

Волинський національний університет імені Лесі Українки
Факультет хімії, екології та фармації
Кафедра органічної хімії та фармації

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

ЧАСТИНА I

Луцьк – 2021

Рекомендовано до друку науково-методичною радою
Волинського національного університету імені Лесі Українки
(Протокол № 2 від 20 жовтня 2021 р.)

Рецензенти:

Піскач Л. В. – кандидат хімічних наук, професор кафедри хімії та технологій Волинського національного університету імені Лесі Українки;
Грозав А. М. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету.

Фармацевтична хімія. Конспект лекцій. Частина I / укладачі:
Е. М. Кадикало, С. М. Голота, Л. М. Салієва. Луцьк: П “Зоря–плюс”
ВОО ВОІ СОІУ, 2021. 70 с.

Конспект лекцій містить теоретичний матеріал згідно вимогам освітньо-професійної програми «Фармація, промислова фармація» і призначений для вивчення дисципліни «Фармацевтична хімія». Структура навчально-методичного видання базується на програмі даної навчальної дисципліни.

Конспект лекцій включає в себе зміст лекційних занять окремих вибраних тем навчальної дисципліни, той необхідний мінімум теоретичного матеріалу, який потрібний для вивчення фармацевтичної хімії. Теми ілюстровані схемами, таблицями, які дозволяють глибше зрозуміти і засвоїти матеріал.

Рекомендовано студентам 3-го курсу спеціальності «Фармація, промислова фармація».

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ	5
Тема 1.1. Предмет і завдання фармацевтичної хімії.....	5
Тема 1.2. Аналіз фізико-хімічних властивостей лікарських-засобів як один з елементів оцінки якості ЛЗ.....	6
Тема 1.3. Ідентифікація лікарських речовин неорганічної природи	10
Тема 1.4. Ідентифікація лікарських речовин органічної природи за функціональними групами	12
Тема 1.5. Методи кількісного аналізу лікарських засобів.....	16
РОЗДІЛ 2. СПЕЦІАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ	20
Тема 2.1. Принципи класифікації лікарських засобів, їх номенклатура.....	20
Тема 2.2. Основні шляхи метаболізму лікарських препаратів	32
Тема 2.3. Нестероїдні протизапальні засоби.....	43
Тема 2.4. Анальгетики.....	48
Тема 2.5. Снодійні засоби	53
Тема 2.6. Засоби для наркозу	57
Тема 2.7. Психотропні лікарські засоби	59
Тема 2.8. Засоби для лікування паркінсонізму	66
Тема 2.9. Протисудомні та протиепілептичні засоби	68
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	70

ВСТУП

Фармацевтична хімія – наука, що вивчає хімічну будову лікарських речовин, їх фізичні та хімічні властивості; взаємозв'язок між хімічною будовою та дією на організм, методи контролю їх якості, а також методи отримання та очистки лікарських засобів, біологічно активних сполук та їх метаболітів.

Методи контролю якості, або фармацевтичний аналіз, займаючи чільне місце при вивченні фармацевтичної хімії, має свої специфічні особливості, що значною мірою відрізняють його від інших методів аналізу.

По-перше, це пов'язано з тим, що лікарські засоби мають різну хімічну природу, до їх складу можуть входити декілька речовин, у багатьох випадках хімічна будова їх дуже складна, деякі групи лікарських речовин малостійкі при зберіганні в невідповідних умовах.

По-друге, до фармацевтичного аналізу висуваються високі вимоги, критеріями яких є: точність, специфічність, чутливість. Це викликано великою відповідальністю за результати аналізу, за якими стоїть життя людини – хворого, який вживатиме ліки.

Конспект лекцій містить два розділи. Перший розділ «Фармацевтичний аналіз» висвітлює такі теми, як «Предмет і завдання фармацевтичної хімії», «Аналіз фізико-хімічних властивостей лікарських-засобів як один з елементів оцінки якості ЛЗ», «Ідентифікація лікарських речовин неорганічної природи», «Ідентифікація лікарських речовин органічної природи за функціональними групами», «Методи кількісного аналізу лікарських засобів».

У другому розділі «Спеціальна фармацевтична хімія» наведено детальні пояснення таких тем як «Принципи класифікації лікарських засобів, їх номенклатура», «Основні шляхи метаболізму лікарських препаратів», «Нестероїдні протизапальні засоби», «Анальгетики», «Снодійні засоби», «Засоби для наркозу», «Психотропні лікарські засоби», «Засоби для лікування паркінсонізму» і «Протисудомні та протиепілептичні засоби». До кожної теми наведено контрольні питання для самоконтролю знань.

