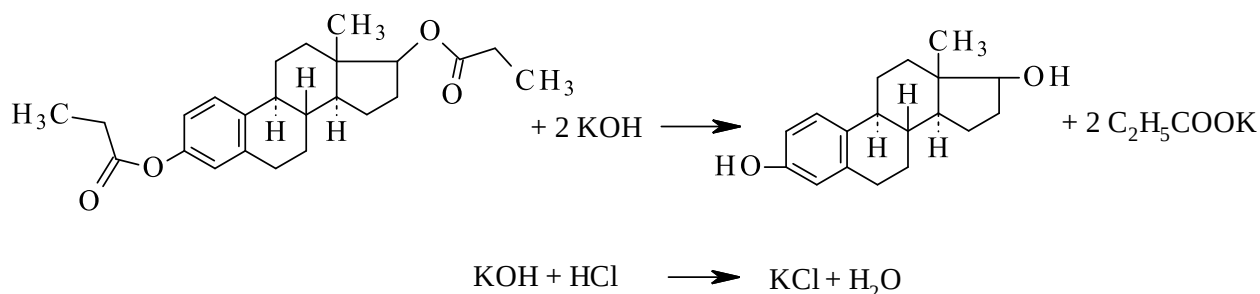
3. За взаємодії з сульфомолібденовим реактивом $((\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ в конц. H_2SO_4) утворює блакитне забарвлення, яке в УФ-світлі має зелену флюоресценцію. Після додавання розведеної сірчаної кислоти розчин набуває рожевого забарвлення з жовтою флюоресценцією.

4. За розчинення в концентрованій сірчаній кислоті естрадіолу дипропіонату відбувається гідроліз. Вивільнюється пропіонова кислота й утворює за нагрівання з етанолом етилпропіонат, який має характерний запах.



Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія, метод зворотного титрування з контрольним дослідом: до наважки субстанції естрадіолу дипропіонату додають титрований етанольний розчин калію гідроксиду. Після проходження гідролізу естерних груп надлишок розчину калію гідроксиду, що не прореагував, відтитровують титрованим розчином хлористоводневої кислоти. Паралельно виконують контрольний дослід. Індикатор – фенолфталеїн, титрують від рожевого забарвлення до знебарвлення розчину; $s = 1/2$.



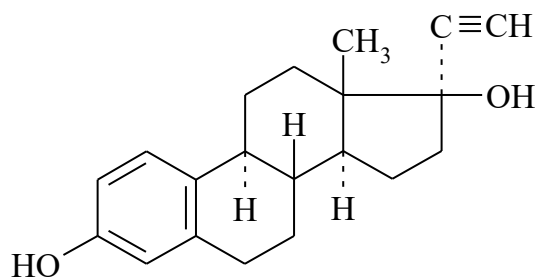
Застосування. Застосовують у лікуванні розладів, пов'язаних з естрогенною недостатністю та інших патологій у вигляді олійних розчинів і таблеток.

Зберігання. У прохолодному, захищеному від світла місці. Не допускають заморожування.

Напівсинтетичні естрогени

Напівсинтетичний естроген *етинілестрадіол*, який значно активніший проти естрадіолу, отримано шляхом введення в положення C₁₇ етинільного радикала. Етинілестрадіол стійкий до дії ферментів шлунка, тому виявляє активність за перорального вживання.

Етинілестрадіол (Aethinyloestradiolum)



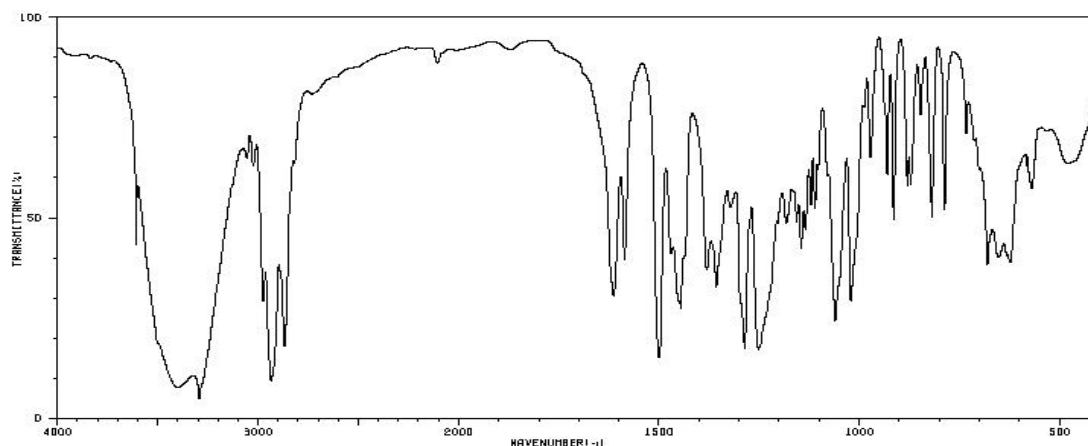
17 α -Етиніл-естратрієн-1,3,5(10)-діол-3,17 β

Властивості. Кристалічний порошок білого або жовтуватого кольору, практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %).

Метаболізм. Зв'язується переважно з альбумінами плазми. Біотрансформація відбувається в печінці з утворенням гідроксильованих та метильованих метаболітів. Виводиться нирками – 40 % та через кишечник – 60 %.

Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія, ТШХ:



2. Після розчинення субстанції в концентрований сірчаній кислоті з'являється оранжево-червоне забарвлення з жовто-зеленою флюоресценцією (*стероїдний цикл*).

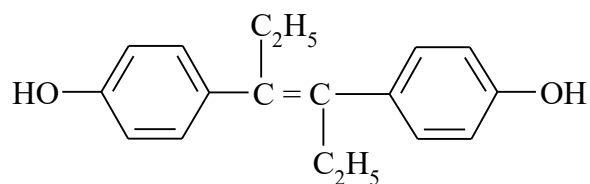
Застосування. Застосовують у разі тих же показань, що й естрадіол, у вигляді таблеток.

Зберігання. У прохолодному, захищеному від світла місці.

Синтетичні естрогени

Вивчення зв'язку «структура – дія» естрогенних гормонів довело, що для вияву високої естрогенної активності обов'язковою є наявність у молекулі речовини ароматичних кілець та фенольних гідроксилів, які здатні утворювати водневі зв'язки з білками. Важливе значення також має відстань між гідроксильними групами в молекулі. З огляду на це було синтезовано *діетилстильбестрол* та *гексестрол* – нестероїдні синтетичні лікарські речовини естрогенної дії. Так, в естрадіолу відстань між гідроксильними групами становить 1,1 нм, у *мезо*-форми гексестролу – 1,2 нм, у *транс*-ізомеру діетилстильбестролу – 1,22 нм. У *цис*-ізомеру діетилстильбестролу відстань між гідроксилами становить 0,75 нм, він є фізіологічно не активний.

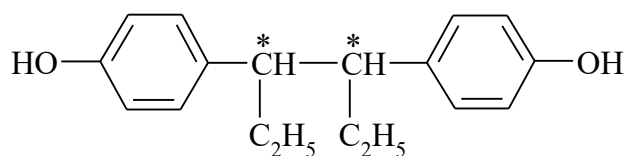
Діетилстильбестрол (Diaethylstilbestrolum)



Транс-3,4-ди-(*n*-гідроксифеніл)-гексен-3

Гексестрол (Hexestrolum)

Синестрол (Synoestrolum)



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

Властивості. Кристалічні порошки білого кольору (гексестрол може мати жовтуватий відтінок) без запаху. Дуже мало розчинні або практично не розчинні у воді, діетилстильбестрол мало розчинний у хлороформі, гексестрол легко розчинний в етанолі (96 %).

Ідентифікація:

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

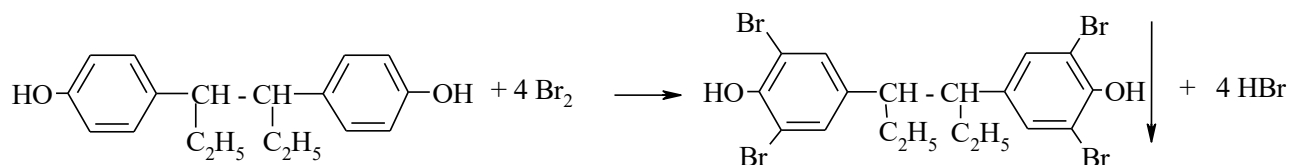
2. Реакція з кислотою сірчаною концентрованою:

– за додавання концентрованої сірчаної кислоти в хлороформний розчин гексестролу в присутності формаліну хлороформний шар забарвлюється у вишнево-червоний колір;

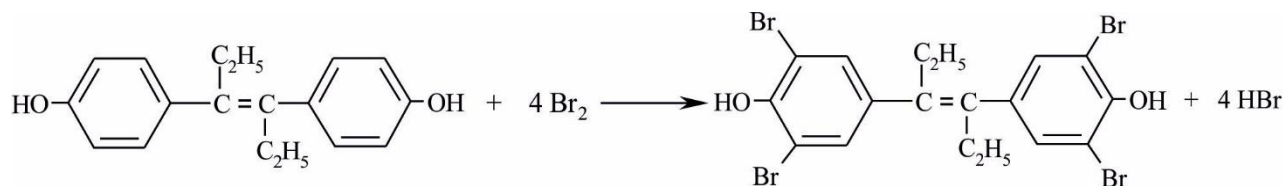
– розчин діетилстильбестролу в концентрованій сірчаній кислоті має оранжеве забарвлення, яке поступово зникає після розведення водою.

3. Реакція з бромною водою:

– за додавання до розчину гексестролу в крижаній оцтовій кислоті бромної води утворюється осад жовтого кольору:

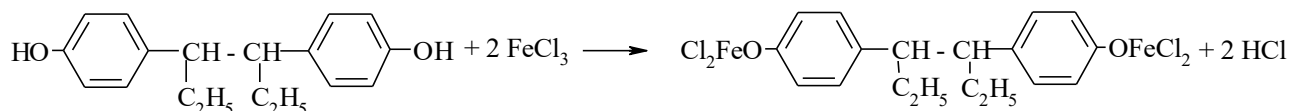


– за взаємодії з бромною водою в присутності рідкого фенолу після нагрівання діетилстильбестрол утворює смарагдово-зелене забарвлення, яке змінюється з темно-блакитного до коричнево-вишневого після додавання декількох крупинок цукру:



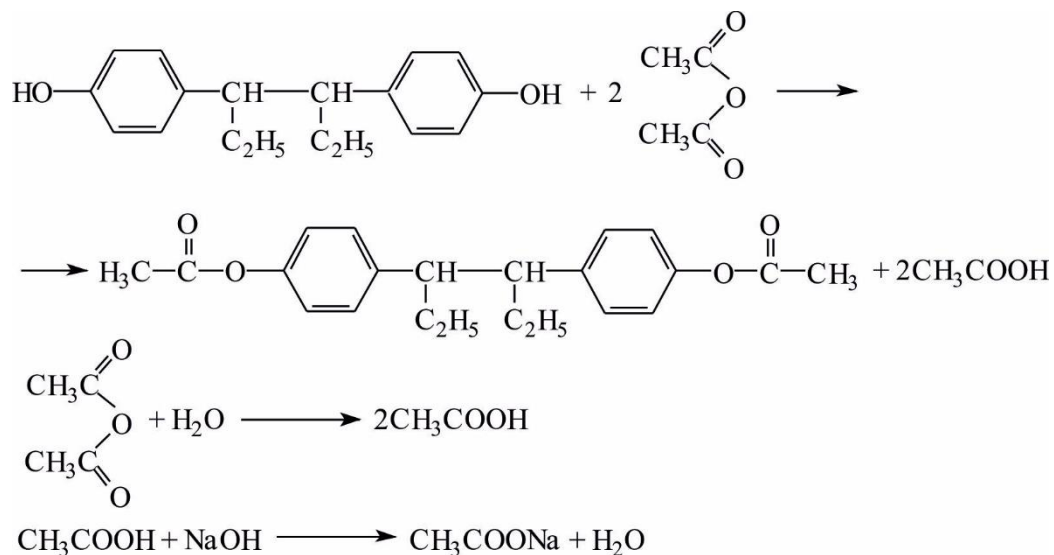
4. Реакція з розчином заліза(III) хлориду (на фенольний гідроксил):

– етанольний розчин субстанції за додавання розчину FeCl_3 забарвлюється в зелений колір, що поступово переходить у жовтий.

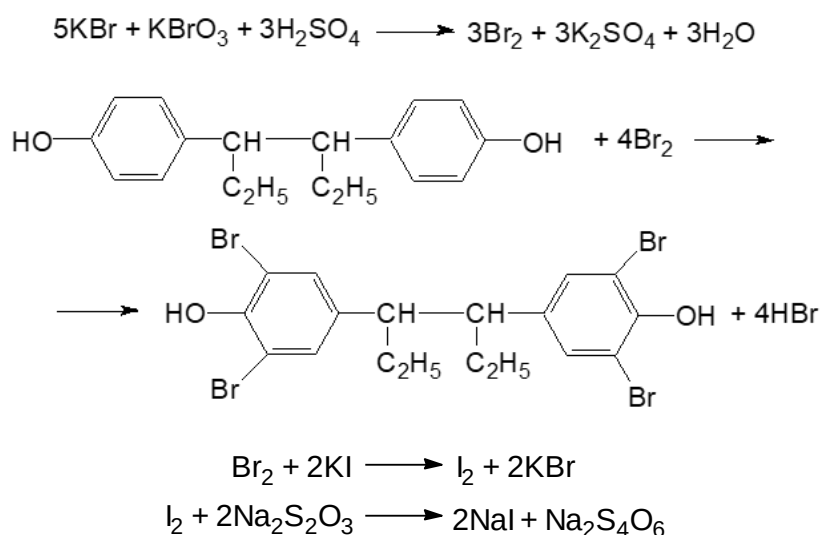


Кількісне визначення гексестролу:

1. Метод ацетилювання, який базується на отриманні естерів (діацетильних похідних) за нагрівання з оцтовим ангідридом у присутності піридину. Надлишок оцтового ангідриду перетворюють на кислоту оцтову і відтитровують кислоту розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн; $s=1/2$. Паралельно виконують контрольний дослід.



2. Кількісне визначення гексестролу в олійному розчині проводять після екстракції водним розчином натрію гідроксиду методом зворотної броматрії з контрольним дослідом, індикатор – крохмаль; $s=3/4$.



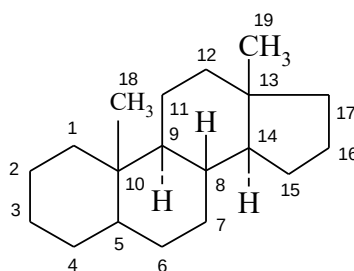
Застосування. Застосовують у вигляді таблеток та олійних розчинів подібно до природних гормонів.

Зберігання. У щільно закупорених контейнерах, у захищеному від світла місці.

2. АНДРОГЕННІ ГОРМОНИ ТА ЇХ НАПІВСИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

Андрогенні гормони виробляють чоловічі статеві залози (тестикули) в період статевої зрілості. Ці гормони відповідають за формування вторинних чоловічих статевих ознак. Також андрогени впливають на білковий обмін, стимулюючи синтез білка і сприяючи нарощуванню м'язової маси (анаболічна дія, від лат. *anabole* – підйом).

В основі структури андрогенів лежить стероїдний цикл *андростан*:

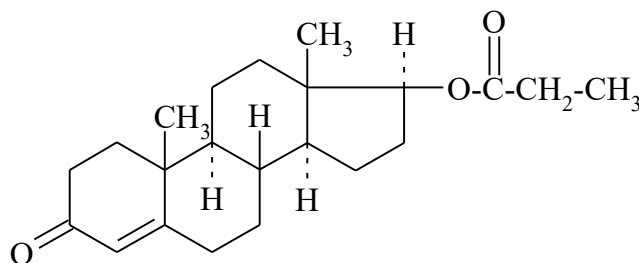


андростан

Тестостерон є основним андрогенним гормоном. В організмі синтез тестостерону регулює *гонадотропін* – гормон передньої частки гіпофіза.

Тестостерон дуже нестійкий, за введення перорально руйнується, за підшкірного введення швидко виводиться з організму. З'ясовано, що після естерифікації тестостерону жирними кислотами його дія стає тривалішою. У місці введення естери створюють своєрідне депо, з якого вони поступово всмоктуються. У медичній практиці застосовують *тестостерону пропіонат*, який є естером тестостерону. *Метилтестостерон* є напівсинтетичним препаратом андрогенної дії.

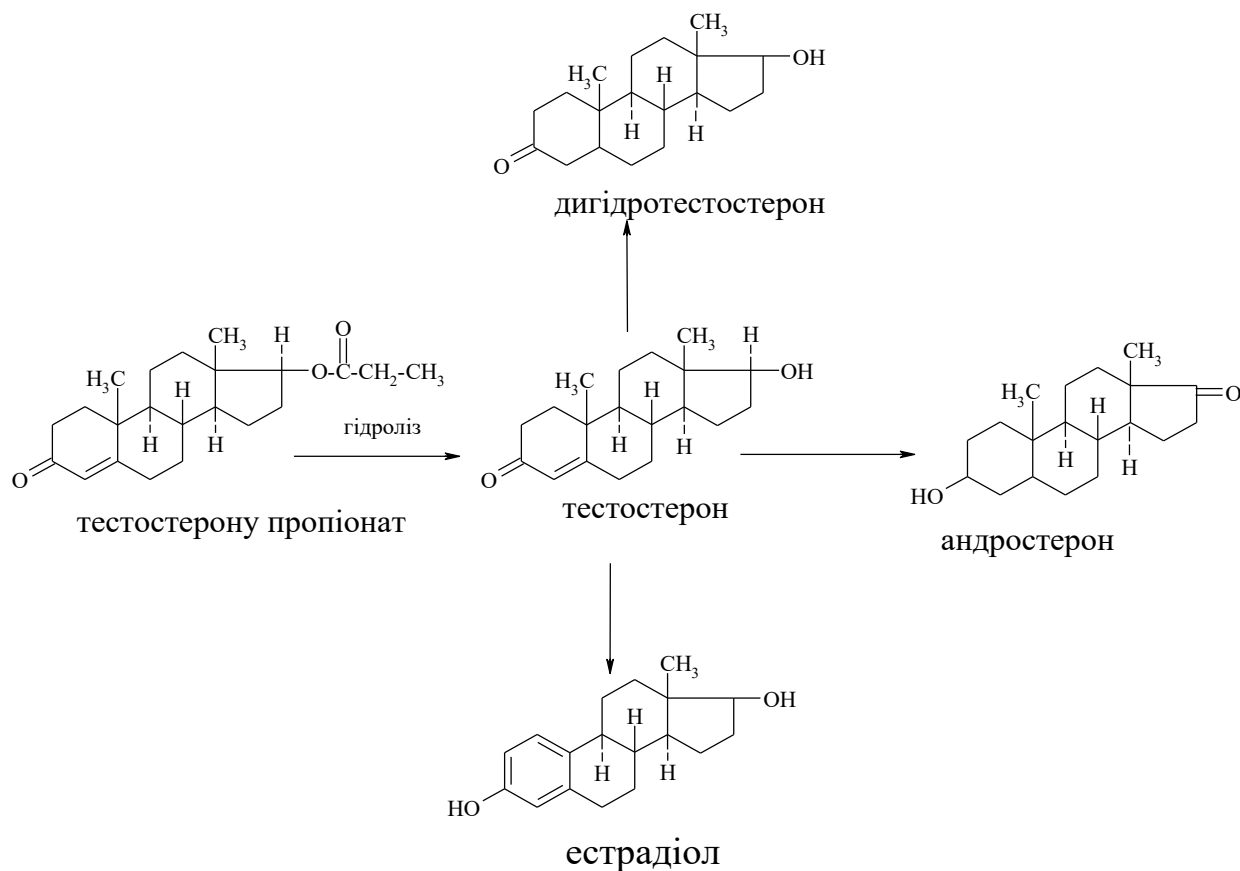
Тестостерону пропіонат (Testosteroni propionas)



3-Оксоандрост-4-єн-17β-іл пропіонат

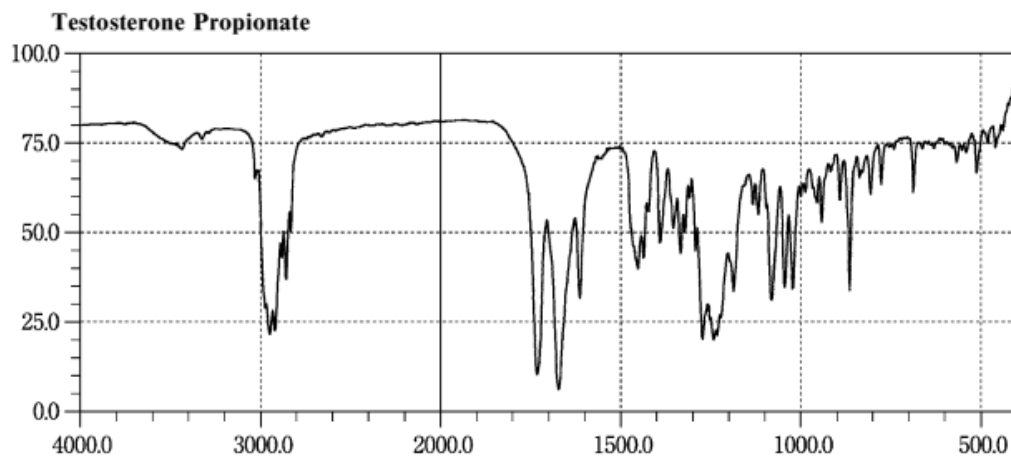
Властивості. Порошок білого або майже білого кольору; практично не розчинний у воді, легко розчинний в ацетоні та етанолі (96 %), розчинний у жирних оліях.

Метаболізм. В організмі тестостерону пропіонат гідролізується до тестостерону, який метаболізується в печінці з утворенням більш активного дигідротестостерону, естрадіолу та андростерону, що в десять разів менш активний, ніж тестостерон.

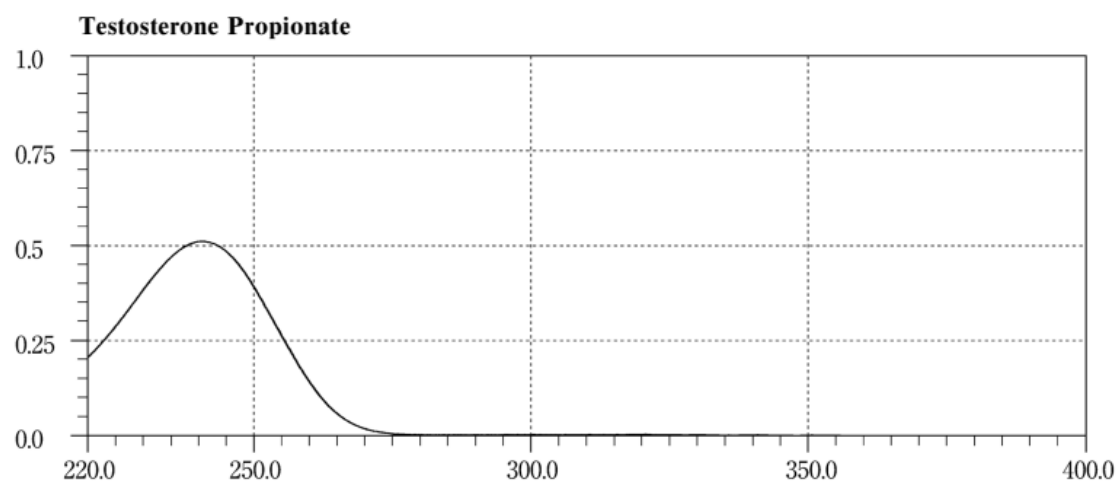


Ідентифікація:

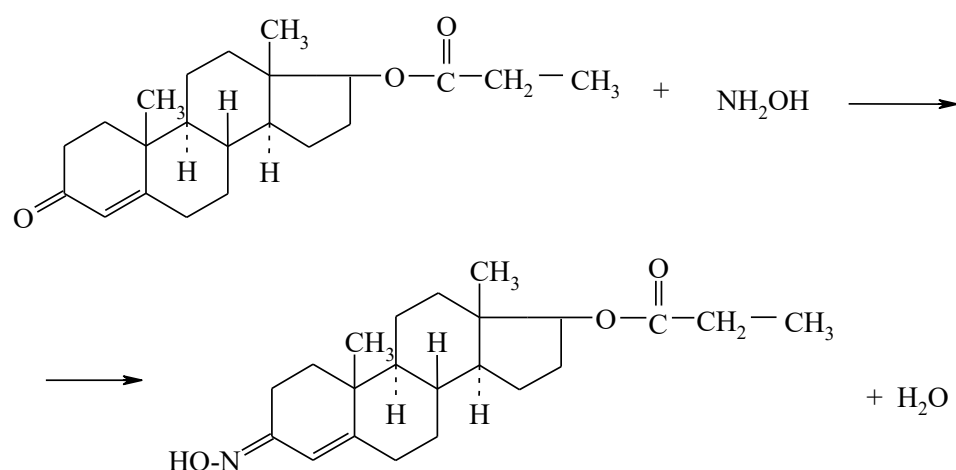
1. Температура плавлення (118-123 °C).
2. ІЧ-спектрофотометрія:



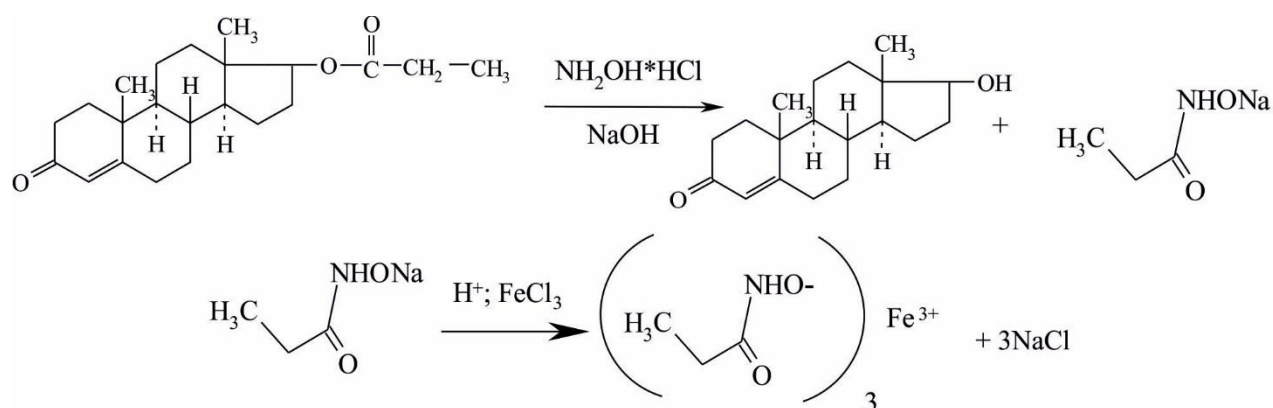
3. УФ-спектрофотометрія:



4. Визначення Тпл оксиму (кетогрупа в C₃ положенні):



5. Як естер тестостерону пропіонат дає червоно-коричнєве забарвлення в реакції гідроксамової проби (17β-пропіонат).