Бібліографічний список містить перелік основної та рекомендованої літератури для вивчення курсу фармацевтичної хімії.

Конспект лекцій має на меті зорієнтувати в процесі підготовки важливих тем курсу «Фармацевтична хімія», сприяти використанню матеріалу в усіх областях застосування, а також сприяти організації самостійної роботи студентів по засвоєнню теоретичного матеріалу навчальної дисципліни.

Тематичний конспект допомагає краще інших аналізувати задану тему, розкривати поставлені питання і вивчати їх з різних сторін.

РОЗДІЛ 1

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Тема 1.1. Предмет і завдання фармацевтичної хімії

Фармацевтична хімія (від давн. – грецьк. *φάρμακον* – ліки) – наука, що вивчає різноманітне коло питань, пов'язаних з лікарськими речовинами: джерела та методи одержання природних та синтетичних лікарських сполук, їх будову, фізичні та хімічні властивості, їх перетворення, а також взаємозв'язок хімічної структури речовини та її дії на організм людини. Важливою складовою фармацевтичної хімії (ФХ) є дослідження кількісного та якісного аналізу лікарських засобів, визначення їх справжності, а також визначення діючої речовини лікарських засобів та домішок, встановлення методів контролю якості та умов зберігання.

ФХ є прикладною наукою і ґрунтується на теорії та законах таких хімічних наук як неорганічна, органічна, біологічна, фізична, колоїдна хімія. У тісному зв'язку з неорганічною та органічною хімією ФХ займається дослідженням методів синтезу лікарських речовин. Оскільки їх дія на організм залежить не тільки від хімічної структури, а й від фізико-хімічних властивостей, ФХ використовує закони фізичної та колоїдної хімії. При розробці засобів контролю якості лікарських речовин і лікарських форм у ФХ застосовують методи аналітичної хімії. Неможливо зрозуміти вплив лікарських речовин на організм людини без ґрунтовних знань біохімії.

Разом з тим, ФХ займає провідне місце в комплексі суміжних фармацевтичних наук (технологія ліків, токсикологічна хімія, фармакогнозія, економіка та організація фармацевтичної справи) і є необхідним фундаментом для їх розуміння та знання. Таким чином, завдання ФХ вирішуються за допомогою класичних фізичних, хімічних, фізико-хімічних методів, які використовуються як для аналізу, так і для синтезу лікарських засобів.

Об'єкти фармацевтичної хімії

Об'єкти ФХ дуже різноманітні як за хімічною структурою, фармакологічною дією, так і за кількістю компонентів у суміші, наявністю домішок, супутніх речовин та ін. До об'єктів ФХ відносять: лікарські речовини (ЛР), лікарські засоби (ЛЗ), лікарські форми (ЛФ), лікарські препарати (ЛП) і фармацевтичні засоби (ФЗ).

Фармацевтичний засіб (ФЗ) – речовина (або суміш речовин) природного або синтетичного походження з установленою фармакологічною активністю, яка є об'єктом клінічних досліджень. Назву «лікарський засіб» вона одержує лише після проведення клінічних досліджень з позитивними результатами та затвердження відповідними державними органами.

Лікарські речовини (ЛР) (субстанції) – індивідуальні біологічно активні речовини (БАР) синтетичного, рослинного або тваринного походження, які призначені для виробництва ЛЗ. Лікарськими речовинами називають біологічно активні речовини, застосування яких для профілактики та лікування захворювань людини дозволено законодавством.

Поняття «біологічна активність» означає взаємодію лікарської речовини з організмом та реакцію організму, яка виникає при цьому (наприклад, заспокійливий ефект, зниження температури, зняття болісного відчуття та ін.).

Лікарський засіб (ЛЗ) – фармакологічний засіб, який дозволений для застосування уповноваженим на це державним органом і який застосовується для лікування, попередження та діагностики захворювань людини або тварини.

Лікарський засіб може бути отриманий з рослинної сировини, мінералів, крові, органів, тканин людей або тварин, шляхом органічного синтезу, а також із застосуванням мікробіологічних технологій.

Лікарська форма (ЛФ) – зручний для застосування стан ЛЗ, який був йому наданий для одержання необхідної терапевтичної дії (пігулки, розчини, порошки, мазі, драже, аерозолі та ін.).

Лікарський препарат (ЛП) – дозований ЛЗ у вигляді готової до застосування ЛФ. Щоб ЛЗ став лікарським препаратом, йому потрібно надати конкретні фізичні властивості. ЛП являє собою активну субстанцію (діючу речовину) з додаванням різних компонентів та допоміжних речовин (розчинник, інші ЛЗ, барвники, адсорбенти, смакові речовини та ін.). Він повинен бути зручним для застосування та відповідати терапевтичному лікуванню. Будь-які лікарські препарати, якість яких регламентується Державною Фармакопеею, називають офіційними. На цей час створений великий арсенал (більш ніж 200 000) лікарських препаратів як природного, так і синтетичного походження.

До об'єктів ФХ відносять також вихідні речовини, які застосовуються для одержання ЛР, проміжні, побічні продукти, а також допоміжні та деякі інші речовини.

ЛП, що не містить активних компонентів, але має таку саму форму, масу, колір, смак, називається плацебо (від лат. *placebo* – *сподобуюсь*). Такий засіб широко застосовується при клінічних дослідженнях нових ЛП (для контролю за терапевтичною дією).

Тема 1.2. Аналіз фізико-хімічних властивостей лікарських-засобів як один з елементів оцінки якості ЛЗ

Методи досліджень у фармацевтичному аналізі

Методи дослідження ЛР підрозділяються на фізичні, хімічні, фізико-хімічні, біологічні. Для сучасного фармацевтичного аналізу характерні стрімкі темпи розвитку. Пріоритет у цьому процесі мають фізичні та фізико-хімічні методи

аналізу, які називають інструментальними методами. Вимірюють густину, в'язкість, прозорість, показник заломлення, кут обертання площини поляризації оптично активних речовин, електропровідність та ін. До досягнень останнього часу можна віднести впровадження в практику фармацевтичного аналізу всіх видів хроматографії, фотометричних методів. Все більше використовуються такі сучасні фізико-хімічні методи як ядерний магнітний резонанс (ЯМР), електронний парамагнітний резонанс (ЕПР) та ін. В сучасному фармацевтичному аналізі почали широко використовувати неводні розчинники (безводну оцтову кислоту, диметилформамід, діоксан та ін.), що дозволяє змінити основність та кислотність речовин, які аналізуються. Одержав розвиток мікрометод, зокрема крапельний метод аналізу, зручний для застосування при експрес-аналізі при аптечному контролі якості ліків.

В залежності від поставлених завдань, фармацевтичний аналіз включає різні форми контролю за якістю лікарських засобів: фармакопейний аналіз; постадійний контроль виробництва ліків; аналіз лікарських форм індивідуального виготовлення; експрес-аналіз в умовах аптеки та біофармацевтичний аналіз. Складовою фармацевтичного аналізу є фармакопейний аналіз, який являє собою сукупність способів досліджень лікарських препаратів і лікарських форм, викладених у Державній фармакопеї або іншій нормативно-технічній документації (НТД). На підставі результатів, отриманих при виконанні фармакопейного аналізу, робиться висновок про відповідність лікарського засобу вимогам Державної фармакопеї або іншої НТД. В разі відхилення від цих вимог ліки не допускаються до застосування.

Аналіз будь-якої ЛР або сировини необхідно починати з зовнішнього огляду, звертаючи при цьому увагу на колір, запах, форму кристалів, цілісність упаковки, колір скла. Після зовнішнього огляду беруть середню пробу для аналізу відповідно до вимог ДФУ.

Висновок про якість ЛЗ можна зробити тільки при аналізі проби (вибірки). Відбирають пробу тільки з непошкоджених, запакованих та закупорених відповідно до норм технічної документації упаковок. Після контролю за зовнішнім виглядом відбирають пробу у кількості, що необхідна для 4-х повних фізико-хімічних аналізів. Для контролюючих організацій кількість проб зростає до 6-ти. Сипкі та в'язкі ЛЗ відбирають пробовідбірником з інертного матеріалу. Рідкі ЛЗ перед відбором ретельно перемішують.

Виконання фармакопейного аналізу дозволяє встановити справжність ЛЗ, його чистоту, визначити кількісний вміст фармакологічно-активної речовини або інгредієнту. Ці етапи не можна розглядати ізольовано. Наприклад, температура плавлення, розчинність, рН водного розчину є критеріями як справжності, так і чистоти ЛЗ.