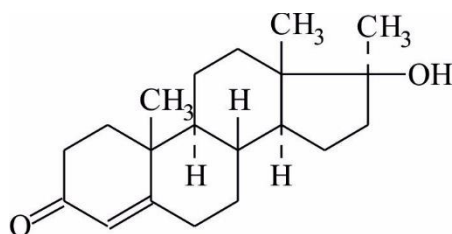


Кількісне визначення:

1. Рідинна хроматографія.
2. УФ-спектрофотометрія (метод питомого показника поглинання).

Застосування. Застосовують у разі недостатньої функції статевих залоз чоловіків і як замісну терапію для лікування низки патологій у жінок у вигляді олійного розчину для ін'єкцій.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

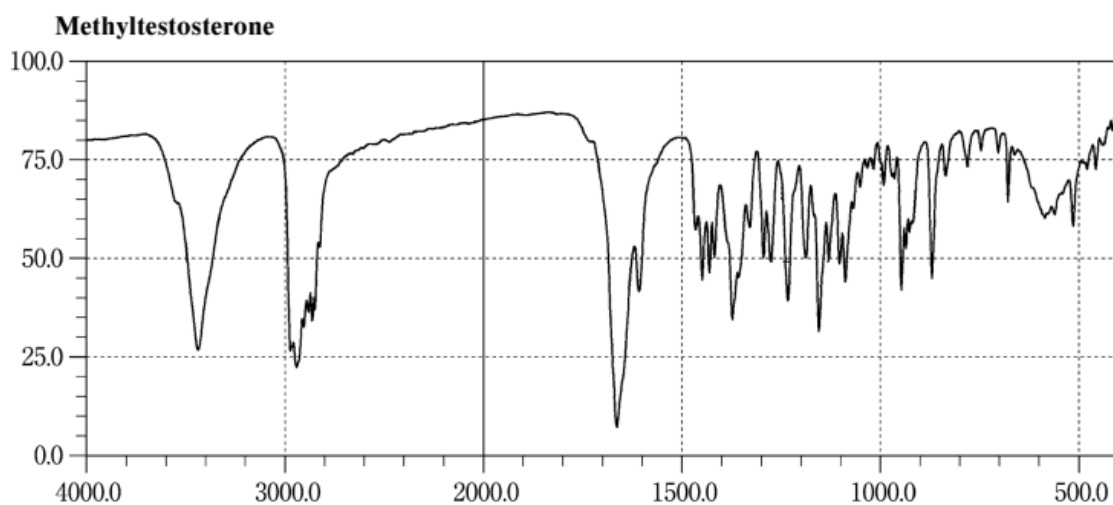
Метилтестостерон (Methyltestosteronum)

17 β -Гідрокси-17 α -метиландрост-4-ен-3-он

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору, практично не розчинний у воді та розчинний в етанолі (96 %).

Ідентифікація:

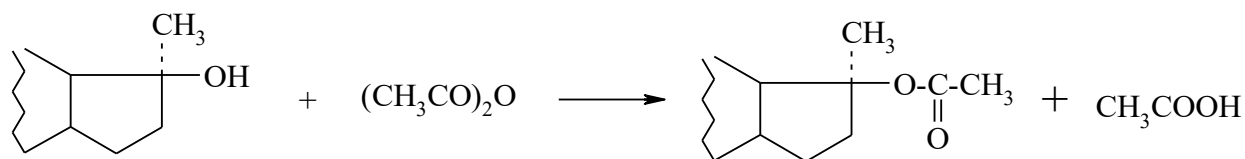
1. Визначення Тпл, ІЧ-спектрофотометрія:



2. Реакція на стероїдний цикл: за розчинення метилтестостерону в кислоті сірчаній концентрованій з'являється оранжево-жовте забарвлення; після додавання води – оранжево-жовте забарвлення з зеленою флуоресценцією.

3. Визначення Тпл оксиму (кетогрупа в положенні C₃) (див. тестостерон).

4. Визначення Тпл ацетату (оксигрупа в положенні C₁₇):



Застосування. Застосовують як андрогенний засіб. За силою дії метилтестостерон поступається тестостерону пропіонату, але зберігає активність за перорального введення і не руйнується ферментами шлунково-кишкового тракту, тому його випускають у таблетках.

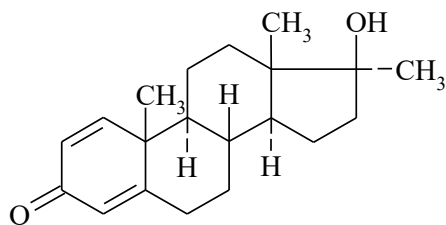
Зберігання. У захищеному від світла місці.

3. НАПІВСИНТЕТИЧНІ ТА СИНТЕТИЧНІ АНАБОЛІЧНІ ЗАСОБИ

У результаті модифікації природних андрогенів з метою створення лікарських засобів з вираженою анаболічною активністю та низьким андрогенним ефектом вчені отримали низку препаратів анаболічної дії, серед яких у медичній практиці широко застосовують метандієнон, метандріол, нандролону фенілпропіонат, нандролону деканоат.

Метандієнон (Metandienonum)

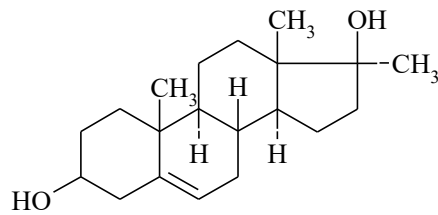
Метандростенолон (Methandrostenolonum)



17 α -Метиландростадієн-1,4-ол-17 β -он-3

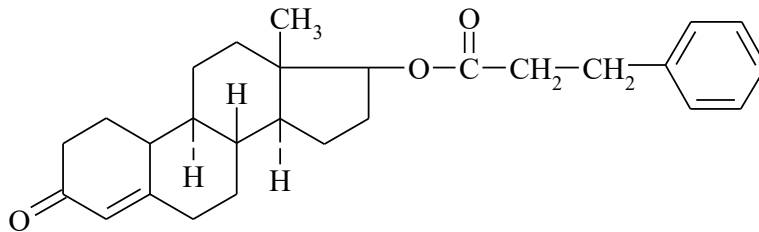
Метандріол (Methandriolum)

Метиландростендіол (Methylandrostendiolum)



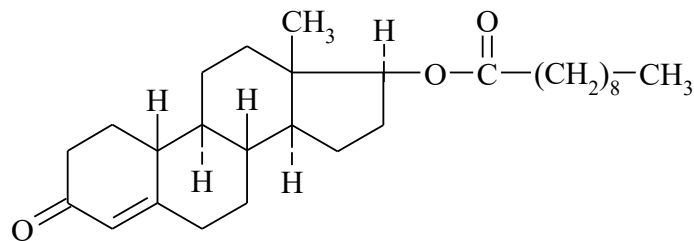
17 α -Метиландрост-5-ен-3 β ,17 β -діол

Нандролону фенілпропіонат (Nandrolone phenylpropionatum)



3-Оксоестр-4-ен-17 β -іл-фенілпропіонат

Нандролону деканоат (Nandrolone decanoatum)



3-Оксоестр-4-ен-17 β -іл-деканоат

Дослідження закономірностей зв'язку хімічної структури з фармакологічною дією засвідчило, що посилення анаболічної активності пов'язане з наявністю в положенні 17 α метильного угруповання (*метандієнон, метандріол*) або з естерифікацією гідроксигрупи в положенні 17 β органічними кислотами (*нандролону фенілпропіонат*).

Властивості. Усі субстанції є кристалічними речовинами білого кольору зі слабким жовтуватим відтінком. Вони практично не розчинні у воді, легко розчиняються або розчиняються (*метандієнон*) в етанолі (96 %), легко розчиняються в хлороформі; метандієнон помірно розчинний у діетиловому етері.

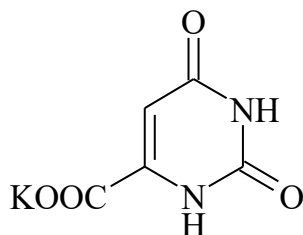
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія.
2. Визначення Тпл.

Застосування. Застосовують у разі порушень білкового обміну, астенії, кахексії, інфекційних та інших захворювань, що супроводжуються втратою білка. Випускають у вигляді таблеток (метандієнон, метандріол) та олійних розчинів для ін'єкцій (нандролону фенілпропіонат, нандролону деканоат).

Зберігання. У прохолодному, захищеному від світла місці.

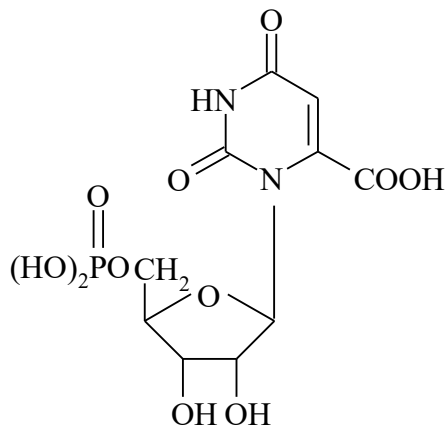
Деякі синтетичні речовини нестероїдної структури, наприклад, калію оротат, також мають анаболічні властивості.

Калію оротат (Kalii orotas)

Калієва сіль 1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-
4-піримідинкарбонової кислоти

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору без запаху, дуже мало розчинний у воді, практично не розчинний в етанолі та хлороформі.

Метаболізм. Біотрансформується в печінці шляхом приєднання D-рибозил-5-фосфату з утворенням піримідинового нуклеотиду оротидин-5-фосфату.



оротидин-5-фосфат

Ідентифікація:

1. УФ-спектрофотометрія.
2. Утворення солей з катіонами важких металів: з Ag^+ та Hg^{2+} – білі осад; з Fe^{3+} – коричнево-червоне забарвлення; з Co^{2+} – фіолетове забарвлення.
3. Реакція на *ксантини* (мурексидна проба) – поява малиново-червоного забарвлення.
4. Реакція з FeCl_3 – червоно-коричнєве забарвлення.
5. Іон *калію* ідентифікують реакцією з натрію кобальтинітридом – жовтий осад.



Застосування. Стимулює синтез нуклеїнових кислот; підвищує апетит, виявляє діуретичну та регенерувальну активність. Призначають для лікування ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, захворювань печінки, м'язової дистрофії та інших патологій у складі комбінованої терапії у вигляді таблеток.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ ГРУПИ ВІТАМІНІВ

Мета: надати системні знання про хімічні основи раціонального застосування та забезпечення якості фармацевтичних препаратів групи вітамінів і ферментних препаратів, а саме: про структуру, методи їх одержання, ідентифікацію і кількісне визначення, фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості, хімічні фактори фармакологічної дії, закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна/фармакологічна активність» та метаболічні перетворення, дослідження чистоти, застосування і зберігання.

ПЛАН:

1. Лікарські речовини з групи вітамінів: поняття, класифікація.
2. Лікарські речовини з групи водорозчинних вітамінів (аскорбінова кислота, кальцію пангамат, кальцію пантотенат, нікотинова кислота, нікотинамід, піридоксину гідрохлорид, тіаміну гідрохлорид/тіаміну гідробромід, рибофлавін).
3. Лікарські речовини з групи жиророзчинних вітамінів (ретинолу ацетат, ергокальциферол, токоферолу ацетат).

1. ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ З ГРУПИ ВІТАМІНІВ: ПОНЯТТЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ

Вітаміни – органічні низькомолекулярні сполуки природного походження, які є біологічними каталізаторами хімічних реакцій, що проходять у живій клітині. Вітаміни необхідні для нормального обміну речовин і життєдіяльності організму та здійснюють свою функцію переважно у складі ферментних систем. Термін «вітамін» (від лат. «віта» – життя та «амін») запропонував польський учений Казимір Функ у 1912 р. З рисових висівок він виділив речовину, яка виліковувала від поліневриту та бері-бері. Ця сполука містила аміногрупу, що й дало основу терміна «вітаміни». Хоча пізніше було з'ясовано, що наявність аміногрупи не є обов'язковим фактором для речовин цієї групи, проте термін залишився загальноприйнятим.

Вітаміни синтезують в природі переважно рослини та мікроорганізми. В окремих випадках вітаміни утворюються в тваринних тканинах шляхом хімічних перетворень речовин, які є їх попередниками і які називають провітамінами. Хоча людина отримує вітаміни з їжею, завдяки своїй біологічній активності ці сполуки використовують у медицині як для профілактичних, так і лікувальних цілей.

На сьогодні відомо близько 30 вітамінів та вітаміноподібних сполук, які отримують переважно синтетичним шляхом. У міру відкриття нових вітамінів у зв'язку з неможливістю визначити їхню хімічну будову було запропоновано позначати їх літерами латинського алфавіту, за наявності подібності у властивостях до цих літер додавали цифрові індекси (наприклад, 1, 2, 3 та ін.).

Класифікація. Існує кілька підходів до класифікації вітамінів, а саме:

За характером фізіологічної дії:

- вітаміни, які підвищують загальну реактивність організму (В₁, В₃, РР, А);
- антигеморагічні (С, К);
- антианемічні (В₁₂, Нд, С).

За хімічною будовою:

- аліфатичні;
- аліциклічні;
- ароматичні;
- гетероциклічні.

За механізмом дії:

- вітаміни-антиоксиданти (вітаміни С, Е);
- вітаміни-коферменти (вітаміни групи В, РР);
- вітаміни-прогормони (вітаміни D, А).

За розчинністю:

- водорозчинні;
- жиророзчинні.

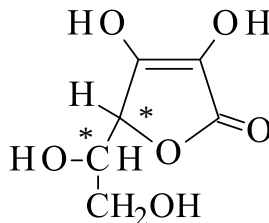
Найбільш поширеною класифікацією вітамінів є класифікація, заснована на їх розчинності.

2. ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ З ГРУПИ ВОДРОЗОЧИННИХ ВІТАМІНІВ

Ця група препаратів містить нікотину, фолієву, аскорбінову, пантотенову та пангамову кислоти, рутин, нікотинамід, ціанокобаламін, тіамін, рибофлавін, піридоксин.

Кислота аскорбінова (*Acidum ascorbicum*)

Вітамін С (*Vitaminum C*)



(5R)-5-[(1S)-1,2-Дигідроксиетил]-3,4-дигідроксифуран-2(5H)-он

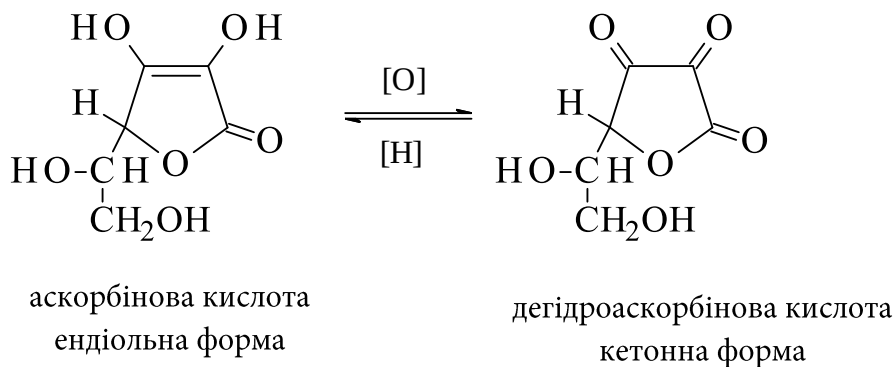
Кислота аскорбінова одержала свою назву у зв'язку з наявністю протицинготних властивостей (від німец. *scorbut* – цинга). Аскорбінова кислота досить широко представлена в природі, особливо в рослинному світі: у свіжих овочах, фруктах, шипшині, хвої, волоських горіхах. Хімічну структуру вітаміну С з'ясував Геворт лише 1933 р., і цього ж року Рейхштейн уперше здійснив її синтез з D-глюкози. У біологічному матеріалі трапляється в трьох формах – L-аскорбінова кислота (вільна); дегідроаскорбінова кислота (окиснена форма); аскорбіген (пов'язана форма).

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, кислого смаку, легко розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %), практично не розчинний у діетиловому етері, бензолі, хлороформі.

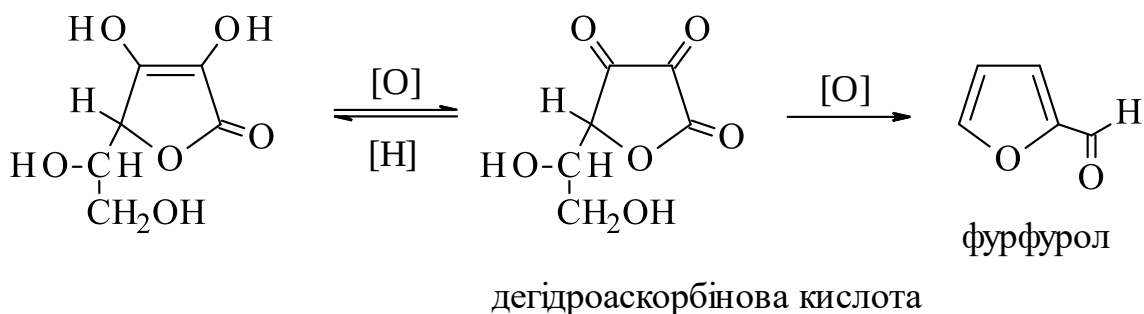
Кислота аскорбінова – оптично активна сполука, що виявляє відновлювальні та кислотні властивості (за рахунок наявності ендіольного угруповання). За механізмом дії вона належить до групи вітамінів-антиоксидантів. Відновна здатність аскорбінової кислоти є визначальною для її біологічної ролі в життєдіяльності організму. Вона може віддавати два атоми Гідрогену, окиснюючи із цим дегідроформу, яка може бути акцептором атомів Гідрогену, перетворюючись назад в енольну форму. Внаслідок оборотності цих процесів аскорбінова кислота може служити переносником водню у ферментативних

системах і, отже, брати участь в окисно-відновних процесах організму, за рахунок чого входить у систему антиоксидантного захисту організму від пошкоджувальної дії активних вільнорадикальних форм кисню. Кислота аскорбінова окиснюється у дві стадії:

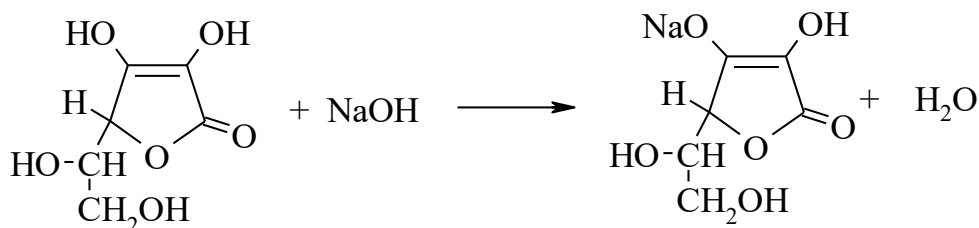
1. Оборотний процес окиснення до дегідроаскорбінової кислоти (кетонна форма).



2. Необоротний процес окиснення до фурфуролу.

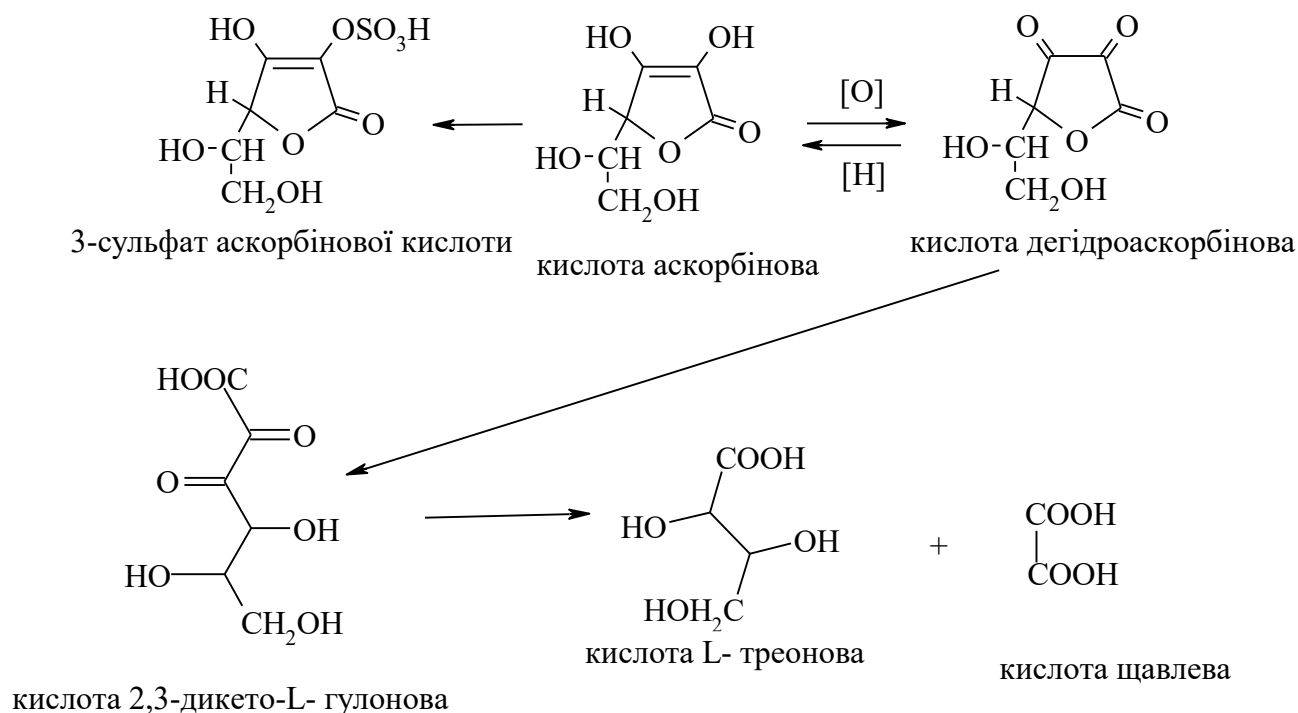


Кислотний характер аскорбінової кислоти зумовлений рухливістю водню гідроксильної групи в положенні C₄.



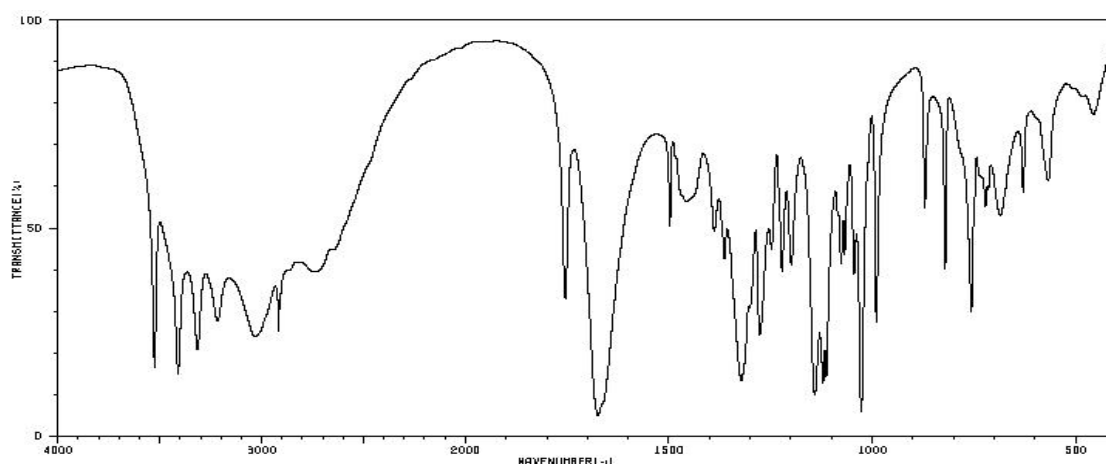
Метаболізм. Кислота аскорбінова швидко всмоктується, переважно у дванадцятипалій та тонкій кишках. Метаболізується шляхом окиснення та кон'югації. Продукт оборотного окиснення аскорбінової кислоти – кислота дегідроаскорбінова – проникає через клітинні мембрани без енергетичних витрат. Подальша біотрансформація супроводжується глибшою деструкцією молекули з розривом лактонного кільця та утворенням

кінцевих метаболітів – щавлевої (джерело оксалатних конкрементів у нирках) та L-треонової кислот, які виводяться нирками разом із 2,3-дикето-L-гулоною кислотою. Розподіляється між органами нерівномірно, її особливо багато в тканинах з інтенсивним обміном, наприклад, у залозах внутрішньої секреції, менше – у нирках, печінці, скелетному та серцевому м'язах.



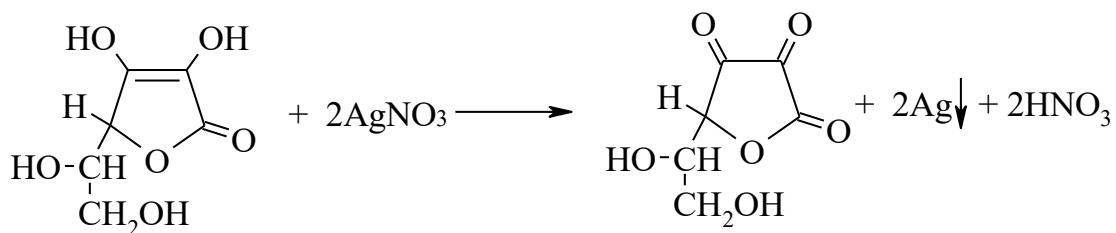
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектрофотометрія, УФ-спектрофотометрія:

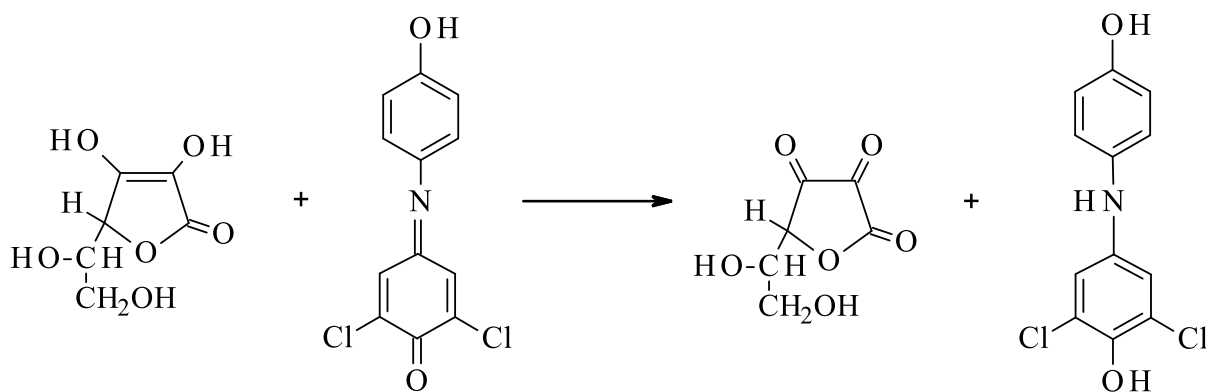


2. Визначення рН водного розчину: має бути від 2,1 до 2,6.