Фізичні методи фармацевтичного аналізу

Ця група методів ґрунтується на перевірці фізичних властивостей або вимірюванні фізичних констант ЛЗ.

Справжність ЛЗ підтверджують:

- агрегатний стан;
- забарвлення, запах;
- форма кристалів або вид аморфної речовини;
- розчинність;
- температура плавлення або кипіння;
- температурний інтервал перегонки;
- густина;
- в'язкість;
- рН водного розчину;
- показник заломлення розчину;
- кут обертання для оптично активних речовин;
- леткість, рухливість, горючість (рідин) та ін.

Забарвлення твердого ЛЗ – характерна властивість, яка дозволяє здійснити його попередню ідентифікацію. Більш об'єктивним є встановлення різних *фізичних констант*.

Температура плавлення та твердіння – це температура, за якої речовина знаходиться в рівновазі з твердою фазою при насиченій фазі пари. За цієї температури тверда кристалічна речовина здійснює перехід у рідкий стан і навпаки. При температурі плавлення речовина може знаходитися як в рідкому, так і в твердому стані. При підведенні додаткового тепла речовина перейде в рідкий стан, а температура не буде змінюватися, поки вся речовина в розглянутій системі не розплавиться. При відведенні зайвого тепла (охолодженні) речовина буде переходити в твердий стан (застигати), до тих пір поки вона не затвердіє повністю, температура не зміниться. Температура плавлення (твердіння) є важливою фізичною константою речовини.

Температура твердіння збігається з температурою плавлення тільки для чистих речовин. Наявність будь-яких домішок буде змінювати цей показник.

Прикладом визначення температури плавлення є капілярний метод і метод мішаних проб.

Температура кипіння – інтервал між початковою та кінцевою температурою кипіння при тиску 760 мм.рт.ст. (101,3 кПа). Температура, при якій в приймач потрапили перші 5 крапель рідини, називається *початковою температурою кипіння*, а температура, за якої в приймач перейшло 95 % рідини – *кінцевою температурою кипіння*. Ці температури встановлюють для обмеженої кількості рідких ЛЗ, використовуючи прилади, узгоджені з фармакопесю. Для визначення спирту (у настоянках) за температурою кипіння використовують методики та прилади, які дозволені ДФУ.

Густина визначають за допомогою пікнометра або ареометра, за методиками, які описані в фармакопеї, суворо дотримуючись температурного режиму.

В'язкість – фізична константа, яка підтверджує справжність таких лікарських форм як креми і мазі. Розрізняють динамічну, кінематичну та відносну в'язкість. Для визначення кінематичної в'язкості використовують різні модифікації віскозиметрів типу Оствальда і Уббелоде. Для визначення динамічної в'язкості використовують ротаційні віскозиметри та мікроареометри.

Розчинність розглядається як орієнтовна характеристика ЛЗ, за якою встановлюють справжність і чистоту лікарського засобу. Для цього використовують методи фазової розчинності, які ґрунтуються на правилі фаз Гіббса. Цей метод є також і кількісним, він потребує використання спеціальної апаратури, знання природи та структури сумішей.

Препарат вважається розчиненим, якщо при спостереженні розчину у світлі, що проходить крізь нього, не видно частинок речовини.

Зміна розчинності ЛР під час її зберігання може бути пов'язана з утворенням домішок.

Хімічні методи фармацевтичного аналізу

Хімічні методи встановлення справжності ЛЗ полягають в ідентифікації за допомогою хімічних реакцій по визначенню катіонів, аніонів, функціональних груп. У фармацевтичній літературі, як правило, підкреслюють різний підхід до аналізу неорганічних та органічних ЛР. Для неорганічних речовин визначають катіони та аніони; органічні речовини аналізують за функціональними групами, наявними в них (ЛР може містити декілька функціональних груп і давати характерні для них реакції).

Для проведення фармакопейного аналізу використовують:

- загальні реакції, типові для цілого класу або групи сполук;
- специфічні реакції, типові для даної ЛР, що дозволяють визначити її серед сполук даного класу, групи.