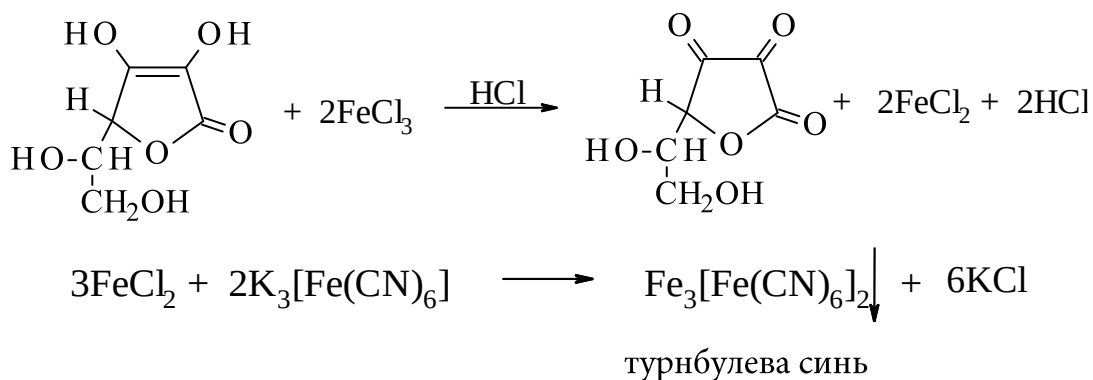
3. Реакція з розчином срібла нітрату в середовищі кислоти азотної – випадає темний осад металевого срібла.



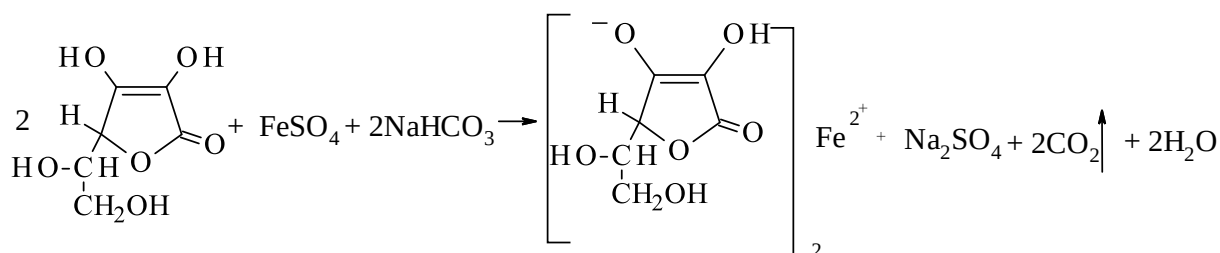
4. Реакція з розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу: за додавання до розчину кислоти аскорбінової по краплині розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу його синє забарвлення зникає:



5. Реакція утворення «турнбулевої сині». За взаємодії з розчином FeCl_3 аскорбінова кислота відновлює катіон заліза(III) до заліза(II), який визначають реакцією з розчином калію фериціаніду:



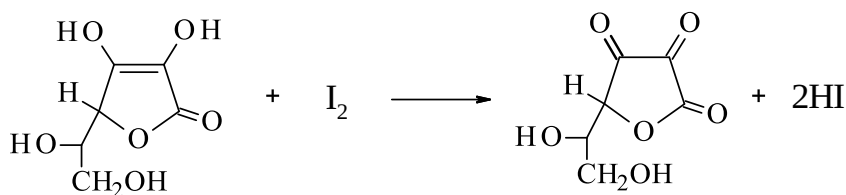
6. Реакція із заліза(II) сульфатом у присутності натрію гідрокарбонату: утворює заліза(II) аскорбінат, забарвлений у фіолетовий колір; за додавання сірчаної кислоти розведеної забарвлення зникає.



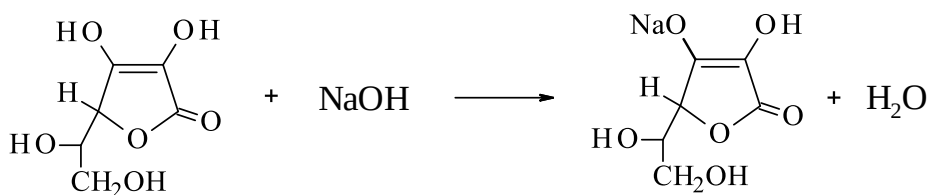
Чистота. Кислота щавлева є специфічною домішкою.

Кількісне визначення:

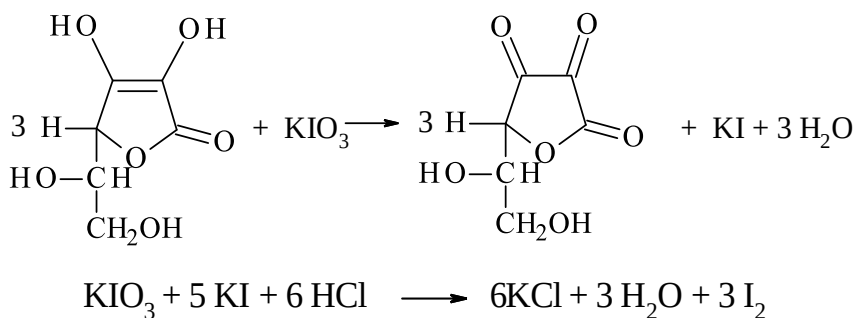
1. Йодометрія, пряме титрування в присутності сульфатної кислоти розведеної, індикатор – крохмаль; $s=1$.



2. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн; $s=1$.



3. Йодатометрія, пряме титрування в кислому середовищі в присутності калію йодиду, індикатор – крохмаль, $s=3$. У кінцевій точці титрування надлишок розчину калію йодату викликає синє забарвлення розчину.



Застосування. Аскорбінову кислоту застосовують у медицині для профілактики та лікування патологій, пов'язаних з її недостатністю в організмі, а також для активізації імунітету в період росту, у разі перевантаження, підвищеного ризику інфекційних захворювань. Кислота аскорбінова входить до складу полівітамінних препаратів.

Випускають у вигляді таблеток, драже, капсул, ін'єкційних розчинів. Для забезпечення фізіологічного значення рН ін'єкційні розчини готують з додаванням гідрокарбонату натрію.

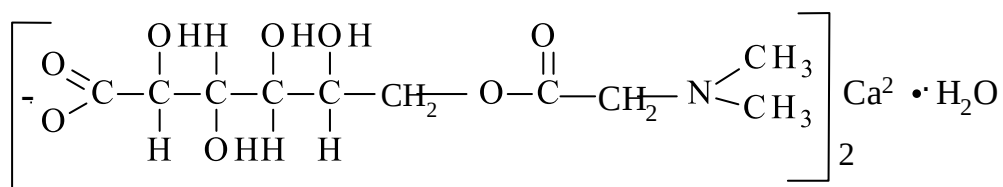
Зберігання. У щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці.

Лікарські взаємодії. Кислотні властивості аскорбінової кислоти призводять до посилення побічних явищ за вживання сульфаніламідів (кисла реакція сечі може викликати кристалурію).

Кислота аскорбінова хімічно не сумісна з деякими лікарськими речовинами (утворює суміші, що відволожуються, з гексаметилентетраміном, кальцію хлоридом, оксациліну натрієвою сіллю, заліза лактатом, кофеїн-бензоатом натрію, фітином, спазмолітином). Інактивується шляхом утворення осадів із димедролом, дибазолом, лево-міцетином.

Кальцію пангамат (Calcii pangamas)

Вітамін B₁₅ (Vitaminum B₁₅)



D-Глюконо-6-диметиламіноацетату кальцієва сіль

За хімічною структурою природний вітамін B₁₅ (пангамова кислота) становить собою естер D-глюконової та диметиламінооцтової кислоти. Кислота пангамова міститься в рисових висівках, пивних дріжджах, печінці рогатої худоби, ядрах абрикосових кісточок. Саме тому, що вона трапляється досить часто в насінні рослин, ця кислота й отримала таку назву (від грец. *pau* – всюди, *gami* – насіння). Молекула пангамової кислоти містить рухливі метильні групи, які за допомогою специфічних трансфераз можуть бути перенесені на різні біосубстрати. Це визначає роль пангамової кислоти як донора метильних груп для синтезу стероїдних гормонів, холіну, ацетилхоліну, метіоніну, катехоламінів. У медицині використовують кальцієву сіль пангамової кислоти.

Субстанція, крім кальцію пангамату, містить 25 % кальцію глюконату та 6 % кальцію хлориду.

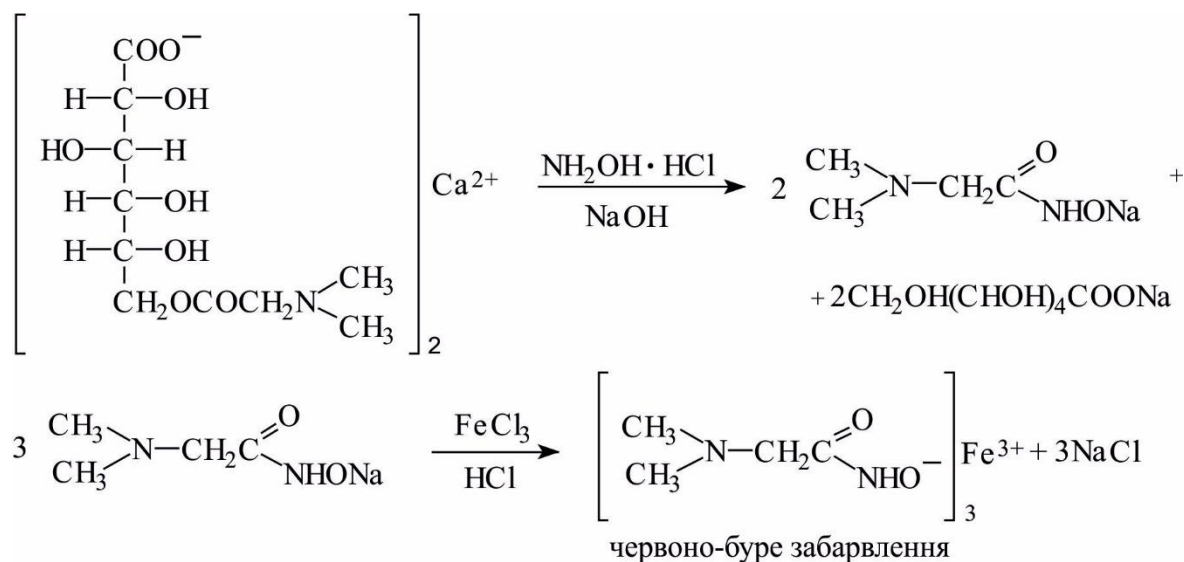
Властивості. Білий або білий із жовтуватим відтінком кристалічний порошок з характерним запахом. Гігроскопічний, легко розчинний у воді та практично не розчинний в органічних розчинниках. Стійкий у кислому середовищі та нестійкий у лужному. Випускають у таблетках.

Метаболізм. Біотрансформується переважно шляхом деметилювання.

Ідентифікація:

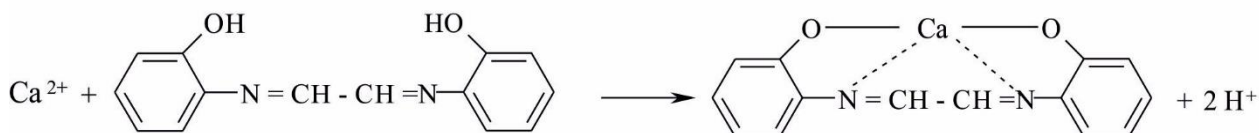
1. ІЧ-спектрофотометрія: визначають наявність характерних максимумів поглинання в ІЧ-спектрі речовини.

2. Реакція утворення забарвленого в червоно-бурий колір заліза(III) гідроксамату (естерна група):

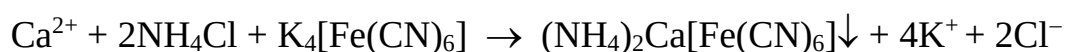


3. Субстанція дає реакції на кальцій:

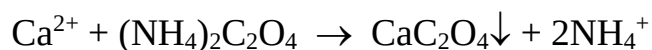
a) з розчином гліоксальгідроксіанілу в присутності натрію гідроксиду, натрію карбонату і хлороформу – за струшування хлороформний шар набуває червоного забарвлення:



b) з розчином калію фероціаніду в середовищі кислоти оцтової в присутності амонію хлориду – утворюється білий кристалічний осад:



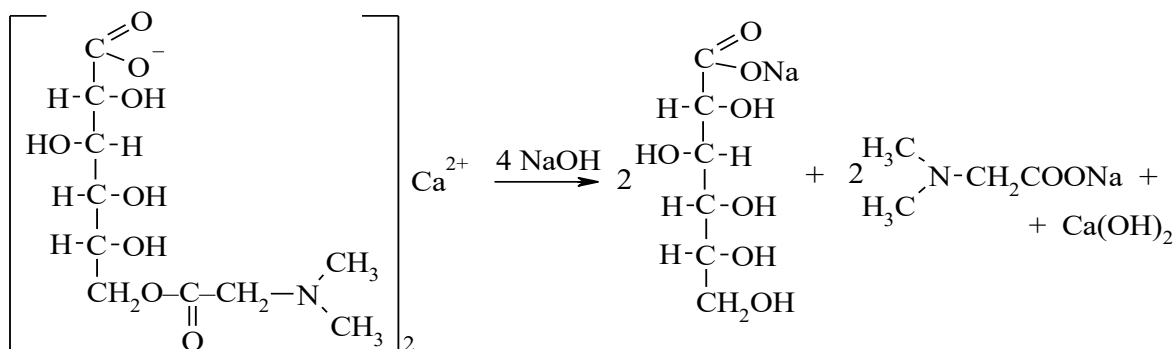
с) з розчином амонію оксалату утворюється білий осад, не розчинний у кислоті оцтовій розведений і розчині амоніаку, розчинний у розведених мінеральних кислотах:



d) сіль кальцію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його в оранжево-червоний колір.

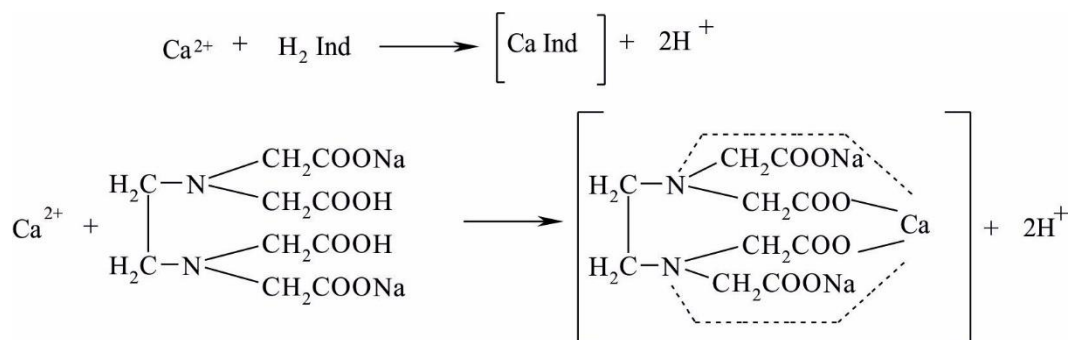
4. Субстанція дає з катіоном Fe^{3+} світло-зелене забарвлення.

5. За додавання до розчину кальцію пангамату гідроксиду натрію відчувається запах амінів.

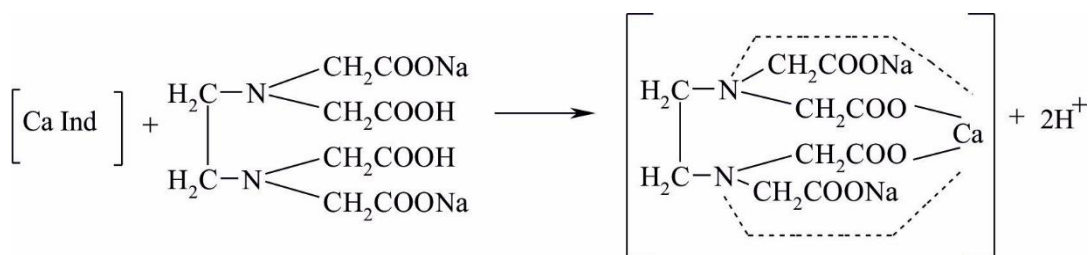


Кількісне визначення:

1. *Кальцій* – методом комплексометрії (5,8-7,4 %). Комплексометрія, пряме титрування розчином натрію едетату в присутності натрію гідроксиду, індикатор – кальконкарбонова кислота; s=1.



У кінцевій точці титрування:



2. *Нітроген* – методом ацидиметрії в неводному середовищі (3,6-4,2 %).
3. *Хлориди* – методом зворотної аргентометрії за Фольгардом (не більше 2,2 %);
4. *Сума карбоксильних груп* – методом іонообмінної хроматографії (11,0-15,0 %).

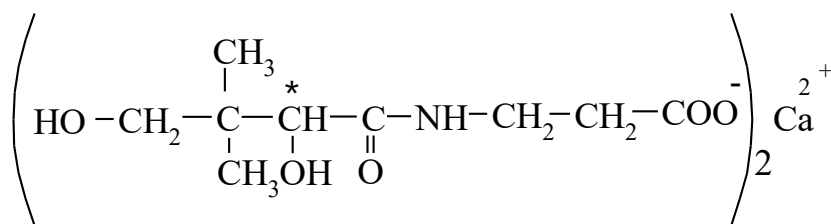
Застосування. Застосовують у лікуванні різних форм атеросклерозу, цирозу печінки, алкоголізму тощо. Кальцію пангамат сприятливо впливає на обмін речовин, підвищує засвоєння кисню тканинами. Здатність його нормалізувати ліпідний та вуглеводний обмін, посилювати окиснювальні процеси з одночасним поліпшенням низки хронічних і патологічних станів, позитивний вплив у разі кисневого голодування дозволяють визнати його одним із провідних засобів у профілактиці та лікуванні передчасного старіння.

Зберігання. Зберігають у добре закупорених контейнерах, у сухому місці, за температури не вище 18 °С.

Лікарські взаємодії. Не рекомендовано одночасне застосування з антибіотиками групи тетрацикліну, щоб уникнути інактивації шляхом комплексоутворення (хімічна несумісність).

Кальцію пантотенат (Calcii pantothenas)

Вітамін В₅ (Vitaminum В₅)



Кальцію біс[3-[[*(2R)*-2,4-дигідрокси-3,3-диметилбутаноїл]аміно]пропаноат]

У вигляді кальцієвої солі в медицині застосовують природну речовину – пантотенову кислоту (вітамін В₅, пантотен), яка свою назву отримала завдяки своїй універсальній поширеності в природі (від грец. *panthothen* – скрізь, всюди). Трапляється як у рослинах, так і в тканинах тварин, але найбагатші на неї дріжджі, печінка, яєчний жовток.

В організмі людини кислоту пантотенову синтезує в певній кількості кишкова мікрофлора, тому в здорової людини зазвичай не буває гіповітамінозу, пов'язаного з відсутністю вітаміну В₅.

Біологічне значення пантотенової кислоти визначається тим, що у вигляді коферменту А вона входить до складу багатьох ферментів, що є біокатализаторами процесів ацетилювання. Кофермент А відіграє велику роль в утворенні фосфоліпідів, бере участь у синтезі кортикостероїдів, обміні вуглеводів та жирів, знешкоджує деякі токсичні хімічні речовини шляхом їх ацетилювання.

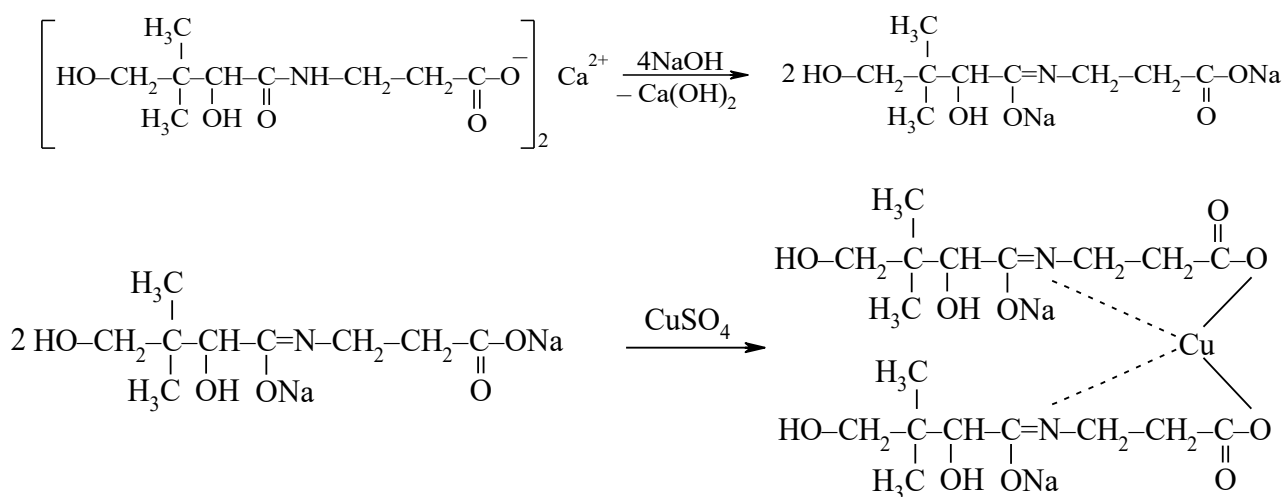
Властивості. Білий дрібнокристалічний порошок без запаху, легко розчинний у воді, дуже мало розчинний в органічних розчинниках. Оптично активний.

Хімічно не сумісний із тетрациклінами – інактивується шляхом комплексоутворення.

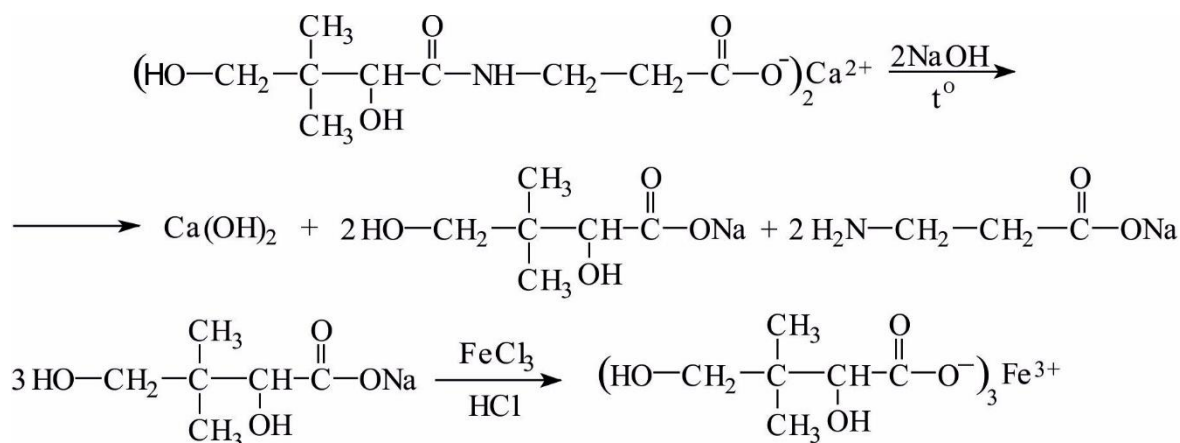
Метаболізм. Легко всмоктується з кишечника; розподіляється між органами нерівномірно: найбільша кількість пантотенової кислоти є в крові, менша – у печінці, надниркових залозах, нирках, ще менша – у міокарді та скелетних м'язах. У плазмі вона у вільному стані, а всередині клітин – у зв'язаному стані у вигляді коферменту А. З організму виводиться в незміненому вигляді.

Ідентифікація:

1. Залишок β-аланіну виявляють за утворенням комплексу синього кольору з розчином купруму(II) сульфатом у лужному середовищі:



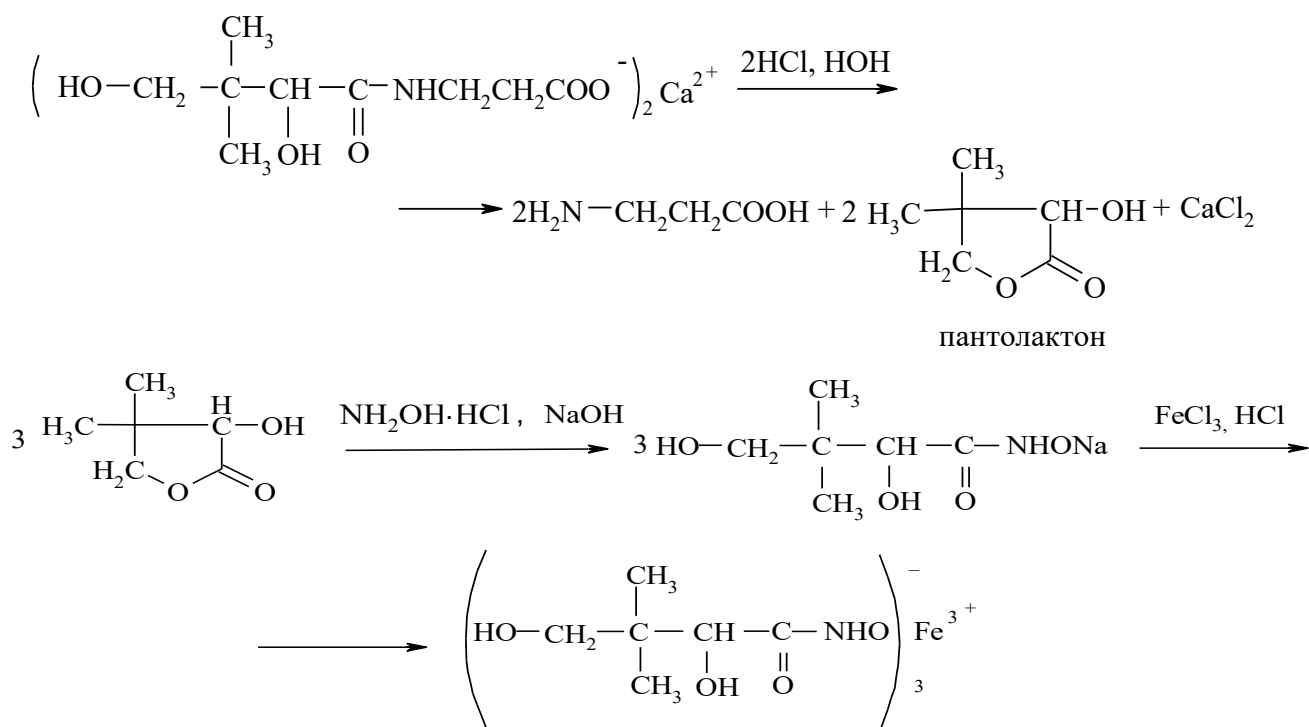
2. Залишок α,γ-діокси-β,β-диметилмасляної кислоти визначають після лужного гідролізу. Субстанцію кип'ятять з розчином натрію гідроксиду, після охолодження підкислюють кислотою хлористоводневою і додають розчин феруму(III) хлориду – утворюється жовте забарвлення:



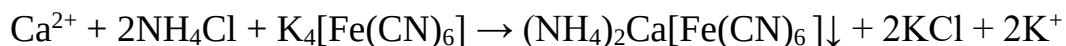
3. Для кальцію пантотенату якісною характеристикою є величина питомого обертання 5 % водного розчину:

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

4. Пантотенат-іон ідентифікують за утворенням забарвленого гідроксамату заліза. Після кислотного гідролізу утворюється γ -бутиролактон (пантолактон), який реагує з гідроксиламіном в лужному середовищі, а кислота гідроксамова, що виділилася, у нейтральному середовищі з заліза(III) хлоридом дає забарвлений гідроксамат заліза:



5. Катион кальцію визначають з розчином калію фероціаніду в середовищі кислоти оцтової в присутності амонію хлориду – утворюється білий кристалічний осад:



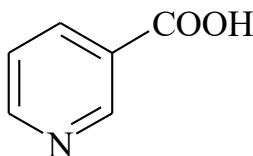
Застосування. Застосовують для лікування невралгії, екземи, алергії, поліневрити та інших станів, пов'язаних із порушенням обмінних процесів, а також у разі запальних процесів.