Специфічність реакцій характеризується можливістю визначення одних іонів у присутності інших. На жаль, специфічних реакцій небагато. Частіше в аналізі ЛР зустрічаються реакції, які називають *селективними* – коли реактив утворює різні за зовнішніми ознаками продукти реакції з кількома іонами або функціональними групами, інколи навіть за однакових умов. Визначення можна здійснювати за допомогою реакцій осадження, нейтралізації, термічного розкладу, окисно-відновних реакцій, зміни забарвлення полум'я та ін.

У фармацевтичному аналізі можливість визначення окремих іонів та функціональних груп характеризується наступними показниками:

- *межею визначення* – мінімальною кількістю речовини, що аналізується (в мг або мкг), яка може бути виявлена реактивом в 1 мл розчину за даних умов;
- *граничним розведенням* – мінімальною концентрацією розчину, в якому може бути виявлений 1 г даної речовини.

Важливо відзначити, що при виконанні аналізу необхідно неухильно дотримуватись методик ДФУ та іншої НТД, тому що на чутливість реакцій впливають наступні фактори: концентрація розчину, рН розчину, температура, тривалість реакцій, наявність супутніх компонентів, послідовність додавання розчинів і т.д.

Тема 1.3. Ідентифікація лікарських речовин неорганічної природи ***Ідентифікація неорганічних аніонів і катіонів.***

Описані в ДФУ загальні реакції на справжність можна розділити на три групи (в залежності від природи груп, що відкривають): визначення катіонів, аніонів та органічних функцій (див. таблицю 1). Як видно з таблиці, основне число реакцій на справжність складають реакції відкриття катіонів та аніонів.

Деякі аніони (ацетат, тартрат та цитрат) відкриваються не тільки за допомогою іонних реакцій, але також і специфічними реакціями, не пов'язаними з їх іонною будовою. Як видно з табл. 1, загальні реакції на справжність дозволяють відкрити 10 катіонів, 17 аніонів.

Таблиця 1

Об'єкти загальних реакцій на справжність за ДФУ

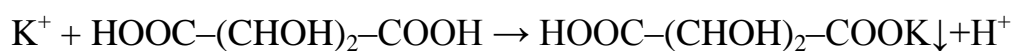
№	Катіон	№	Аніон
1.	Амоній	1.	Арсенат
2.	Бісмут (III)	2.	Арсеніт
3.	Ферум (III)	3.	Ацетат
4.	Ферум (II)	4.	Бензоат
5.	Калій	5.	Бромід
6.	Кальцій	6.	Йодид
7.	Магній	7.	Гідрокарбонат
8.	Натрій	8.	Карбонат
9.	Меркурій (II)	9.	Нітрат
10.	Цинк	10.	Нітрит
		11.	Саліцилат
		12.	Сульфат
		13.	Сульфід
		14.	Тартрат
		15.	Фосфат
		16.	Хлорид
		17.	Цитрат

Наведемо конкретні приклади реакцій ідентифікації:

Великою групою методів ідентифікації є методи, що ґрунтуються на утворенні осаду.

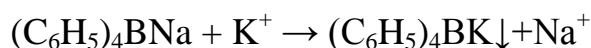
Реакції для ідентифікації іонів Na^+ і K^+ :

✓ реакція з винною кислотою



винна кислота

✓ або тетрафенілборатом натрію:



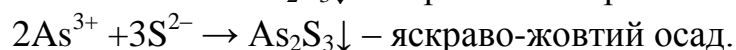
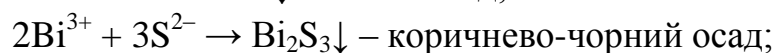
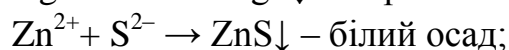
тетрафенілборат

білий

натрію

осад

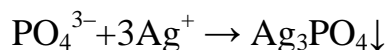
Справжність препаратів ртуті та деяких інших катіонів встановлюють за забарвленням сульфідів.