Зберігання. У сухому місці за кімнатної температури, у добре закупорених контейнерах.

Вітамін РР

РР-вітамінну активність мають кислота нікотинова (ніацин) та її амід. Кислоту нікотинову можна розглядати як провітамін, бо свою активність вона виявляє, перетворюючись на нікотинамід. Нікотинамід своєю чергою є складовою коферментів, що входять до складу нікотинамідних ферментів дегідрогеназ, які в організмі каталізують різні ланки обміну, насамперед окисно-відновні реакції. Вітамін РР міститься в багатьох рослинних та тваринних продуктах, зокрема в пісному м'ясі (телятина, індичка та курка). Можна знайти його в мигдалі, свинині, молочних продуктах, субпродуктах, соєвих бобах, горосі й бобах. Добавки у вигляді вітамінних препаратів можуть заповнити нестачу вітаміну РР, таким елементом може стати хром, що збільшує засвоєння вітаміну. На відміну від інших вітамінів, може синтезуватися в організмі людини з амінокислоти триптофану. Тому здорові люди зазвичай не страждають від авітамінозу, пов'язаного з нестачею цього вітаміну.

Кислота нікотинова (*Acidum nicotinicum*)



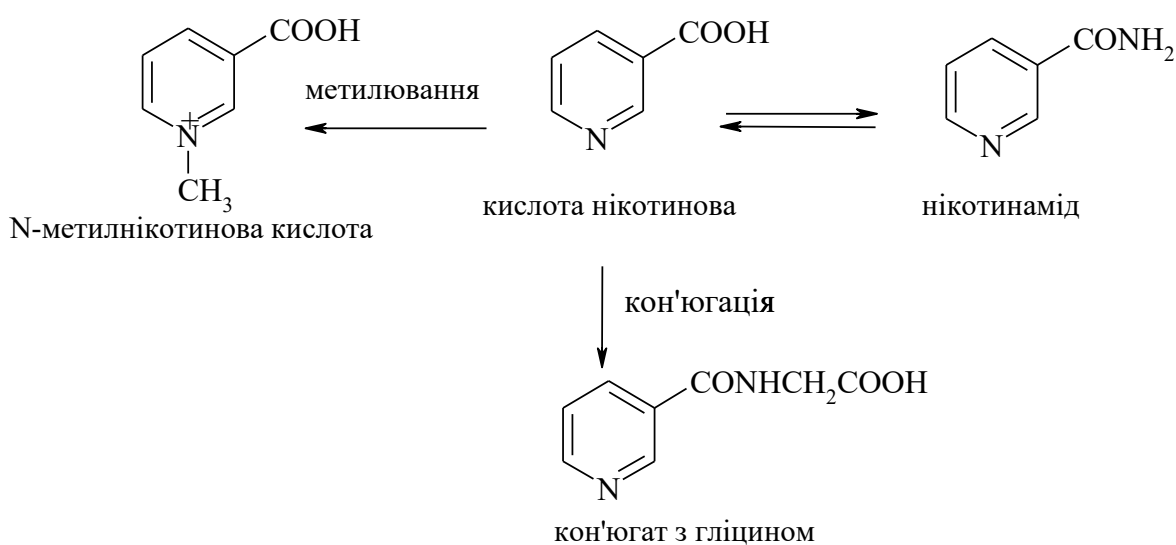
Піридин-3-карбонова кислота

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Розчинний у киплячій воді і киплячому етанолі (96 %), помірно розчинний у воді, практично не розчинний

у діетиловому етері. Кислота нікотинаова має амфотерні властивості й тому розчиняється в кислотах (за рахунок атома Нітрогену в піридиновому циклі) та в лугах (за рахунок карбоксильної групи).

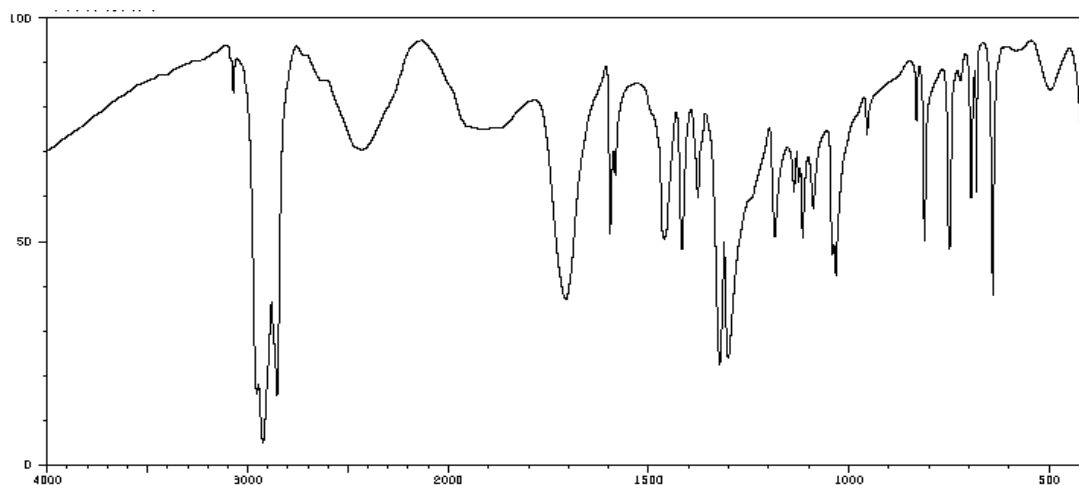
Хімічно не сумісна з глюкозою, еуфіліном, натрію саліцилатом, панкреатином унаслідок утворення суміші, що відволочується.

Метаболізм. Кислота нікотинаова всмоктується зі шлунково-кишкового тракту й майже рівномірно розподіляється по органах і тканинах. В організмі кислота нікотинаова і нікотинамід можуть взаємно перетворюватися один на одного. Виводиться нирками у вигляді N-метилнікотинаової кислоти та кон'югатів з гліцином.

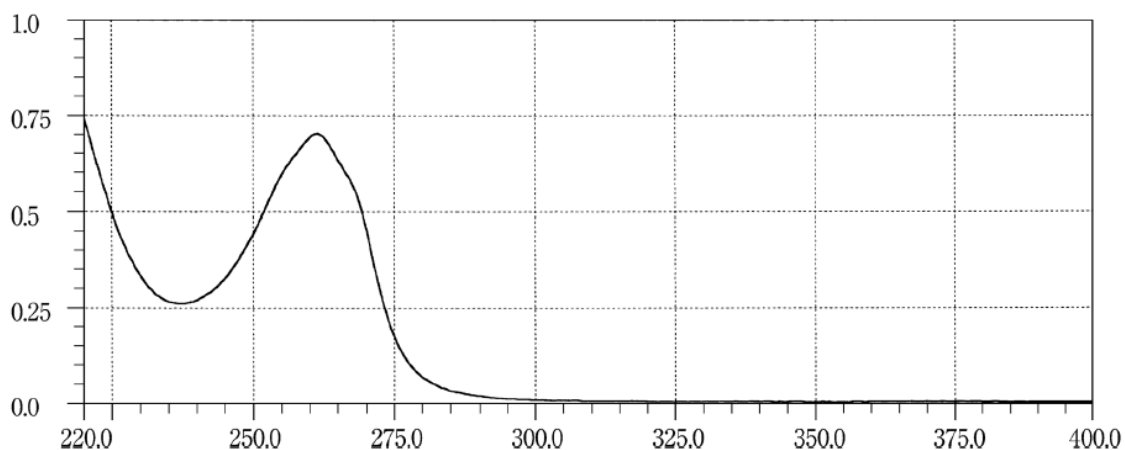


Ідентифікація:

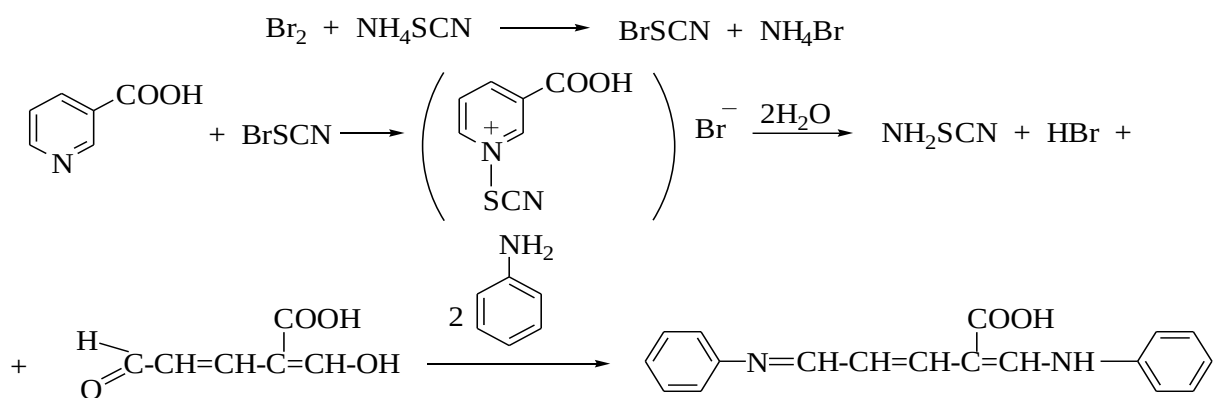
1. Визначають Тпл, ІЧ-спектрофотометрія:



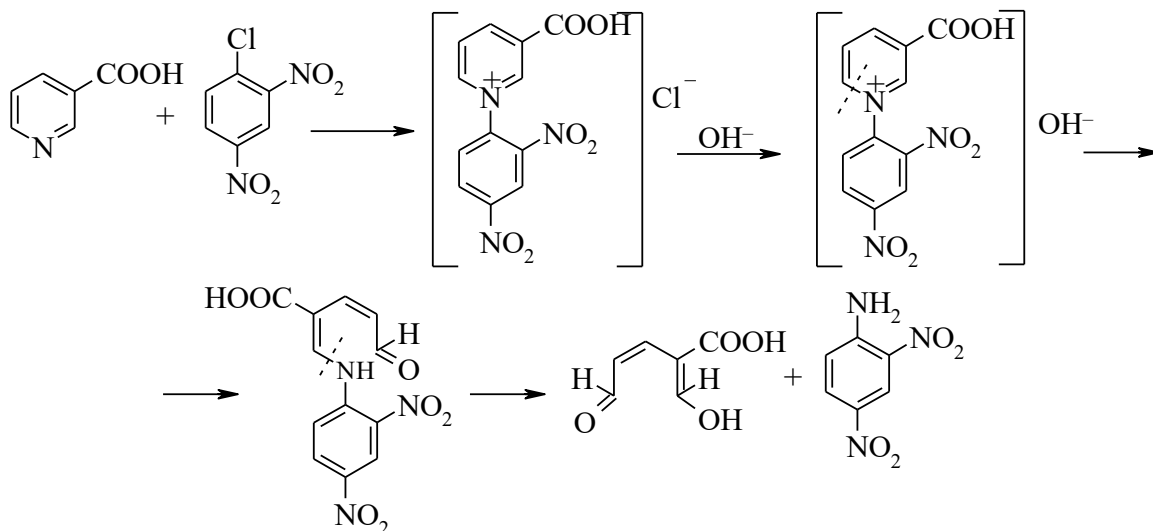
2. Визначення УФ-спектральних характеристик кислоти нікотинової:



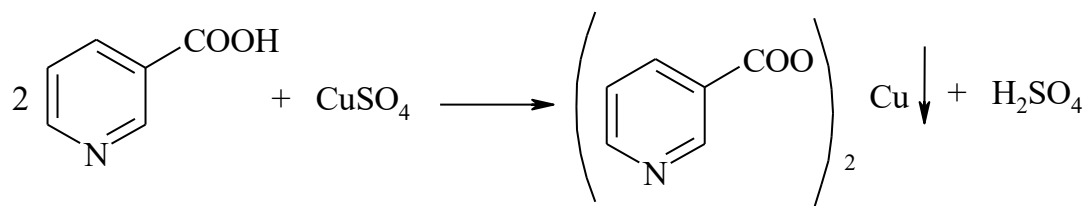
3. За взаємодії з розчином ціанброміду та подальшого додавання розчину аніліну з'являється жовте забарвлення.



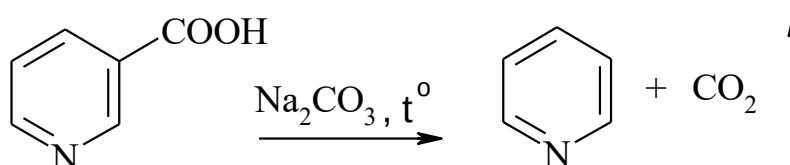
4. Реакція розщеплення піридинового циклу за взаємодії з 2,4-динітрохлорбензолом у лужному середовищі.



5. Утворення нікотинату міді синього кольору.



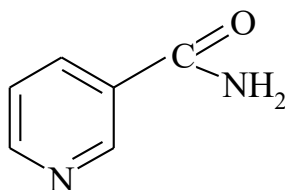
6. За нагрівання з безводним карбонатом натрію відчувається запах піридину.



Застосування. Застосовують як специфічний антипелагричний засіб; також кислота нікотинова чинить судинорозширювальну та гіпохолестеринемічну дію, тому її призначають у разі захворювань печінки, спазмів судин кінцівок, нирок, мозку, за наявності інфекційних захворювань. За вживання натщесерце викликає побічну дію – почервоніння обличчя, почуття припливу крові до голови.

Зберігання. У закупорених контейнерах, у захищеному від світла місці.

Нікотинамід (Nicotinamidum)



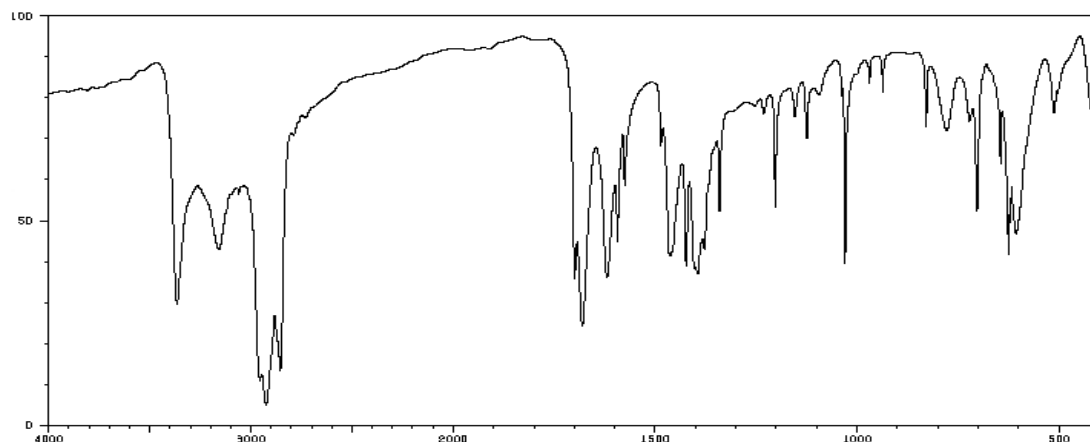
Піридин-3-карбоксамід (амід нікотинової кислоти)

Властивості. Білий дрібнокристалічний порошок зі слабким запахом, гіркуватого смаку. Легко розчинний у воді та етанолі (96 %), розчинний у гліцерині, дуже мало розчинний у діетиловому етері та хлороформі. Нікотинамід має основні властивості.

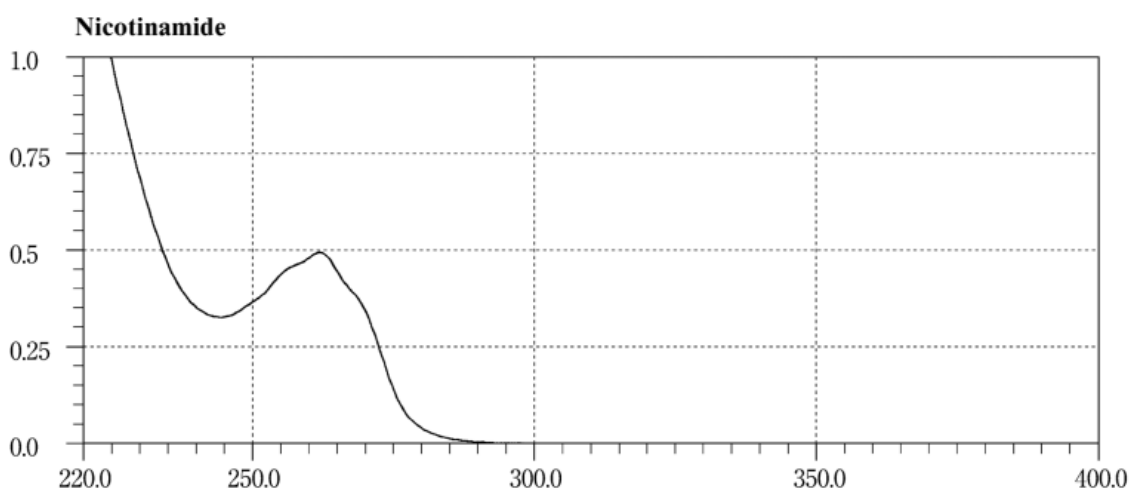
Метаболізм. Біотрансформація нікотинамідіду відбувається згідно зі схемою, яку наведено для кислоти нікотинової.

Ідентифікація:

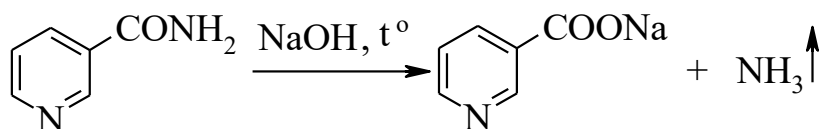
1. Визначають Тпл, ІЧ-спектрофотометрія:



2. Визначення УФ-спектральних характеристик нікотинаміду:

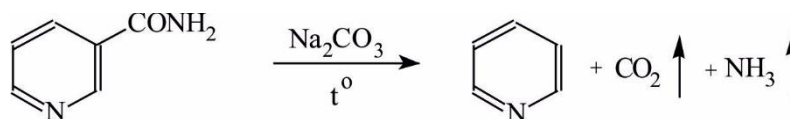


3. За кип'ятіння з розчином натрію гідроксиду виділяється аміак, що його виявляють за запахом:

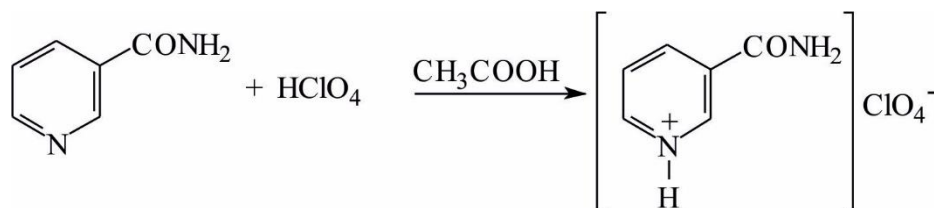


4. Реакція утворення основи Шиффа за взаємодії з ціанбромідним реактивом та аніліном (ДФУ).

5. Розкладання за нагрівання з кристалічним натрію карбонатом – відчувається запах піридину:



Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі в суміші оцтової кислоти безводної та оцтового ангідриду, індикатор – кристалічний фіолетовий; $s=1$.



Застосування. Має таку ж вітамінну дію, як і кислота нікотинова, проте не викликає розширення судин і не дає побічних реакцій організму.

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

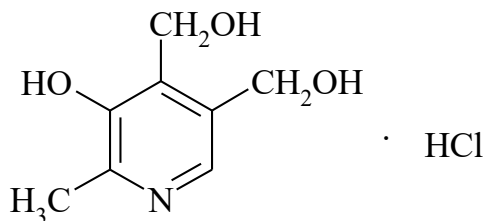
Вітаміни групи В₆

Вітаміни групи В₆ (оксиметилпіридинові вітаміни) – це три споріднені речовини: піридоксол (піридоксин), піридоксаль і піридоксамін. Вони є похідними піридину, близькі між собою за хімічною структурою і здатні в організмі взаємно перетворюватися один на одного. Вітамін В₆ надходить в організм з продуктами рослинного та тваринного походження, міститься в зернах злакових культур, картоплі, овочах, м'ясі, рибі, дріжджах, печінці великої рогатої худоби.

Біологічна роль піридоксिनних вітамінів у тому, що у складі коферментів вони є каталізаторами найважливіших процесів азотистого обміну. За участю вітаміну В₆ в організмі відбуваються різні перетворення амінокислот (реакції переамінування, декарбоксилювання, десульфування).

Фармакопейною субстанцією вітаміну В₆ є піридоксину гідрохлорид.

Піридоксину гідрохлорид (Pyridoxini hydrochloridum)



(5-Гідрокси-6-метилпіридин-3,4-дііл)диметанолу гідрохлорид
або 2-метил-3-гідрокси-4,5-ди-(гідроксиметил)-піридину гідрохлорид

Вітамін В₆ має три природні форми: піридоксин, піридоксаль і піридоксамін, які в організмі перетворюються на його активну форму – коензим піридоксаль-5-фосфат.

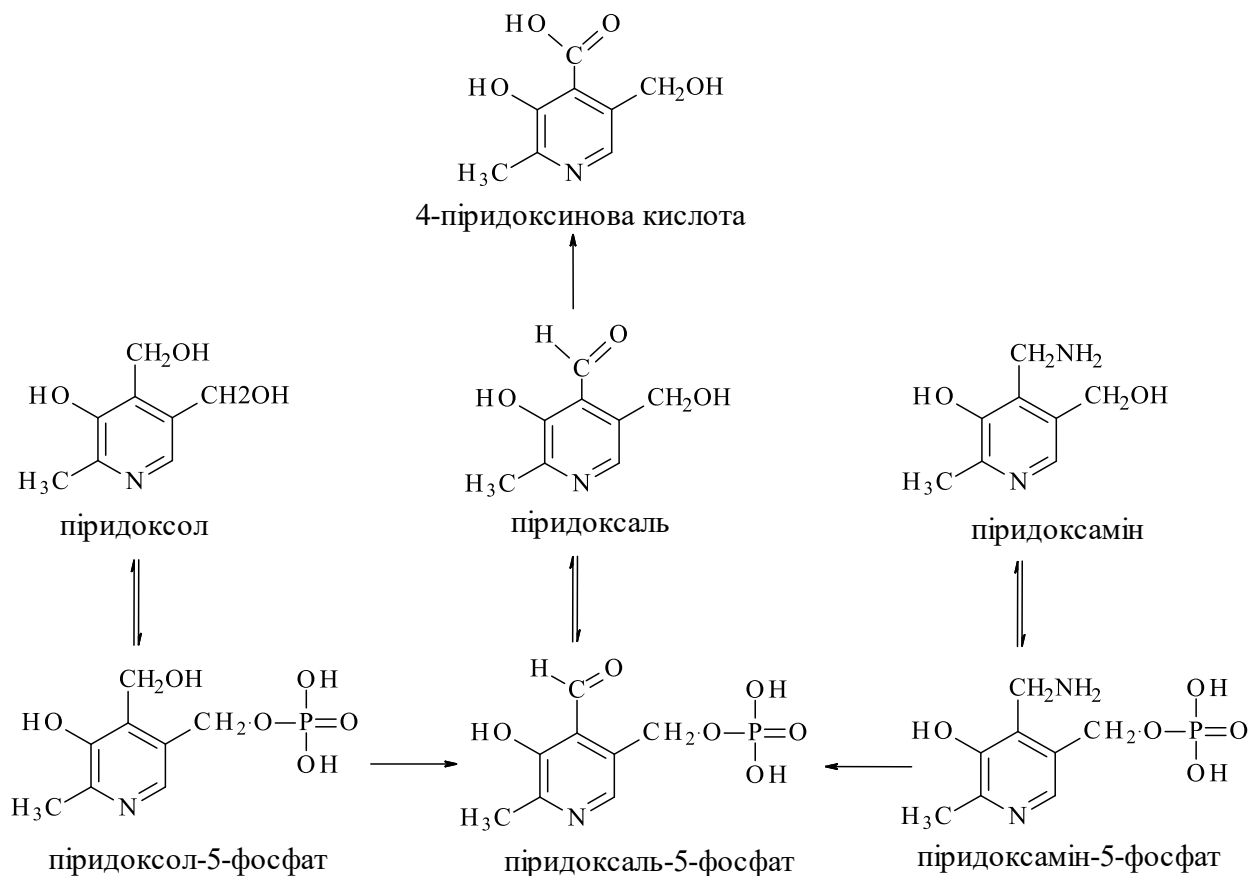
Властивості. Білий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркувато-кислого смаку. Легко розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %), практично не розчинний у діетиловому етері.

Піридоксину гідрохлорид не рекомендують уводити в одному шприці з ціанокобаламіном, щоб уникнути інактивації шляхом комплексоутворення (хімічна несумісність).

Метаболізм. Піридоксин, піридоксамін і піридоксаль швидко всмоктуються з їжі та пероральних препаратів клітинами слизової оболонки тонкого кишечника, тоді як їх фосфорильовані аналоги спочатку піддаються дефосфорилюванню, а потім всмоктуються. Після всмоктування піридоксамін і піридоксин піддаються дії піридоксалькінази з утворенням відповідних 5-фосфатів, що надалі перетворюються ферментом піридоксин (піри-доксамін)фосфат оксидазою на коензим піридоксаль-5-фосфат. Цей процес відбувається лише в гепатоцитах і меншою мірою в клітинах слизової оболонки тонкого кишечника.

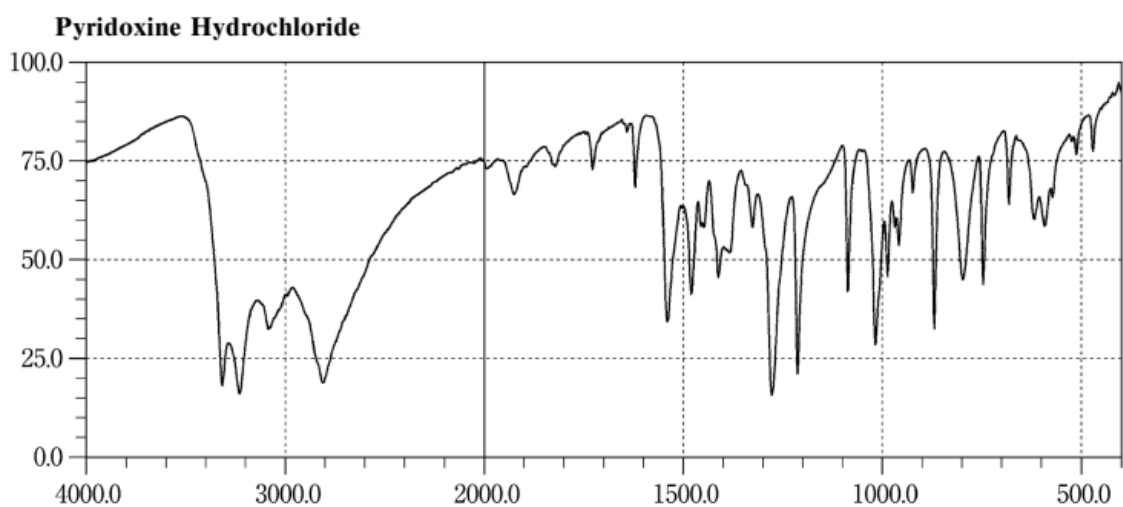
В організмі одночасно співіснують як фосфорильовані, так і нефосфорильовані похідні, проте коферментними функціями наділені тільки фосфорильовані форми, що забезпечують участь піридоксину в обміні речовин.

Піридоксин піддається інактивації в печінці, у результаті чого утворюється 4-піридоксинова кислота. Неактивна 4-піридоксинова кислота виводиться з сечею з періодом напіввиведення близько 15-20 днів.

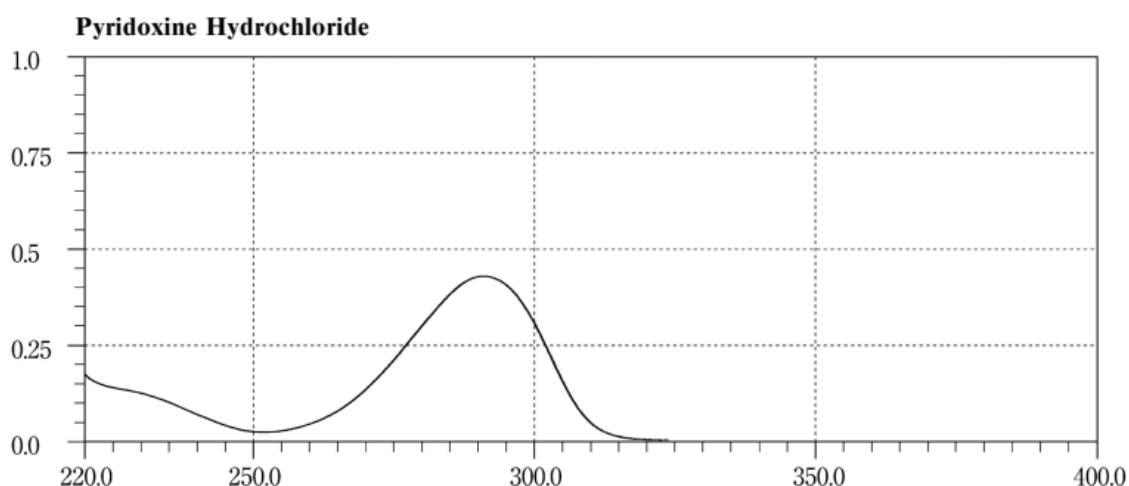


Ідентифікація:

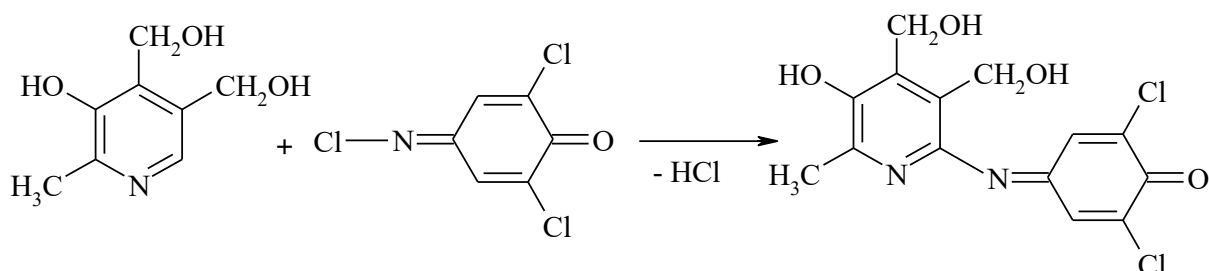
1. ІЧ-спектрофотометрія: відповідність спектру ФСЗ піридоксину гідрохлориду:



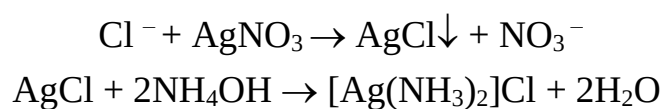
2. Визначення УФ-спектральних характеристик піридоксину гідрохлориду:



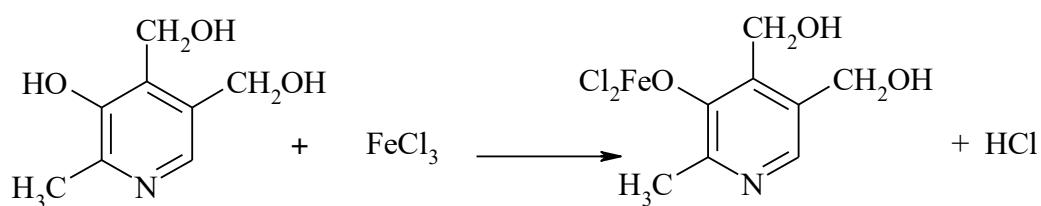
3. ТШХ: як проявник застосовують 2,6-дихлорхінонхлорімід (на хроматограмі спостерігають плями синього кольору).



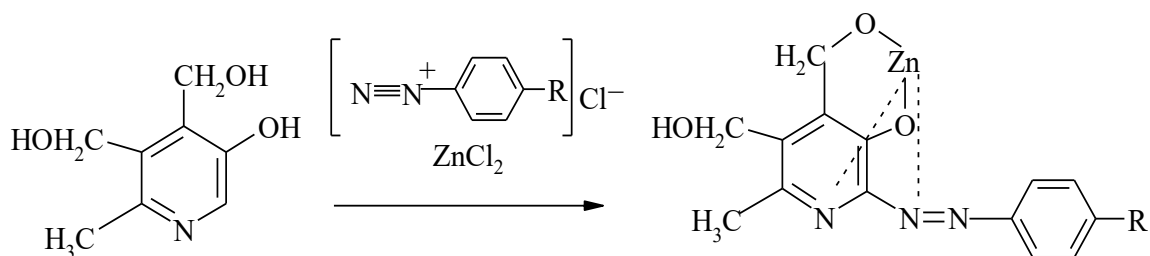
4. Реакція (а) на хлориди. За взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирний осад, розчинний у розчині аміаку:



5. За взаємодії з розчином заліза(III) хлориду утворюється червоне забарвлення, яке зникає за додавання сірчаної кислоти (реакція на фенольний гідроксил):

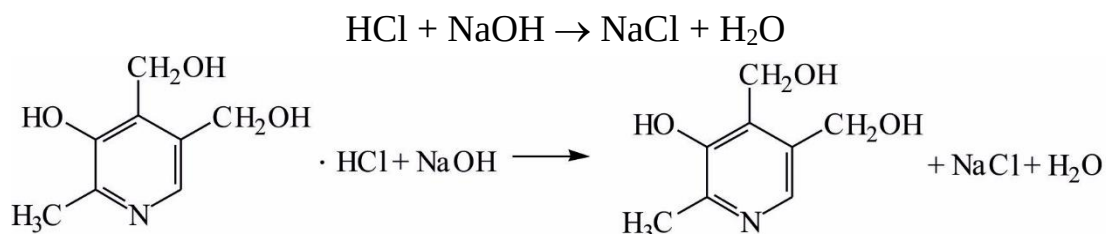


6. Піридоксин вступає в реакцію азосполучення із солями діазонію. Отримані азобарвники утворюють стабільні забарвлені комплекси із солями важких металів, наприклад, цинку:

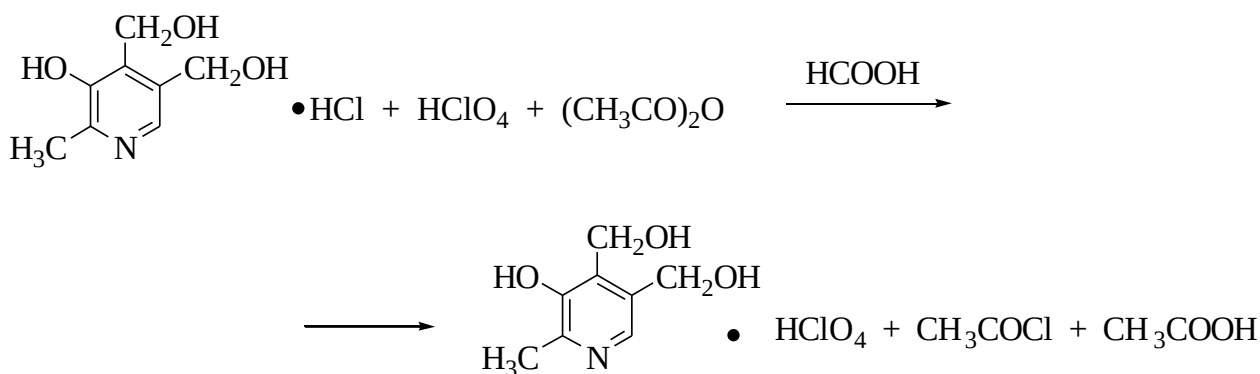


Кількісне визначення:

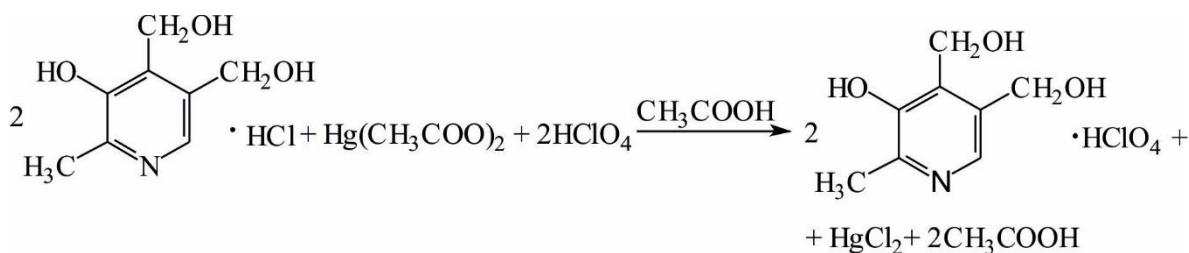
1. Алкаліметрія, пряме титрування в суміші етанолу та 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти потенціометрично (у розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування); $s=1$.



2. Ацидиметрія в неводному середовищі в суміші кислоти мурашиної та оцтового ангідриду потенціометрично; $s=1$. Паралельно виконують контрольний дослід.



3. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності ртуті(II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s=1$. Паралельно виконують контрольний дослід.

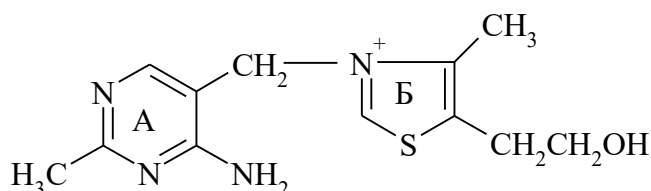


Застосування. Застосовують у лікуванні анемій, лейкопеній, гострих та хронічних гепатитів, пелагри, захворювань нервової системи.

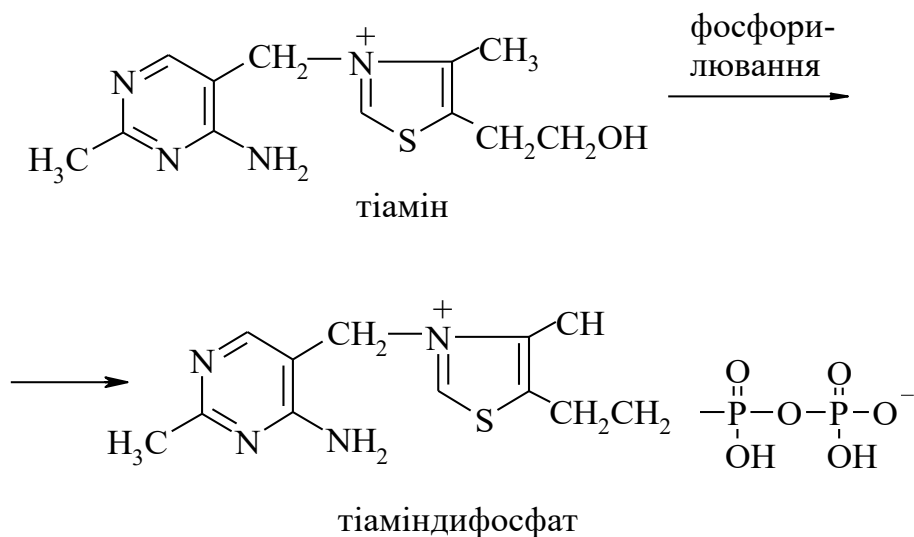
Зберігання. У сухому місці за кімнатної температури, у добре закупорених контейнерах.

Вітамін В₁ (тіамін)

За хімічною будовою тіамін належить до групи піримідино-тіазолових вітамінів. Молекула його складається з двох гетероциклів – піримідину (А) та тіазолу (Б), з'єднаних між собою метиленовою групою:

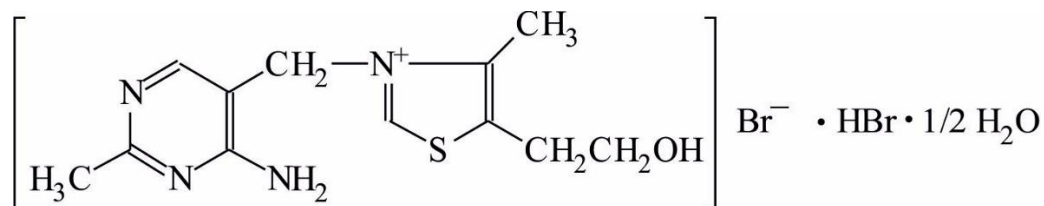


Біологічну дію тіамін виявляє переважно у вигляді фосфорнокислого естеру – тіаміндифосфату. Тіаміндифосфати утворюються у всіх тканинах організму. На рівні клітини активне фосфорилювання відбувається в мітохондріях та мікросомах.



У медицині застосовують тіаміну гідрохлорид та гідробромід.

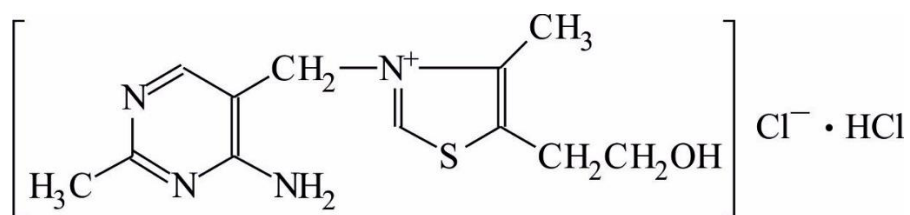
Тіаміну гідробромід (Thiamini hydrobromidum)



3-[(4-Аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксиетил)-
4-метилтіазолу бромід гідробромід

або 4-метил-5-β-гідроксиетил-N-(2'-метил-4'-амінопіримідил-5)-
метилтіазолію броміду гідробромід

Тіаміну гідрохлорид (Thiamini hydrochloridum)



3-[(4-Аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксиетил)-
4-метилтіазолію хлорид гідрохлорид

або 4-метил-5-β-гідроксиетил-N-(2'-метил-4'-амінопіримідил-5)-
метилтіазолію хлорид гідрохлорид

Основною ферментативною реакцією, у яких тіаміндифосфат бере участь як ко-фермент, є окиснювальне декарбоксилювання кислоти піровиноградної, яка є продуктом вуглеводного обміну, надає токсичну дію на нервові клітини, викликаючи поліневрит. Зміни в структурі молекули негативно впливають на фізіологічну дію вітаміну В₁. Так, наприклад, заміна аміногрупи в положенні 4 на гідроксильну або переміщення її в інше положення, введення замісників у піримідиновий цикл призводять до зменшення активності в десятки та сотні разів, а в деяких випадках – до повної втрати біологічної активності. Небайдуже для прояву вітамінної активності також і тіазольне кільце. У ряді випадків після заміни його на інші гетероциклічні системи утворюються

сполуки, які є антагоністами вітаміну В₁. Заміщення метильної групи на етильну в положенні 4 тiazолового ядра зменшує активність вітаміну вдвічі.

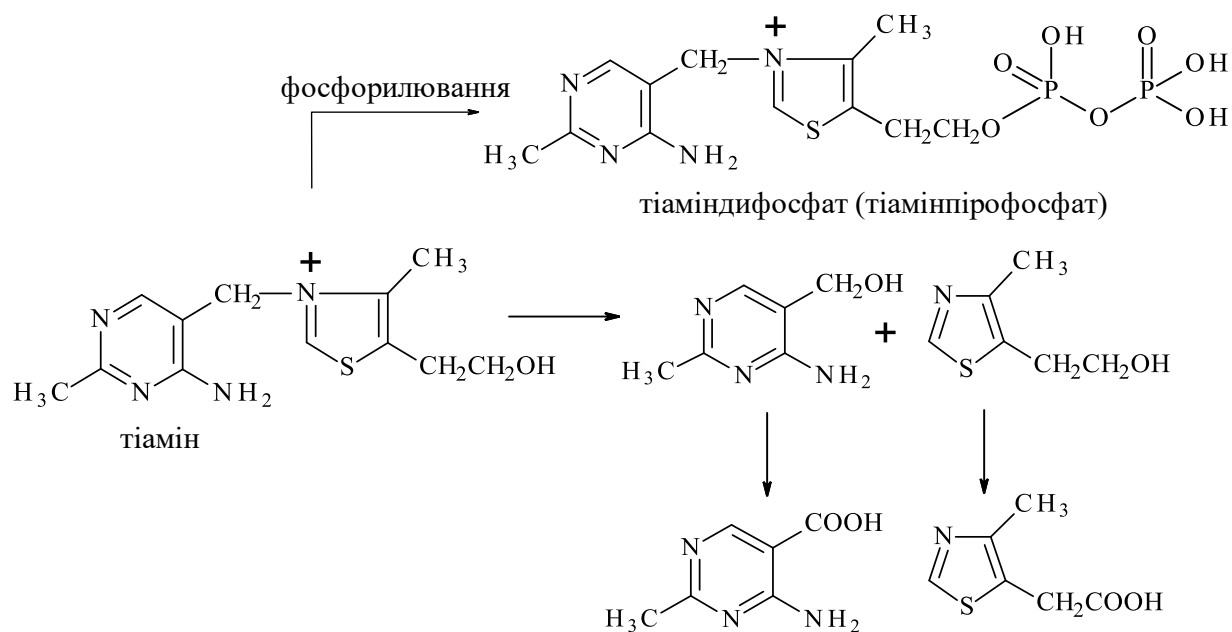
Властивості. Тіаміну гідрохлорид і тіаміну гідробромід становлять собою білі кристалічні порошки зі слабким характерним запахом. Легко розчинні у воді, мало розчинні в етанолі (96 %), практично не розчиняються в діетиловому етері, ацетоні.

Здебільшого хімічні перетворення тіаміну пов'язані з розщепленням тiazолового ядра та утворенням різних похідних ненасиченого тіолу. Тіамін є сіллю четвертинної основи, тому він не стійкий і руйнується у водному розчині під час нагрівання. У присутності луку четвертинна сіль тіаміну переходить у відкриту тіольну форму, а під дією кислоти може знову переходити в тіамін. Ще більш нестійкі в лужному середовищі естери тіаміну. Кінцевим продуктом розпаду в цьому випадку є ангідрид тіаміну, позбавлений біологічної активності.

Метаболізм. За перорального введення тіамін добре всмоктується по всій довжині тонкої кишки. Кишковий фермент фосфатаза гідролізує тіамін до вільної форми, яка потім всмоктується в тонкому кишечнику. Розподіляється майже рівномірно між різними органами і тканинами. Відносна перевага вмісту тіаміну в міокарді, скелетних м'язах, нервовій тканині та печінці пов'язана з підвищеним споживанням тіаміну цими структурами.

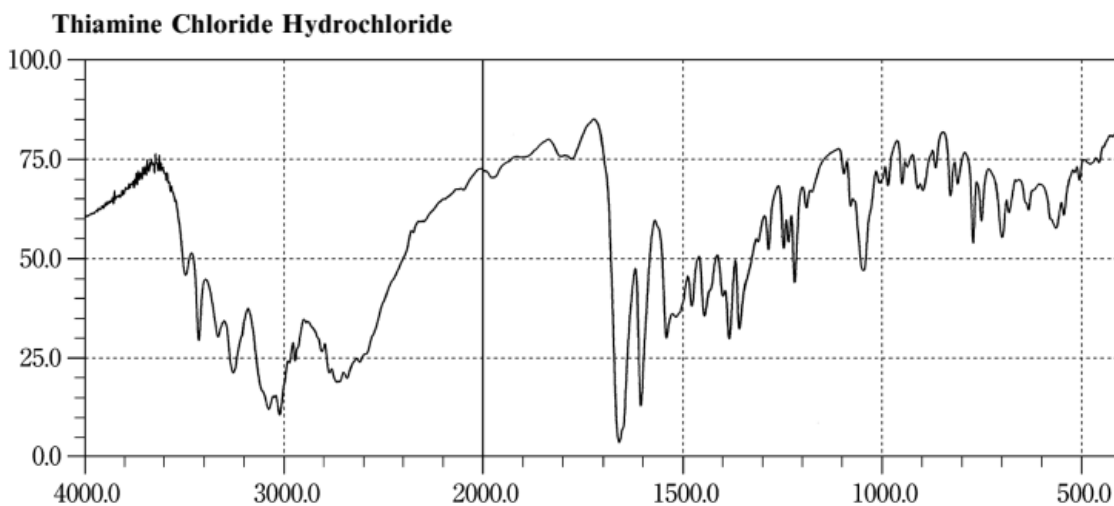
Основний шлях метаболізму тіаміну – фосфорилювання. В організмі людини тіамін існує переважно у формі тіаміндифосфату (тіамінпірофосфату), який є метаболічною формою тіаміну і слугує кофактором для різноманітних ферментів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, ліпідів та білків. Тіаміндифосфати утворюються в усіх тканинах організму. У крові вміст тіаміну порівняно низький, у плазмі виявляють переважно вільний тіамін, а в еритроцитах та лейкоцитах – його фосфорні естери. На рівні клітини активне фосфорилювання відбувається в мітохондріях, мікросомах та гіалоплазмі.

Надлишок тіаміну та деяких його метаболітів (2-метил-4-аміно-5-піримідинкарбонова кислота та 4-метилтiazол-5-оцтова кислота) виводиться з сечею. Період напіввиведення – від 14 до 18 днів.

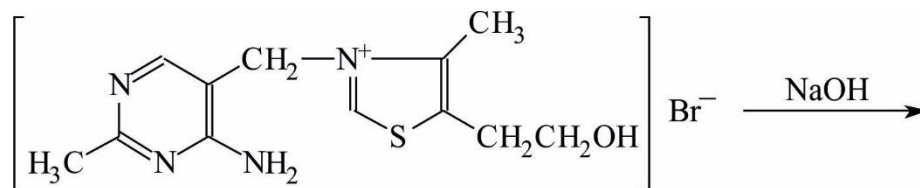


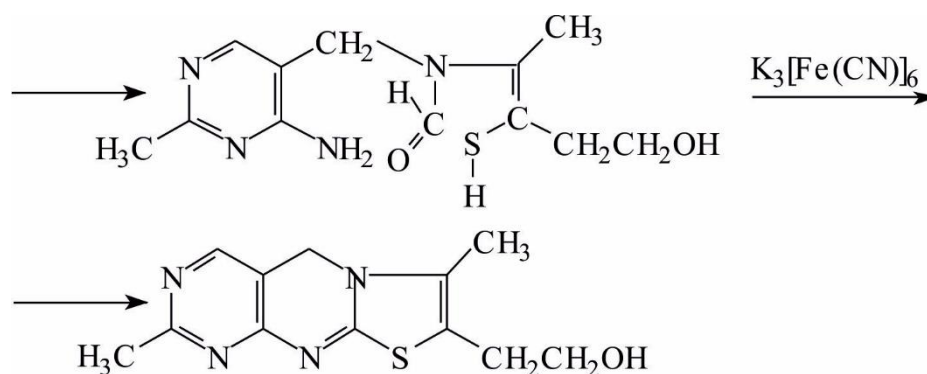
Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія:



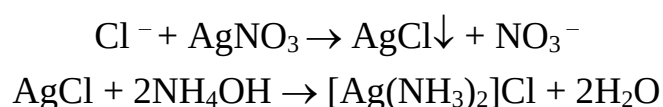
2. У лужному середовищі тіамін окиснюється феріціанідом калію з утворенням тіохрому. Тіохром з водних розчинів екстрагують ізоаміловим або бутиловим спиртом. Спиртовий шар дає блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:



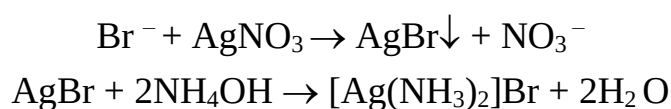


Реакцію окиснення повторюють у присутності натрію сульфіту та в більш лужному середовищі – флуоресценції не спостерігають (ДФУ).

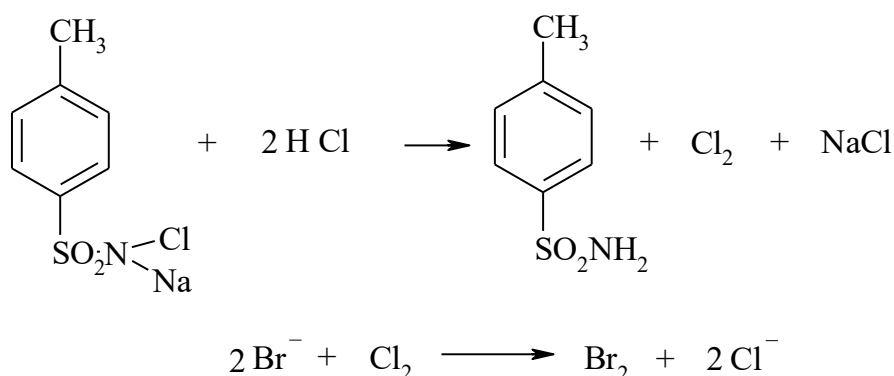
3. *Реакція (а) на хлориди* (для тіаміну хлориду). За взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється білий сирний осад, розчинний у розчині аміаку:



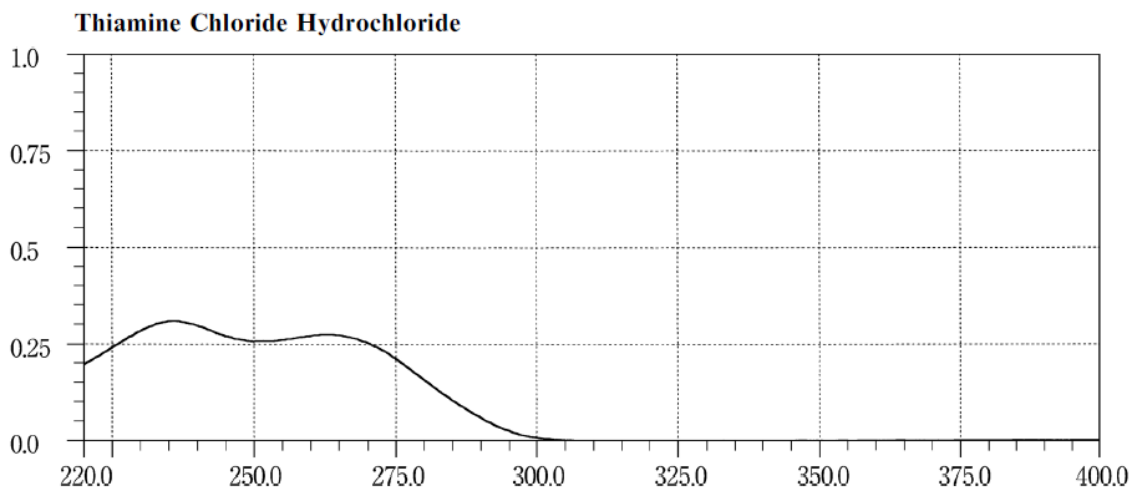
Реакція (а) на броміди (для тіаміну броміду). За взаємодії з розчином срібла нітрату в присутності азотної кислоти розведеної утворюється світло-жовтий сирний осад, повільно розчинний у розчині аміаку:



4. Реакція на бромід-іон з розчином хлораміну в кислому середовищі в присутності хлороформу. Хлороформний шар забарвлюється в жовтий колір.



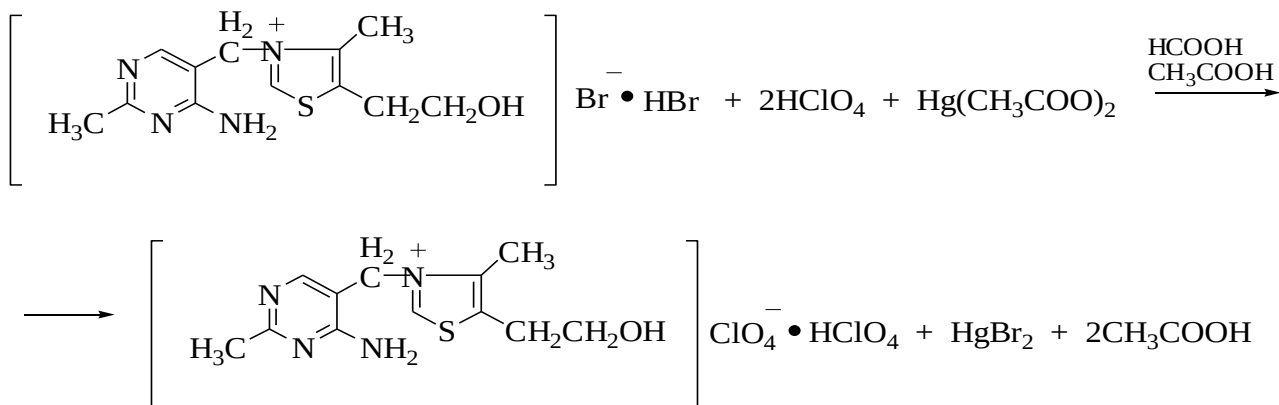
5. Визначення УФ-спектральних характеристик на прикладі тіаміну гідрохлориду:



Кількісне визначення.

Тіаміну гідробромід:

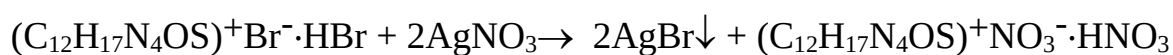
1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності ртуті(II) ацетату, титрують потенціометрично; $s=1/2$.



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

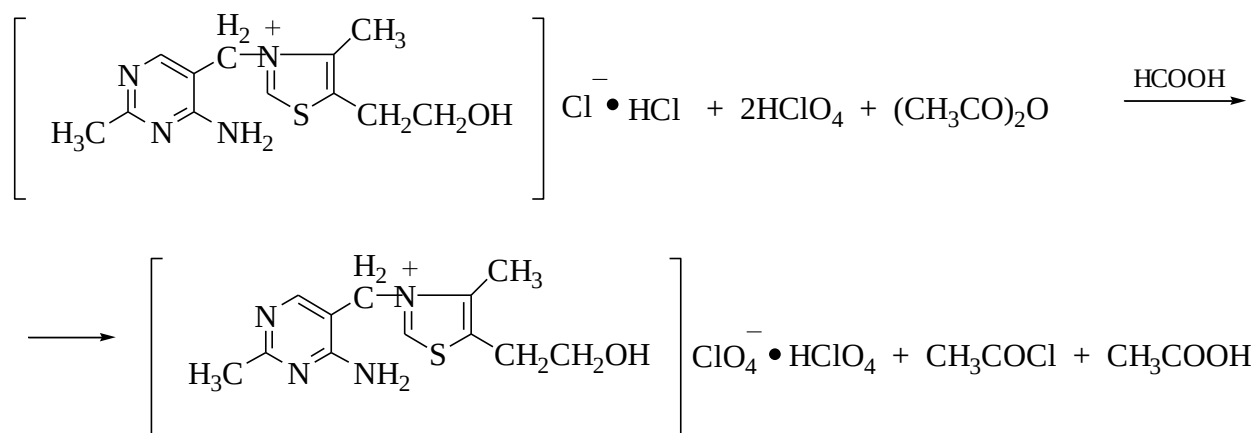
3. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій або фенолфталеїн, $s=1$.

4. Аргентометрія за методом Фаянса, індикатор – бромфеноловий синій, $s=1/2$.



Тіаміну гідрохлорид:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в суміші кислоти мурашиної та оцтового ангідриду потенціометрично, $s=1/2$.

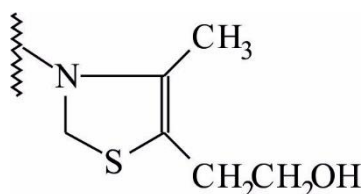


2. Алкаліметрія в суміші етанолу і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично. У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування, $s=1/2$.

Застосування. Застосовують у разі виразкових уражень шлунково-кишкового тракту, діабету та різних інших захворювань, особливо пов'язаних з порушенням функції нервової системи.

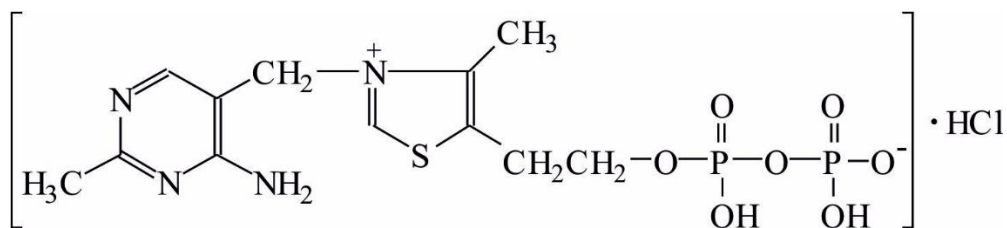
Не рекомендовано вводити в одному шприці з ціанокобаламіном, щоб уникнути інактивації шляхом комплексоутворення (хімічна несумісність).

Зберігання. Варто зауважити, що препарати тіаміну треба зберігати в герметичній тарі, що оберігає від дії світла, без контакту з металами, щоб уникнути відновлення тіаміну до дигідротіаміну:



У медицині також застосовують препарати фосфотіамін та кокарбоксилаза (естери тіаміну з фосфорними кислотами).

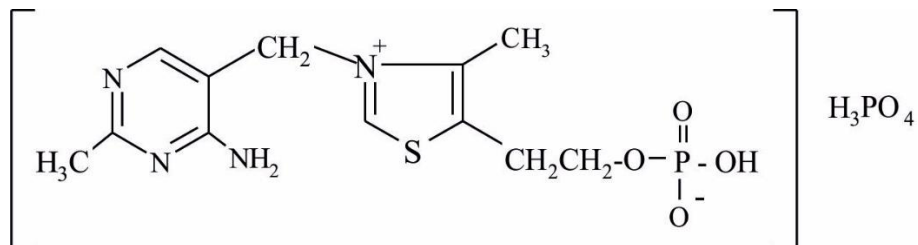
Кокарбоксилаза (Cocarbonylasum)



Дифосфорний естер 4-метил-5-β-гідроксиетил-
N-(2'-метил-4'-аміно-5'-метил-піримідил)-тіазолію гідрохлорид

Кокарбоксилаза регулює вуглеводний обмін в організмі. Призначають її в разі аритмії, недостатності коронарного кровообігу та інших серцево-судинних захворювань.

Фосфотіамін (Phosphothiaminum)

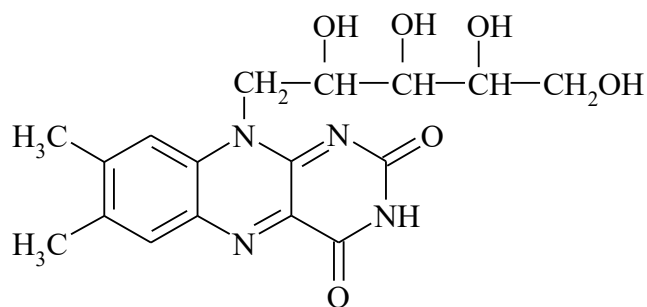


Монофосфорний естер 4-метил-5-β-гідроксиетил-
N-(2'-метил-4'-аміно-5'-метил-піримідил)-тіазолію фосфат

Застосовують як лікувальний засіб у разі невритів, поліневритів, приастенічних станів, як додатковий засіб у лікуванні хронічної недостатності кровообігу, хронічних гастритів та інших захворювань, якщо показано застосування тіаміну.

Вітамін В₂ Рибофлавін (Riboflavinum)

За хімічною структурою рибофлавін (вітамін В₂) є похідною трициклічної сполуки – ізоалоксазину та спирту рибітолу.



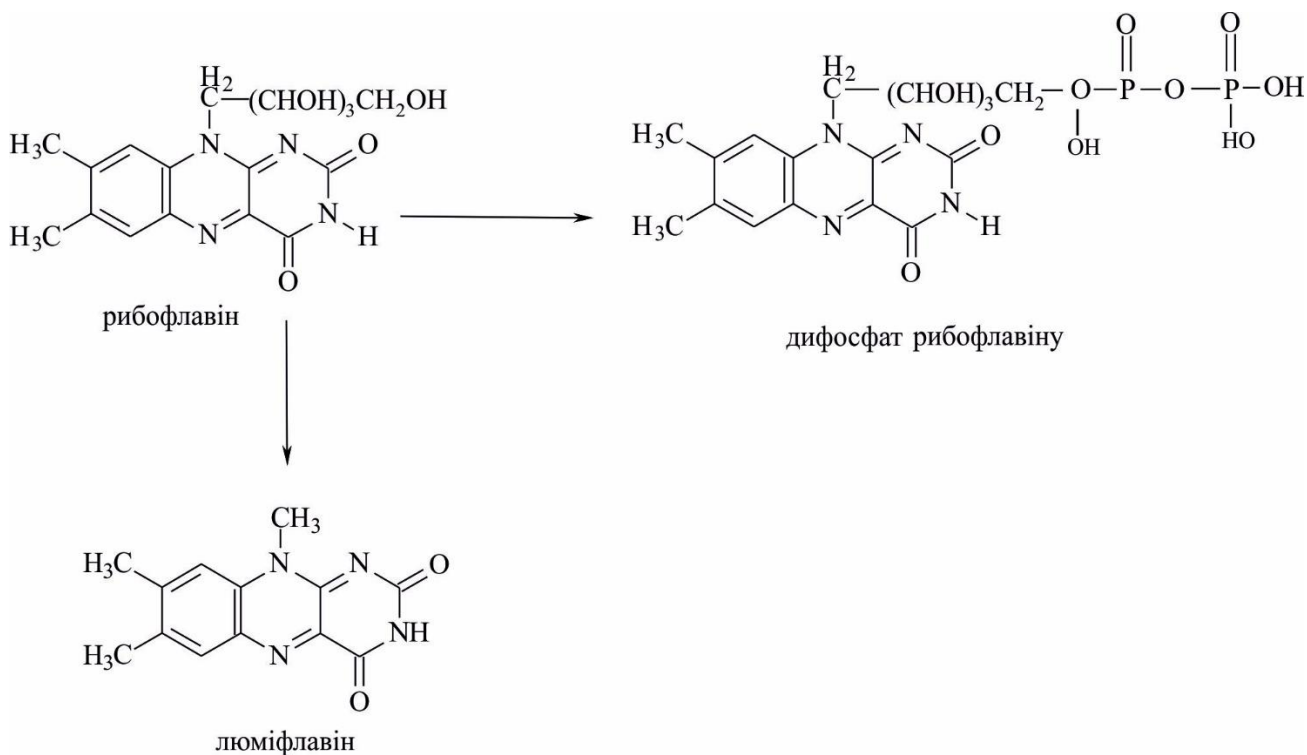
6,7-Диметил-9-(1-D-рибітил)-ізоалоксазин

Рибофлавін міститься в сироватці молока, у печінці, нирках, пекарських та пивних дріжджах; у злаках – пшоні, ячмені; в овочах – шпинаті та томаті. Свою біологічну дію рибофлавін здійснює у складі двох коферментів – флавін-мононуклеотиду (ФМН) та флавін-аденін-динуклеотиду (ФАД), які утворюються внаслідок взаємодії рибофлавіну з аденозинтрифосфорною кислотою і є біокаталізаторами окисно-відновних процесів. Вітамінна та коферментна активність рибофлавіну зумовлені окисно-відновними властивостями лабільного угруповання зі сполученими подвійними зв'язками в ізоалоксазиновому циклі та наявністю рибітильного ланцюжка. Навіть незначні зміни в структурі молекули рибофлавіну спричиняють зниження чи повне зникнення його активності. Так, видалення метильних груп з положень 6 і 7 або їх переміщення в положення 5 і 8 призводить до повної втрати біологічної активності молекули або появи антивітамінних властивостей. Для вияву вітамінної активності суттєве значення має також наявність вільної іміногрупи в положенні 3 піримідинового циклу. Метилування цієї іміногрупи призводить до повної втрати вітамінних властивостей, що, мабуть, пов'язане зі здатністю фосфорного естеру рибофлавіну утворювати фермент із протеїном тільки за імінною групою. Важливу роль відіграє також замісник у положенні 9. Відщеплення рибітильного ланцюжка або заміна на інший вуглеводний ланцюг призводить до інактивації препарату.

Властивості. Кристалічний порошок жовтого чи оранжево-жовтого кольору. Дуже мало розчинний у воді, розчинність покращується в присутності натрію хлориду, практично не розчинний в етанолі (96 %) та діетиловому етері. Розчини розкладаються під впливом світла, особливо в присутності гідроксидів лужних металів. Розчинною формою є рибофлавін мононуклеотид (ампули 1 %).

Хімічно не сумісний з вітаміном В₁, ціанокобаламіном В₁₂ (інактивація тіаміну шляхом окиснення та ціанокобаламіну – шляхом комплексоутворення).

Метаболізм. Більша частина рибофлавіну піддається фосфорилуванню з утворенням дифосфату рибофлавіну в стінках кишківника, клітинах печінки та крові. Крім того, у невеликих кількостях рибофлавін присутній в організмі у вигляді люміфлавіну – неактивного метаболіту, а також у вільному вигляді.

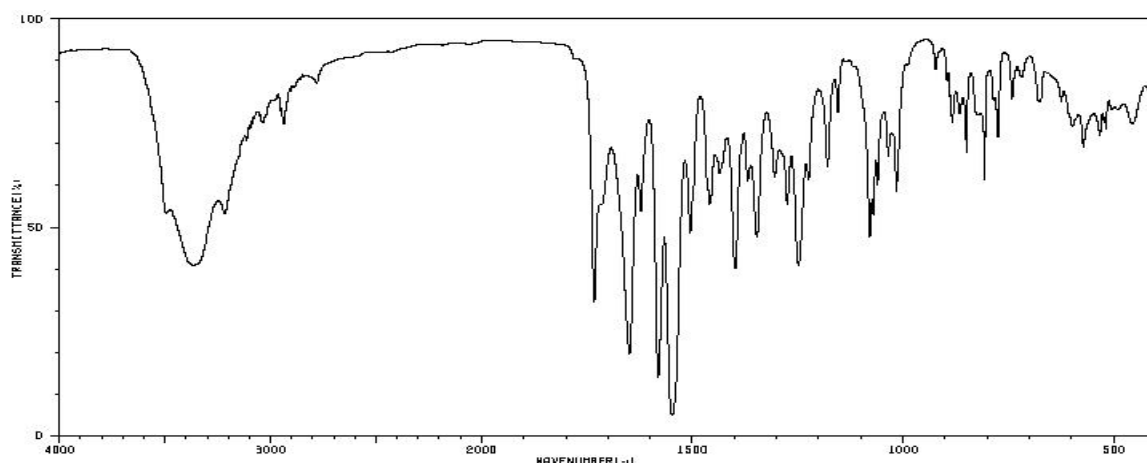


Ідентифікація:

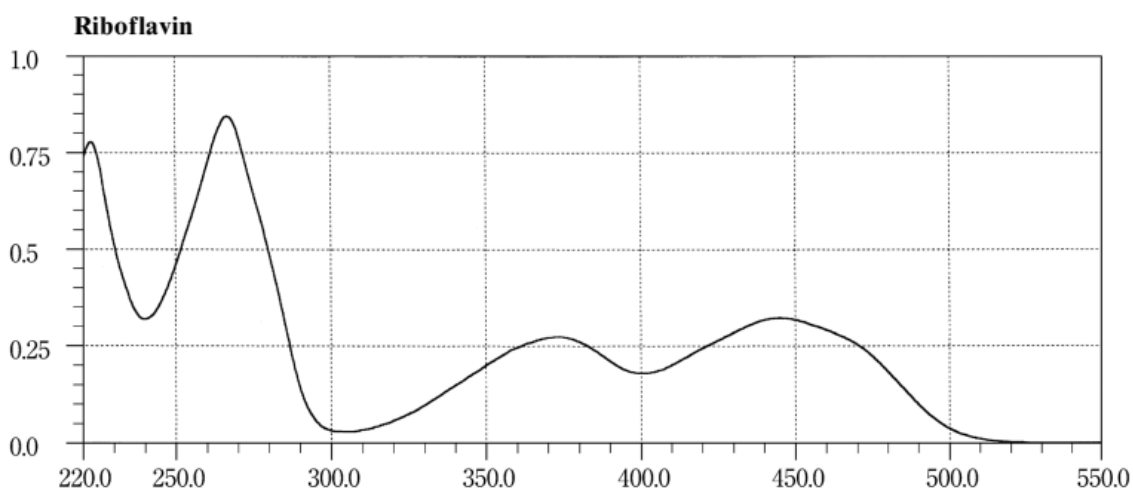
1. Визначають питоме обертання 0,5 % розчину в 0,05 М розчині натрію гідроксиду (–115° до –135°).

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \times 100}{l \times c}$$

2. ІЧ-спектроскопія: відповідність спектру ФСЗ рибофлавіну:

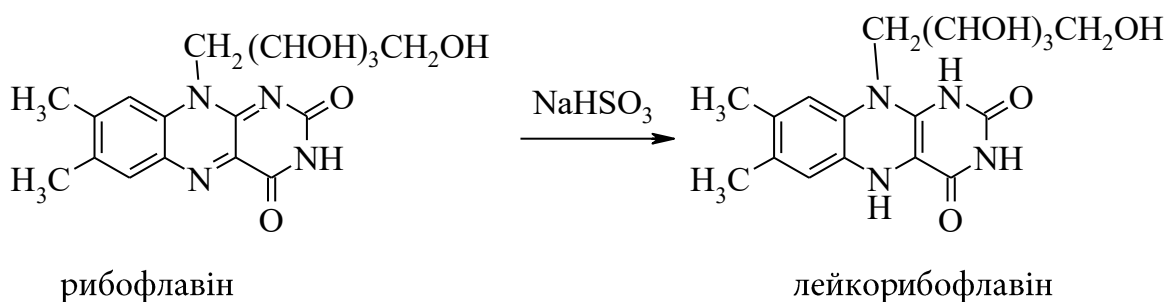


3. Визначення УФ-спектральних характеристик рибофлавіну:



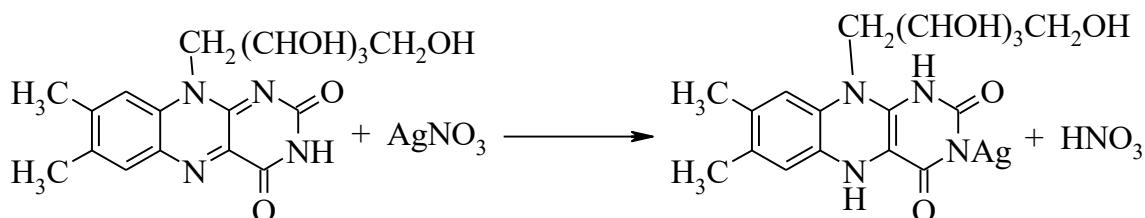
4. ТШХ.

5. Розчин субстанції у світлі, що проходить, має бліде зеленувато-жовте забарвлення, у відбитому світлі розчин виявляє інтенсивну жовтувато-зелену флюоресценцію, яка зникає за додавання мінеральних кислот або гідроксидів лужних металів. Після додавання натрію гідросульфіту зникає і флюоресценція, і забарвлення розчину.



6. Після додавання до рибофлавіну концентрованої сірчаної кислоти з'являється червоне забарвлення, яке переходить у жовте від додавання води.

7. За рахунок наявності імідної групи рибофлавін взаємодіє з розчином срібла нітрату – з'являється оранжево-червоне забарвлення.



Кількісне визначення:

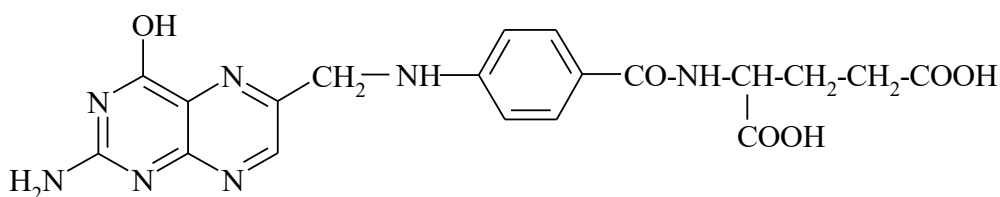
1. Спектрофотометрія (ДФУ).
2. Фотоколориметрія.
3. Алкаліметрія за замісником після взаємодії з розчином срібла нітрату, $s=1$.

Застосування. Застосовують у разі авітамінозів, захворювань органів зору, дерматитів, променевої хвороби, стоматиту.

Зберігання. У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці. Під дією світла та лужного середовища відбуваються зміни в хімічній структурі речовини з утворенням домішки люміфлавіну.

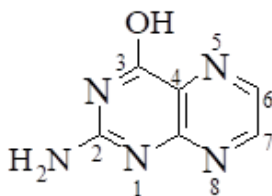
Вітамін В₉

Кислота фолієва (Acidum folicum)



(2S)-2-[[4-[[[(2-Аміно-4-гідроксиптеридин-6-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно]-пентандіонова кислота

За хімічною будовою фолієва кислота належить до похідних птерину (2-аміно-4-гідроксиптеридин):



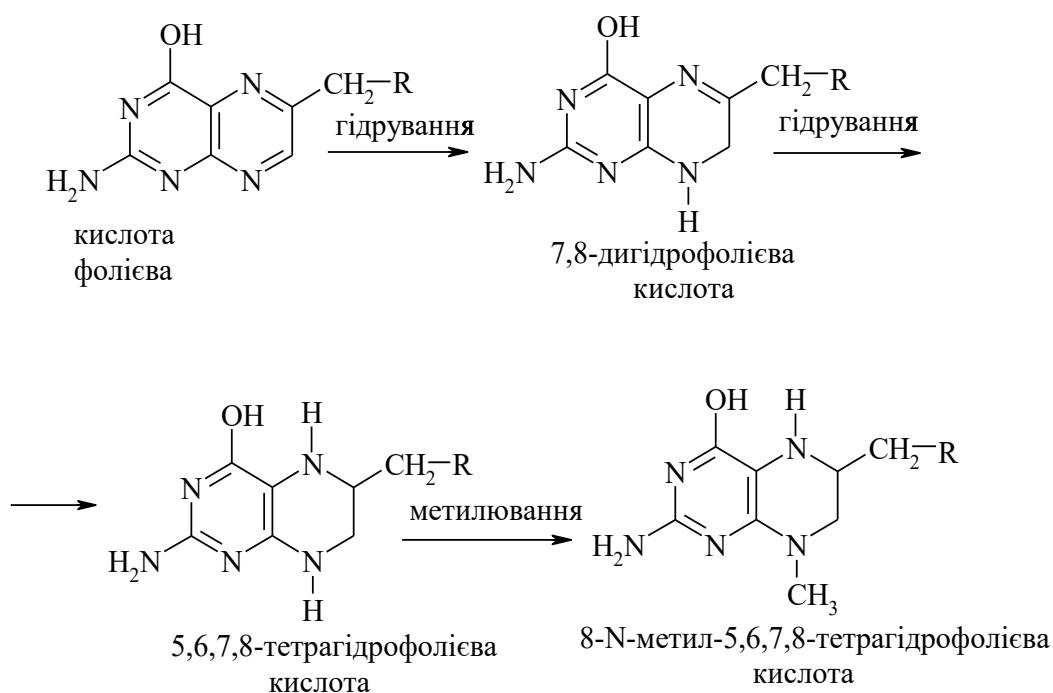
У структурі молекули фолієвої кислоти можна виокремити три фрагменти: 2-аміно-4-гідроксиптеридин (птерин), *p*-амінобензойну кислоту і пов'язаний з нею залишок глютамінової кислоти.

Біологічне значення кислоти фолієвої визначається її активним метаболітом тетрагідрофолієвою кислотою, яка бере участь в обміні амінокислот, білків, у синтезі пуринів та піримідинів, процесах кровотворення.

Наразі вивчено та синтезовано велику кількість аналогів кислоти фолієвої. Вивчення їх дозволило зробити висновок, що для наявності специфічної вітамінної дії обов'язково повинен бути збережений 2-аміно-4-гідроксиптеридиновий цикл. Будь-які зміни в цьому фрагменті призводять до утворення речовин, що мають антивітамінну активність.

Властивості. Кислота фолієва є жовтим або жовто-оранжевим кристалічним порошком без запаху і смаку. На світлі розкладається, гігроскопічний. Практично не розчинний у воді, 96 % етанолі, ацетоні, бензолі, діетиловому етері, хлороформі, мало розчинний у розведєній хлористоводневій кислоті, легко розчинний у розчинах лугів. Кислота фолієва є амфотерною сполукою: основні властивості зумовлені ядром птеридину, кислі – карбоксильними групами та фенольним гідроксилом.

Метаболізм. Кислота фолієва в організмі людини утворює низку біологічно активних похідних. Зокрема, під впливом ферменту редуктази вона відновлюється спочатку до дигідрофолієвої кислоти, а потім до кислоти тетрагідрофолієвої (ТГФК), яка є її активною формою. Надалі кислота тетрагідрофолієва піддається метилюванню.



Ідентифікація:

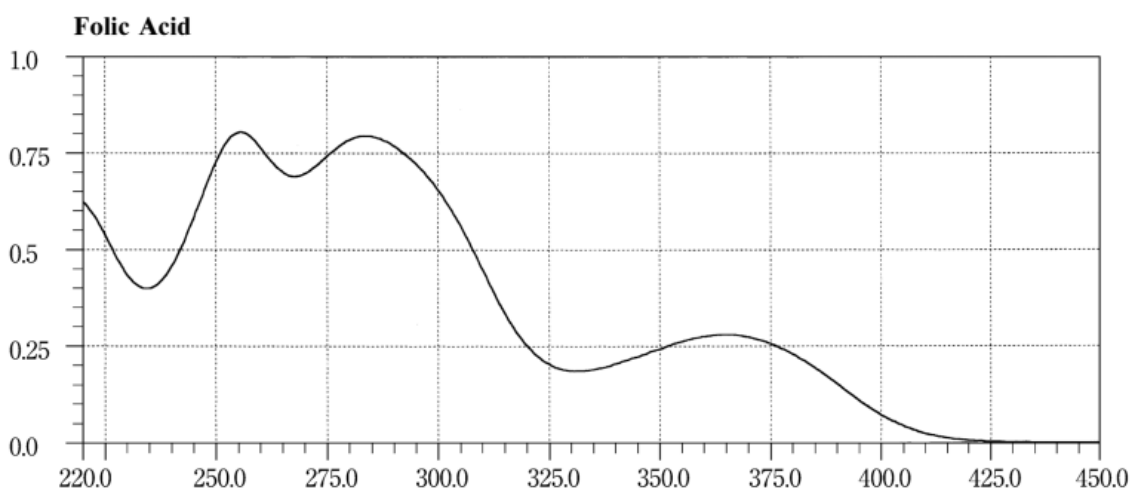
1. Питоме оптичне обертання 1 % розчину субстанції в 0,1 М розчині хлористо-водневої кислоти повинно бути від +18 °С до +22 ° у перерахунку на суху речовину:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \times 100 \times 100}{c(\%) \times l(\text{см}) \times (100 - \% \text{вол})}$$

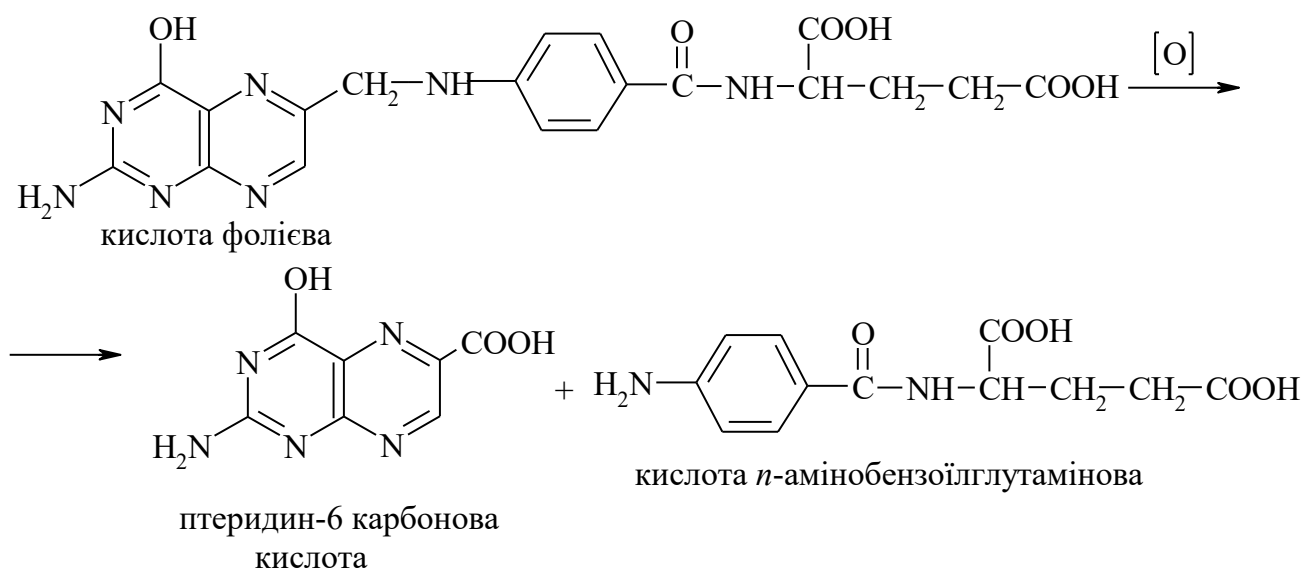
2. Рідинна хроматографія.

3. ТШХ.

4. Визначення УФ-спектральних характеристик фолієвої кислоти:



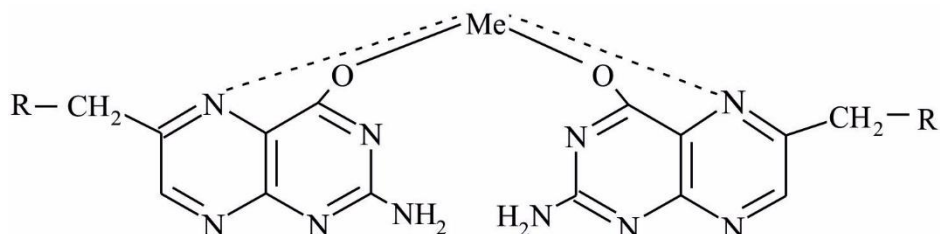
5. Реакція окиснення під дією калію перманганату з утворенням птеридин-6-карбонової кислоти, що має блакитну флюоресценцію в УФ-світлі:



6. З солями важких металів утворює нерозчинні забарвлені комплекси:

- із міді сульфатом – зелений осад,
- із кобальту нітратом – темно-жовтий осад,
- із заліза(III) хлоридом – червоно-жовтий.

Загальна формула цих комплексів:



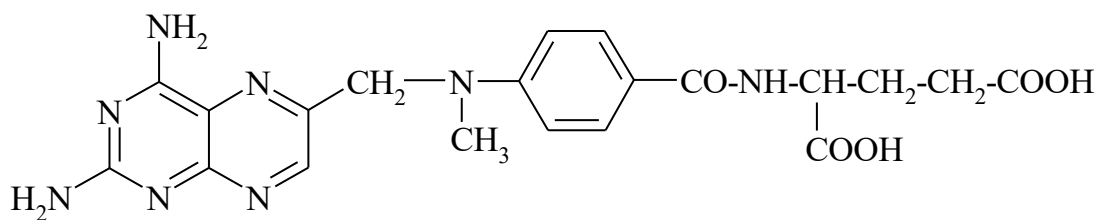
Застосування. Застосовують для посилення еритропоезу, у лікуванні деяких видів анемії, зокрема анемії та лейкопенії, викликаних вживанням ліків та іонізуючою радіацією.

Зберігання. У добре закупорених контейнерах, що оберігають від дії світла.

Нині відомо велику кількість структурних аналогів фолієвої кислоти. Інтерес до вивчення цих сполук пояснюють здатністю деяких із них пригнічувати ріст злоякісних новоутворень.

До таких речовин, зокрема, належить метотрексат.

Метотрексат (Methotrexatum)

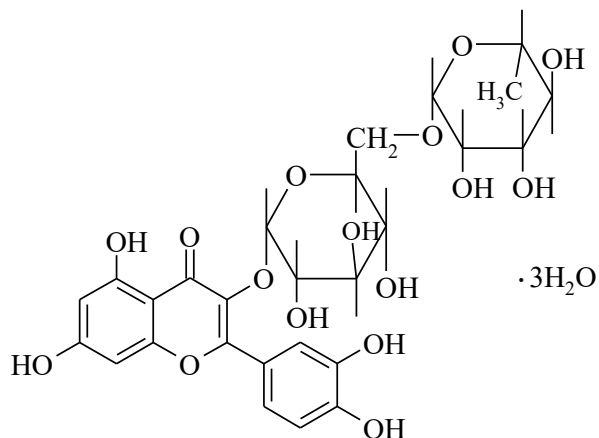


(2S)-2-[[[2,4-Діаміноптеридин-6-іл)-метиламіно]бензоїл]аміно]пентандіова кислота

Як антагоніст, він затримує перетворення фолієвої кислоти на тетрагідрофолієву, яка бере участь у синтезі нуклеїнових кислот. Завдяки цьому метотрексат пригнічує клітинний мітоз.

Вітамін Р

Рутин (Rutinum)



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

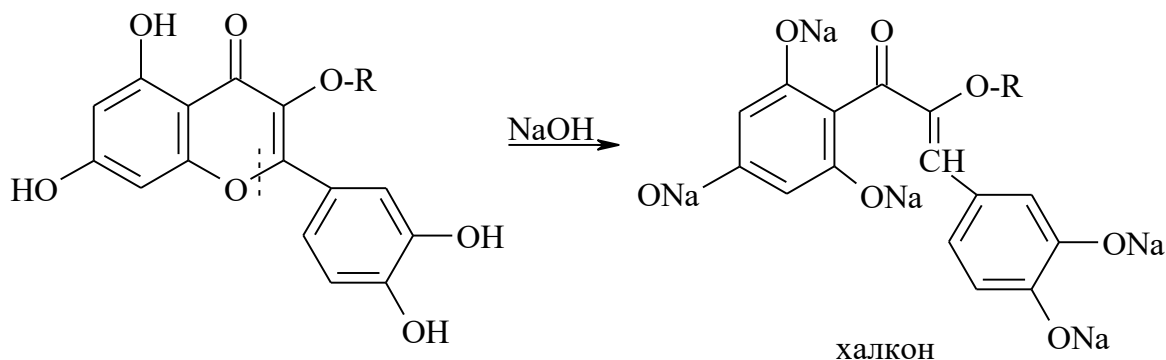
Вітаміни групи Р належать до похідних фенілхроману. З індивідуальних речовин, що мають Р-вітамінну активність, широке застосування в медицині знайшов рутин. Рутин регулює проникність судин, посилює дію аскорбінової кислоти.

Властивості. Зеленовато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху і смаку, практично не розчинний у воді, мало розчинний в етанолі (96 %), практично не розчинний у розчинах кислот, діетиловому етері, хлороформі, ацетоні та бензолі, розчинний у розведених розчинах лугів.

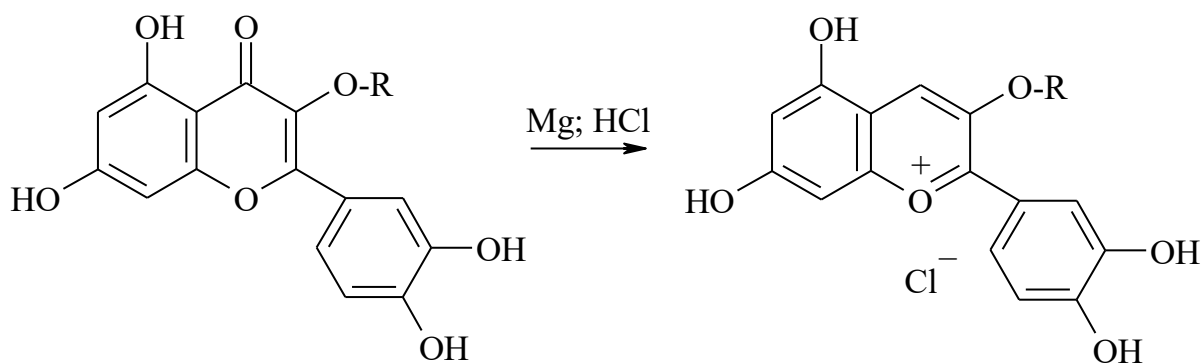
Рутин є глікозидом і за кислотного гідролізу утворює аглікон кверцетин та дисахарид рутинозу, що складається з глюкози й рамнози.

Ідентифікація:

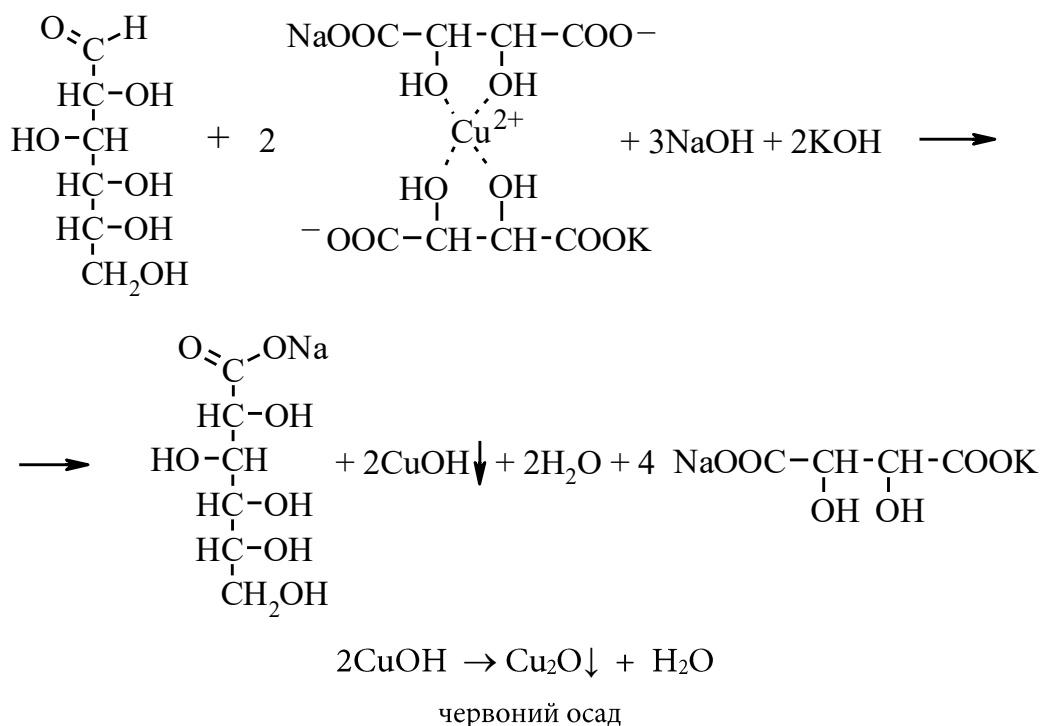
1. За розчинення речовини в 1 М розчині гідроксиду натрію з'являється жовто-оранжеве забарвлення. У результаті реакції флавоноїд перетворюється на халкон:



2. Рутин відновлюється воднем, із цим продукти відновлення в кислому середовищі мають червоне забарвлення за рахунок утворення солей пірилію (ціанідинова реакція). Для проведення цієї реакції до етанольного розчину лікарської речовини додають концентровану хлористоводневу кислоту і магнієві стружки.



3. Залишок глюкози виявляють після кислотного гідролізу реакцією з мідно-тарtratним реактивом.

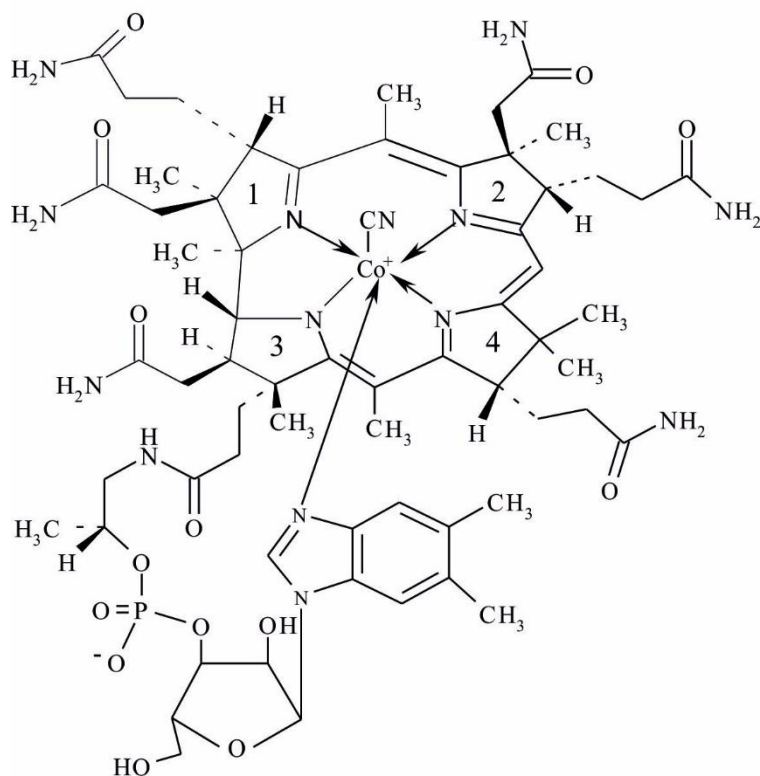


Застосування. Застосовують рутин для профілактики та лікування гіпо- й авітамінозу Р, а також для лікування захворювань, пов'язаних з порушенням проникності судин та уражень капілярів.

Зберігання. У добре закупорених контейнерах, що оберігають від дії світла.

Вітамін B₁₂

Ціанокобаламін (Cyanocobalaminum)



За хімічною структурою належить до групи корінових вітамінів. Молекула ціанокобаламіну складається з двох основних фрагментів: кобальтовмісного (кориноїдно-порфіриноподібного) та нуклеотидного.

Нуклеотидна частина складається з 5,6-диметилбензімідазолу, пов'язаного з рибозою, яка з'єднана естерним зв'язком з фосфорною кислотою. Нуклеотид з'єднаний з кориною системою пептидним зв'язком. Атом Нітрогену 5,6-диметиламінобензімідазолу в положенні 3 пов'язаний координаційним зв'язком з атомом Кобальту. Кобальт утворює хелатну сполуку з ціаногрупою та з атомами Нітрогену гідрованих пірольних циклів коринової системи.

Дуже багатим джерелом вітаміну B₁₂ є нутрощі риб, високий його вміст у печінці кита та ще більш високий вміст у м'ясі моллюсків. В організмі людини і тварин B₁₂ синтезується мікрофлорою кишківника, звідки надходить і накопичується в печінці, нирках, стінках кишківника.

Вітамін B₁₂ отримують із відходів під час виробництва антибіотиків стрептоміцину і хлортетрацикліну.

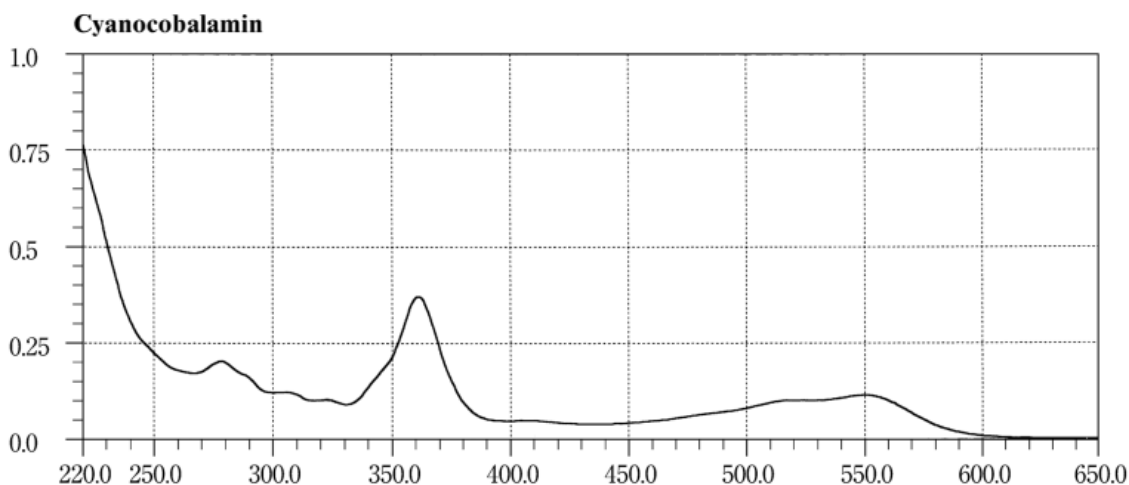
Біохімічні процеси, у яких бере участь вітамін B_{12} як кобамідний кофермент, можна розділити на дві групи. Реакції першої групи зумовлюють перенесення атомів Гідрогену та утворення нового воднево-вуглецевого зв'язку; до другої групи належать реакції трансметилювання, що перебігають з утворенням метилкобаламіну як проміжного переносника метильної групи.

Властивості. Ціанокобаламін – кристалічний порошок темно-червоного кольору, без запаху, гігроскопічний. Мало розчинний у воді, розчинний у 96 % етанолі, практично не розчинний в діетиловому етері, хлороформі, ацетоні.

Метаболізм. В організмі ціанокобаламін зв'язується з внутрішнім фактором Касла, що його виробляють слизові залози шлунка і який є гастромукопротеїдом – високомолекулярною білковою сполукою. Роль внутрішнього фактора недостатньо зрозуміла. Існує думка, що він оберігає ціанокобаламін від поглинання його кишковою мікрофлорою. Згідно з іншою версією, внутрішній фактор полегшує проходження ціанокобаламіну через мембрани клітин кишкового епітелію. За відсутності гастромукопротеїну ціанокобаламін не всмоктується, у яких би кількостях його не вводили. Комплекс гастромукопротеїн-ціанокобаламін всмоктується на всій довжині тонкої кишки: до 5 мкг асимілюються повністю, у разі перевищення цього порогу інтенсивність всмоктування знижується. Ціанокобаламін у печінці перетворюється на кобамідний фермент (кобамамід), який відрізняється від ціанокобаламіну тим, що атом Кобальту з'єднаний зв'язком не з ціаногрупою, а з β -5-дезоксиаденозильним залишком.

Ідентифікація:

1. Визначають ультрафіолетові спектральні характеристики ціанкобаламіну:



2. Іон кобальту визначають після мінералізації шляхом взаємодії з 1-нітрозоз-2-нафтол-3,6-дисульфонатом натрію – з'являється червоне забарвлення.

Застосування. Застосовують у разі зловживання, різних видів анемії, захворювань печінки, нервової системи, шкірних та інших захворювань. У медичній практиці часто використовують коферментну форму вітаміну – кобамамід.

Зберігання. У добре закупорених контейнерах, що оберігають від дії світла. Досить термостабільний. Витримує автоклавування та подальше зберігання в темряві за кімнатної температури протягом року та більше. На світлі його активність швидко втрачається.

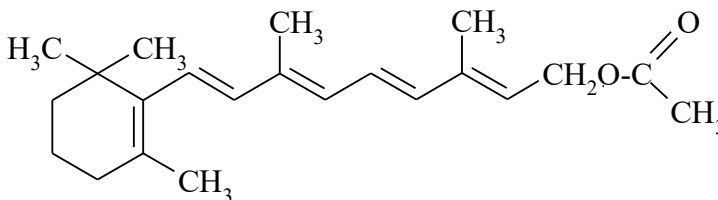
3. ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ З ГРУПИ ЖИРОРОЗЧИННИХ ВІТАМІНІВ

До жиророзчинних вітамінів (ліповітамінів) належать: ретиноли (вітамін А), токофероли (вітамін Е), кальцифероли (вітамін D), філохінони (вітамін К). У живих організмах жиророзчинні вітаміни утворюються шляхом з'єднання залишків ізопрену (2-метилбутадієну). Приналежність вітамінів до однієї групи, яка визначається спільністю фізико-хімічних властивостей, обумовлює також деякі подібні риси їх обміну:

1. Всмоктування жиророзчинних вітамінів безпосередньо пов'язане з перетравленням та всмоктуванням жирів, тому їх засвоєння залежить від наявності жовчі та ліпази.
2. Транспорт ліповітамінів здійснюється у складі хіломікронів.
3. Ліповітаміни здатні депонуватися в різних внутрішніх органах у великих кількостях, тому їх відсутність у їжі може не виявлятися кілька місяців.

Ретинолу ацетат (Retinoli acetat)

Вітамін А (Vitaminum A)



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

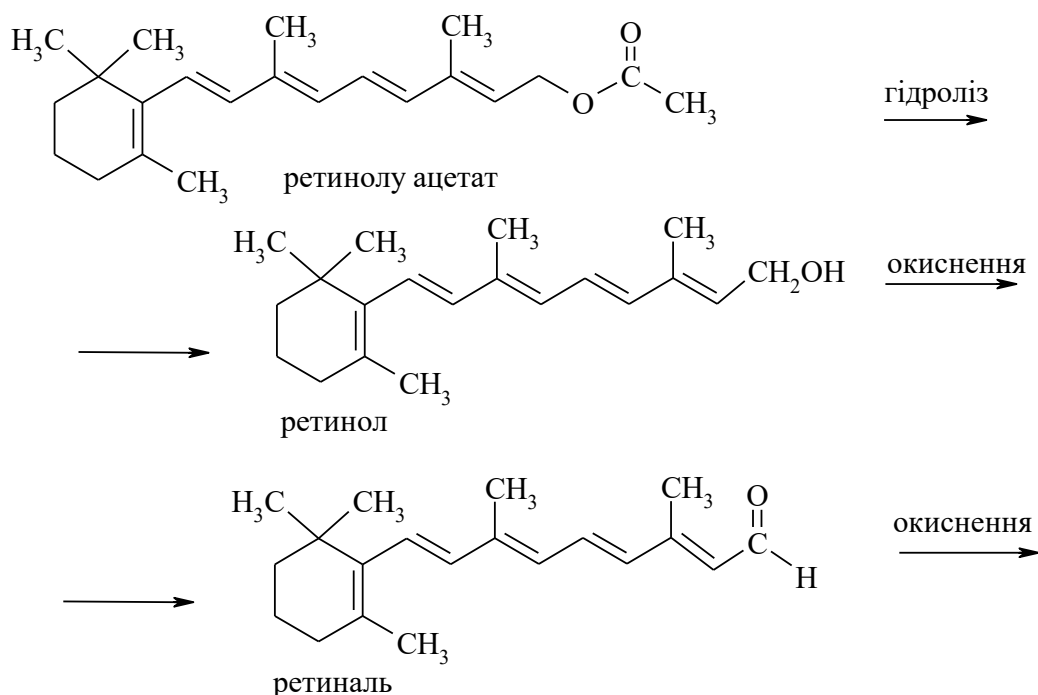
Вітамін А належить до вітамінів-прогормонів і бере участь у процесах росту та диференціювання епітеліальних клітин. Через те що одна з найбільш важливих функцій вітаміну А пов'язана з процесом зору, він також має назву ретинол (від лат. *retina* – сітчаста оболонка та *oleum* – олія). Ще раніше вітамін А називали «аксерофтол»,

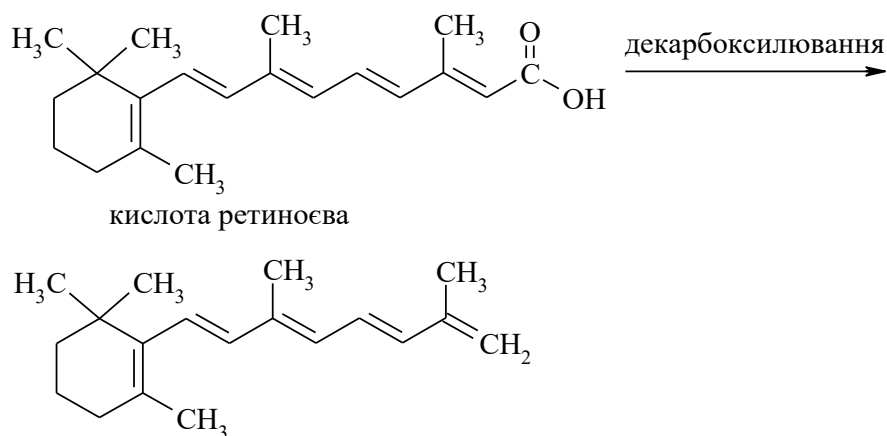
що означає «що запобігає ксерофтальмії (захворювання очей)». До природних джерел ретинолу належать продукти лише тваринного походження – печінка тварин та риби, ікра, яйця, вершкове масло, молоко, сметана. У рослинних продуктах містяться провітаміни А – каротиноїди (жовті пігменти), які в організмі під впливом ферменту каротинази перетворюються на ретинол. Найбільш багаті на каротини плоди моркви, томатів, шипшини, червоного перцю, листя шпинату та петрушки. Вітамін А необхідний для нормального зростання молодих організмів, має також антиінфекційні властивості як сильний антиоксидант. У ролі депо вітаміну А постає печінка. Брак цього вітаміну в організмі призводить до захворювань очей та шкіри.

Належить до вітамінів аліциклічного ряду. В основі молекули ретинолу лежить триметилциклогексановий цикл, пов'язаний з тетраєнольним сполученим ланцюгом, який закінчується гідроксильною або альдегідною групою. Невеликі зміни структури молекули вітаміну А призводять до сильного зниження біологічної активності або навіть повної її втрати. Наприклад, переведення *транс*-форми в одного подвійного зв'язку в *цис*-форму або заміна подвійного зв'язку потрійним призводить до зниження біологічної активності в кілька разів. Якщо замінити метильні групи воднем, відбувається ще більше зниження біологічної активності.

Властивості. Білі або блідо-жовті кристали зі слабким запахом. Практично не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %), хлороформі, діетиловому етері та жирних оліях. Дуже легко окиснюється під дією кисню повітря на світлі.

Метаболізм. Ретинолу ацетат у клітинах печінки гідролізується з утворенням ретинолу, який далі окиснюється до ретиналю та ретиноевої кислоти. Ретиноева кислота декарбоксилується і піддається кон'югації з кислотою глюкуроною.





Ідентифікація:

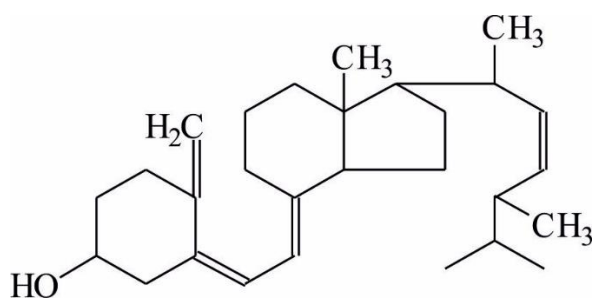
1. УФ-спектральні характеристики.
2. Кольорова реакція із сурми(III) хлоридом (синє забарвлення).

Застосування. Призначають для профілактики та лікування порушень сутінкового зору, ксерофтальмії, кон'юнктивітів, кератодермії, псоріазу, себореї, опіків тощо. Також у складі комбінованої терапії ретинолу ацетат використовують у разі хронічних захворювань шлунка та кишечника.

Зберігання. У зв'язку з тим, що субстанція легко окиснюється, зберігають її в запаяних у струмі азоту ампулах, що оберігають від дії світла, за температури не вище +5 °С.

Ергокальциферол (Ergocalciferolum)

Вітамін D₂ (Vitaminum D₂)



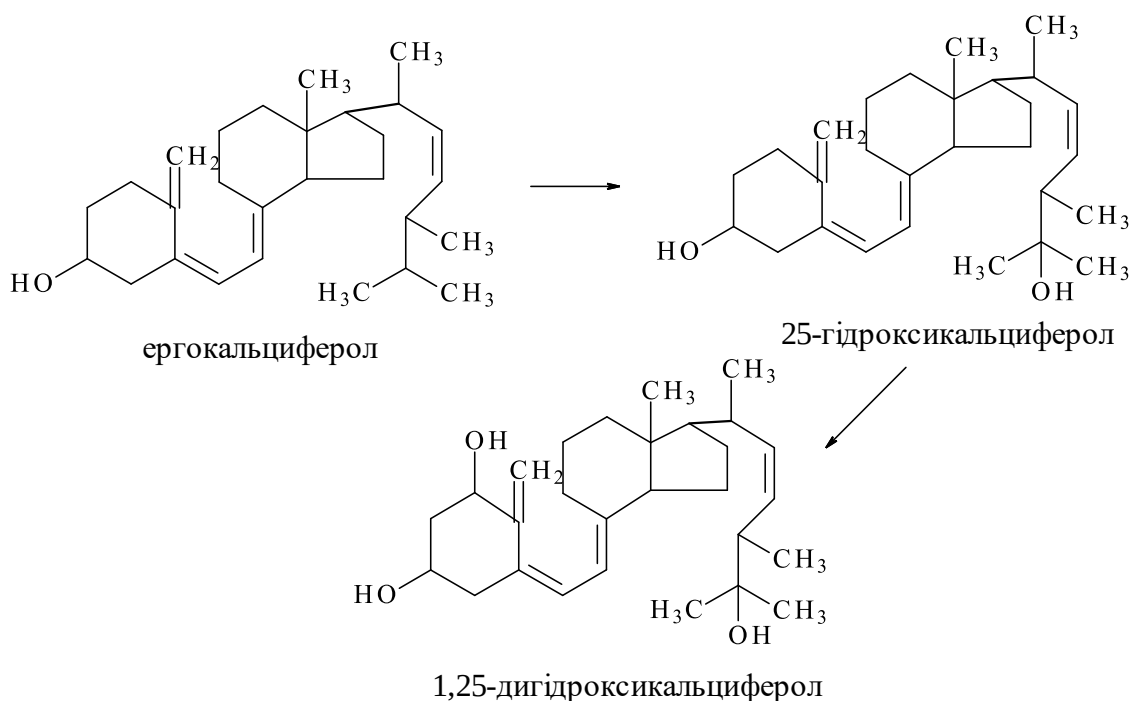
(5Z,7E,22E)-9,10-Секоергост-5,7,10(19),22-тетраєн-3β-ол

Основною біохімічною функцією вітамінів групи D є регуляція обміну кальцію та фосфатів; також вони впливають і на репродуктивну функцію. Нині відомо кілька вітамінів групи D (D₁-D₇). Практичне застосування має вітамін D₂ (ергокальциферол) і вітамін D₃ (холекальциферол), які подібні за хімічною структурою, фізико-хімічними властивостями та фармакологічною дією.

Хімічна структура вітаміну D₂ близька до стероїдів. Його одержують опроміненням ультрафіолетовими променями ергостерину, який екстрагують із дріжджів.

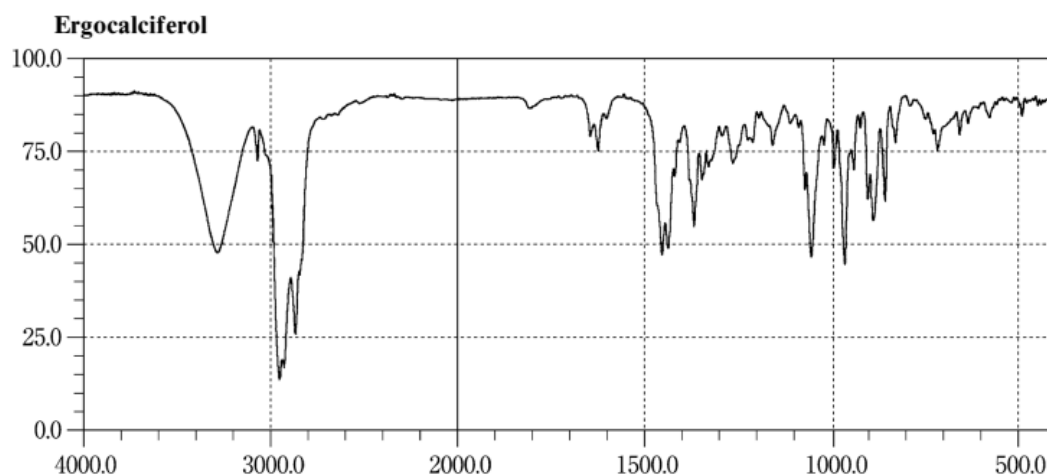
Властивості. Білий кристалічний порошок, не розчинний у воді, розчинний в етанолі (96 %), діетиловому етері, хлороформі, ацетоні та жирних оліях. Випускають у вигляді спиртового (0,5 %) та олійного (0,125 %) розчинів. Розчин ергокальциферолу в олії є прозорою олійною рідиною від світло-жовтого до темно-жовтого кольору. Легко окиснюється під дією кисню повітря, на світлі поступово розкладається з утворенням токсичних продуктів.

Метаболізм. Метаболізується в печінці до малоактивного 25-гідроксикальциферолу (кальцидіол), а потім уже з нього в нирках утворюється 1,25-дигідроксикальциферол (кальцитріол).



Ідентифікація:

1. ІЧ-спектrophотометрія: відповідність спектру ФСЗ ергокальциферолу:



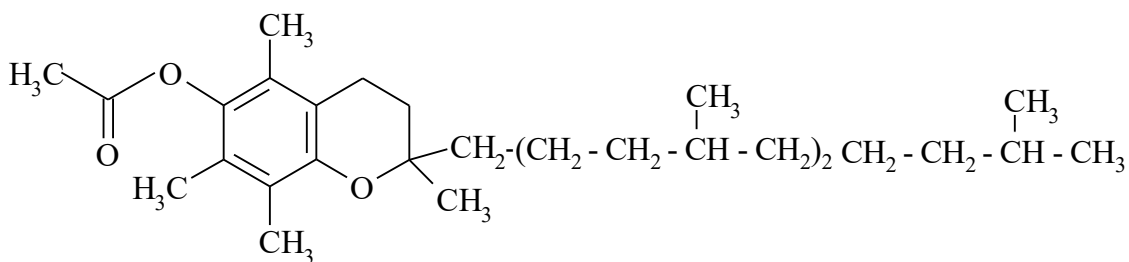
2. Визначають за реакцією з розчином сурми(III) хлориду в присутності ацетилхлориду під дією кисню повітря – утворюється оранжево-рожеве забарвлення. Ці ж реактиви використовують для визначення домішок методом ТШХ і кількісного вмісту методом фотоколориметрії.

Застосування. Застосовують для профілактики та лікування рахіту, а також у разі кісткових захворювань, пов'язаних із порушенням кальцієвого обміну.

Зберігання. У повітронепроникному контейнері, в атмосфері азоту, у захищеному від світла місці за температури від 2 °С до 8 °С.

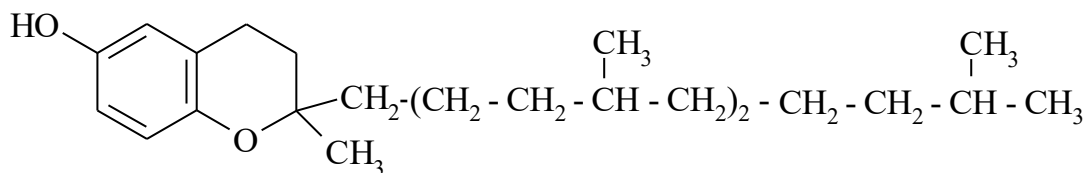
Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetat)

Вітамін Е (Vitaminum E)



(±)-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

Належить до похідних хроману. Назва «токоферол» (той, що несе дітонародження) походить від грец. *tocos* – пологи, *fero* – приношу, *oleum* – олія. В основі будови вітамінів групи Е лежить молекула токолу, що становить собою 6-гідрокси-2-метил-2(4',8',12'-триметилтридецил)-хроман:



ТОКОЛ

Відрізняються токофероли числом метильних груп у ядрі хроману; існує сім природних вітамінів групи Е. Найбільш активний α-токоферол.

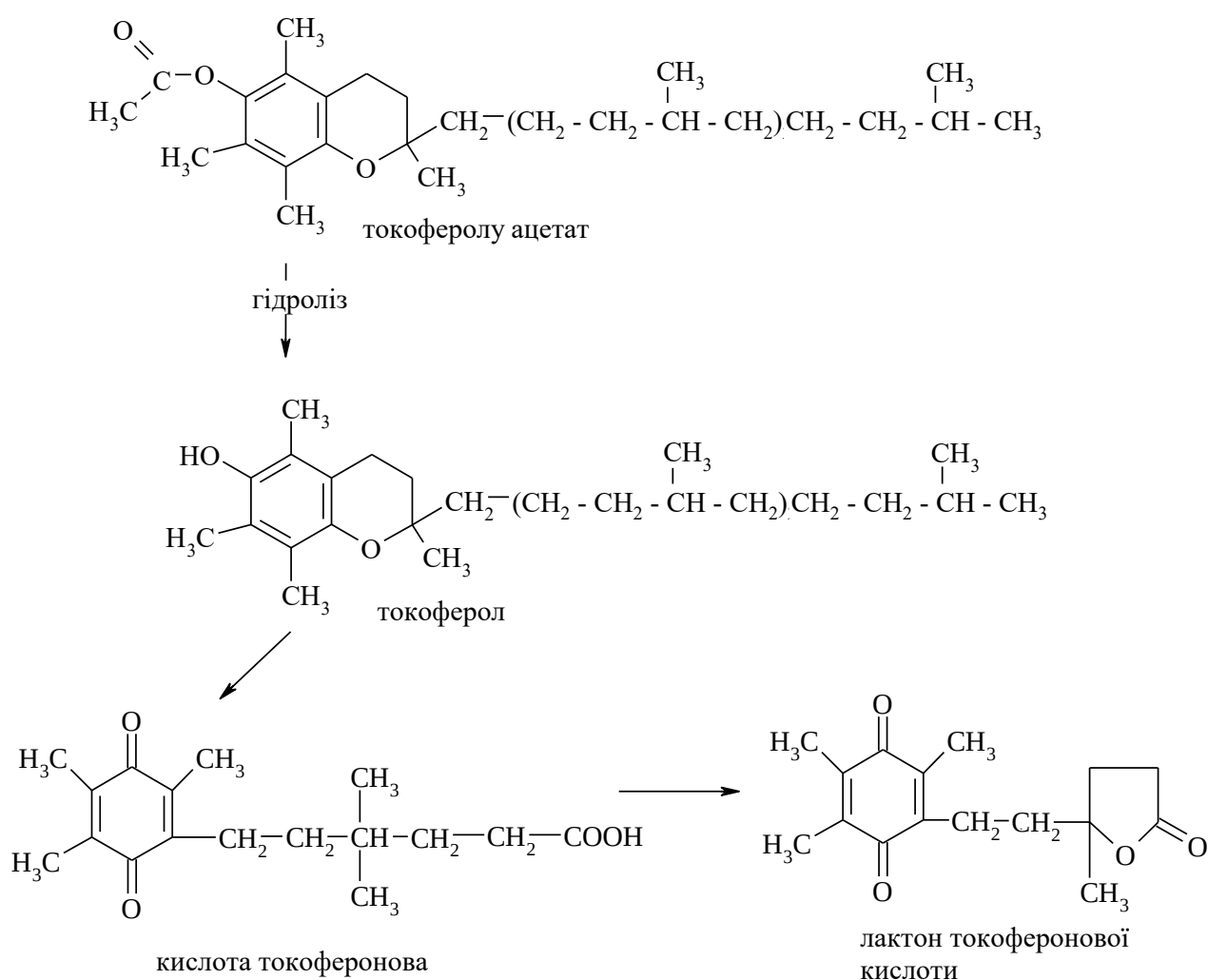
За рахунок наявності вільного фенольного гідроксилу в ароматичному ядрі хроману токоферол гальмує процеси вільно-радикального окиснення органічних молекул.

Завдяки гідрофобному бічному радикалу токоферол може вбудовуватись у фосфоліпідний шар біомембран, стабілізуючи рухливість та мікрів'язкість мембранних ліпідів і білків.

Токофероли містяться в рослинних оліях (кукурудзяній, бавовняній, лляній, арахісовій, обліпиховій та ін.), а також у зелених частинах рослин, особливо в молодих паростках злаків. Вітаміни групи Е є у невеликих кількостях у молоці, вершковому маслі, яєчних жовтках, м'ясі, жирах. Джерелом отримання токоферолів служить олія зародків пшениці чи кукурудзи. У промисловості вітамін Е одержують із природних джерел і шляхом синтезу.

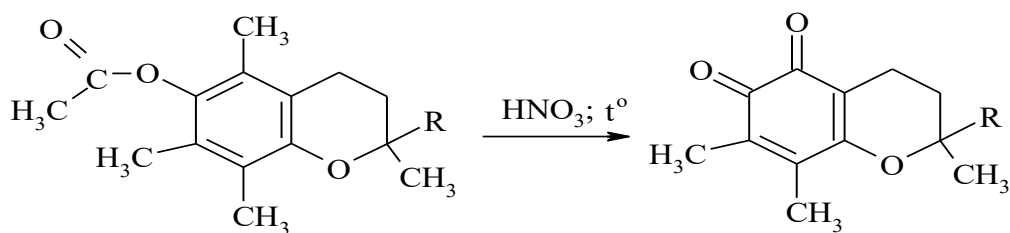
Властивості. Світло-жовта, прозора, в'язка, олійна рідина зі слабким запахом, практично не розчинна у воді, легко розчинна в абсолютному етанолі, діетиловому етері, хлороформі та рослинних оліях. На світлі токоферолу ацетат окиснюється і темніє.

Метаболізм. Метаболізується до кислоти токоферонової та її лактону з подальшою кон'югацією з глюкуроною кислотою.



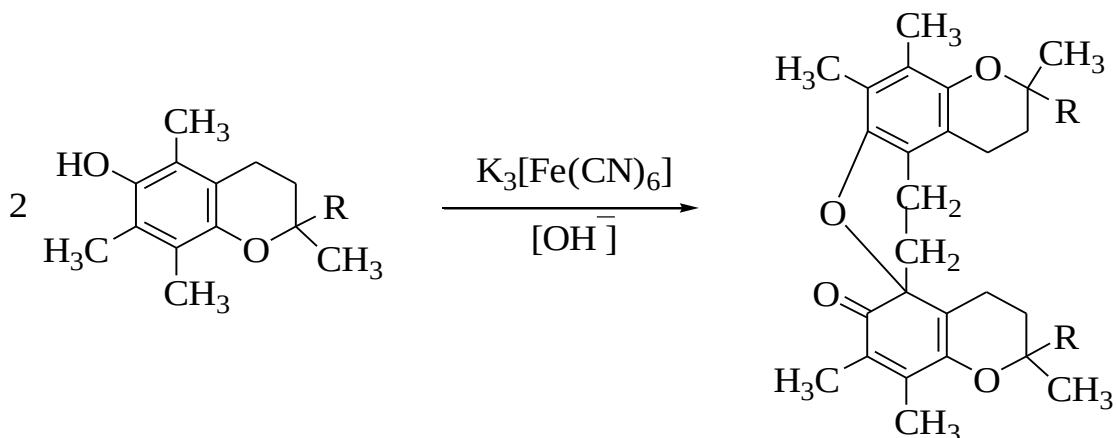
Ідентифікація:

1. Окиснення азотною кислотою, що димить за нагрівання на водяній бані, – з'являється червоно-оранжеве забарвлення (*o*-токоферилхінон):

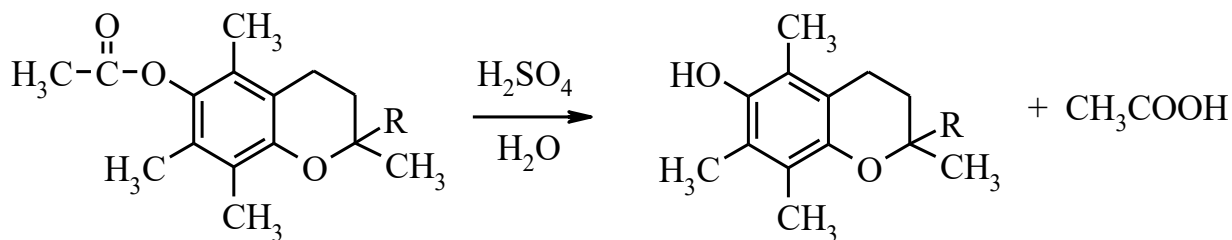


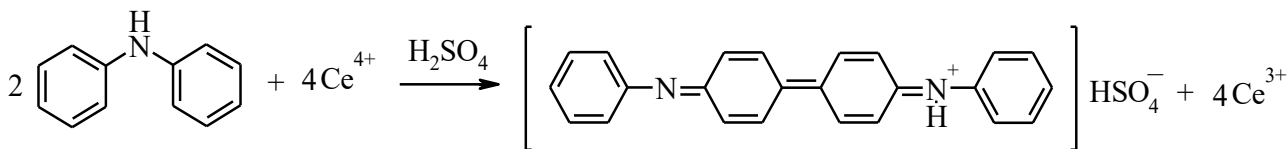
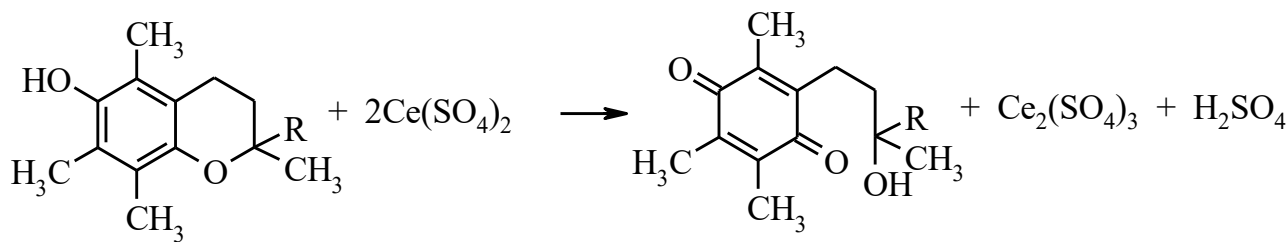
2. Токоферолу ацетат гідролізують розчином калію гідроксиду в абсолютному етанолі (за нагрівання), потім додають сірчану концентровану кислоту – відчувається запах етилацетату.

3. Під час окиснення токоферолу калію феріціанідом у лужному середовищі утворюється забарвлений ді- α -токоферол:



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





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

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

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-е 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, С. Г. Таран, Л. О. Перехода та ін. ; за заг. ред. І. С. Гриценка. – Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. – 552 с.
5. Музиченко В. П. Медична хімія : підручник (ВНЗ I-III 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 III-IV 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 Міністерства охорони здоров'я України від 17.10.2012 № 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. закл. III-IV 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. 10th edition. – Published by the Directorate for the Quality of Medicines & Health care of the Council of Europe. – Strasbourg, 2022. – 1223 p.

Самостійне електронне навчальне видання

Перехода Ліна Олексіївна, **Георгіянц** Вікторія Акопівна,
Подольський Ілля Миколайович, **Сич** Ірина Анатоліївна,
Кобзар Наталія Петрівна, **Сулейман** Маргарита Мохеддінівна,
Бевз Олена Валеріївна

**ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ
НА ФУНКЦІЇ ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ,
ОБМІН РЕЧОВИН І ТКАНИННІ ПРОЦЕСИ.
КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

За загальною редакцією проф. Л. О. Переходи

Редакторка *Л. І. Дубовик*
Комп'ютерне верстання *О. М. Білинської*

Формат 60 × 90/8. Ум. друк. арк. 34,75.

Національний фармацевтичний університет
вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, 61002
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009.