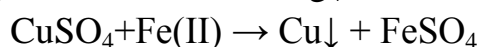
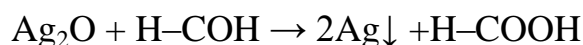
Хлориди, броміди, йодиди визначають за реакцією з нітратом срібла:



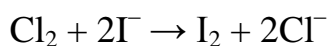
Розчини фосфатів при $\text{pH}=7$ дають з нітратом аргентуму жовтий осад:



Ще однією групою реакцій, що застосовуються у фармацевтичному аналізі є окисно-відновні реакції, які використовують, наприклад, для визначення справжності препаратів, які містять Cu , Ag :

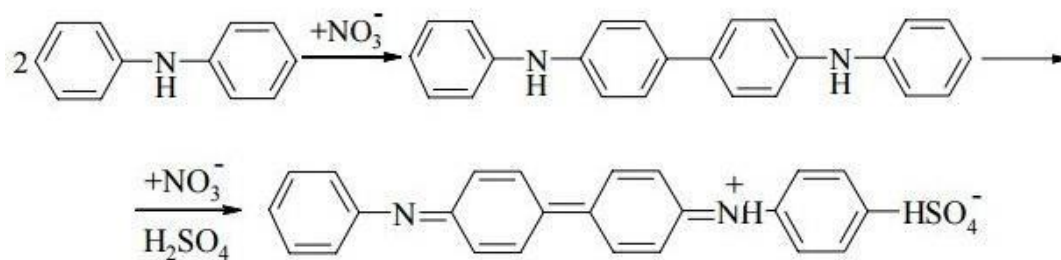


Окислювальні властивості галогенів використовують для ідентифікації бромідів, йодидів та виявлення вільного хлору:



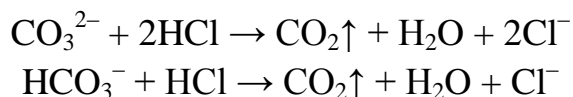
далі йод ідентифікують йодкрахмальною реакцією.

Реакція окиснення дифеніламіну лежить в основі визначення нітратів і нітритів:

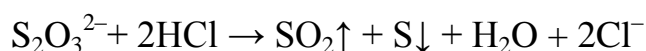


Використовуються також реакції розкладу аніонів:

Карбонати та гідрокарбонати під дією мінеральних кислот утворюють вуглекислий газ:



Тіосульфати під дією розбавленої HCl дають дрібнодисперсний жовтий осад Сульфур:



До методів ідентифікації аніонів і катіонів неорганічних сполук також можна віднести реакції, в результаті яких відбувається зміна забарвлення полум'я, утворюються зольні залишки при прожарюванні або нагріванні тощо.

Тема 1.4. Ідентифікація лікарських речовин органічної природи за функціональними групами

Ідентифікація елементоорганічних сполук

Особливістю цього методу є те, що спочатку потрібно зруйнувати органічну частину молекули (при цьому утворюється $\text{CO}_2\uparrow + \text{H}_2\text{O}$), а атоми Сульфуру, Фосфору, галогенів, Арсену, Бісмуту тощо, утворять відповідні іони, які надалі ідентифікують вищезазначеними методами.

Цього, зазвичай, досягають озоленням або дією концентрованих мінеральних кислот на досліджуваний препарат, а далі використовують звичайні аналітичні методи.

Ідентифікація лікарських засобів, які містять органічні сполуки

Ці реакції поділяють на три групи:

1. Загальні хімічні реакції органічних сполук.
2. Реакції утворення солей і комплексних сполук.
3. Реакції ідентифікації органічних основ і їх солей.

З реакціями перших двох типів студенти детально ознайомились під час вивчення курсу органічної хімії. До них можна віднести реакції по визначенню гідроксильних, карбоксильних, аміногруп тощо, а також утворення комплексних сполук. Солі органічних основ (до них належать нітрогеновмісні, ароматичні, гетероциклічні сполуки, а також препарати деяких вітамінів, гормонів, антибіотиків) потребують ідентифікації з використанням, так званих *осаджуючих*

реактивів, які утворюють з вищезазначеними органічними сполуками нерозчинні у воді інтенсивно забарвлені комплексні солі. На теперішній час таких препаратів відомо близько 200. Найбільш розповсюджені з них наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

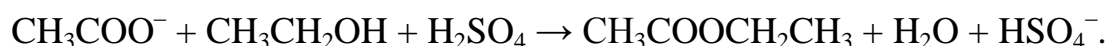
Осаджуючі реактиви

Назва осаджуючого реактиву	Хімічний склад	Колір осаду, який утворився при реакції з органічною сполукою
Розчин йоду в йодиді калію (реактив Вагнера-Бушара)	$K[I_3]$	бурий
Розчин йодиду Вісмуту в йодиді калію (реактив Драгендорфа)	$K[BiI_4]$	жовтогарячий або червоний
Розчин йодиду Гідраргіруму в йодиді калію (реактив Майєра)	$K_2[HgI_4]$	білий або світло-жовтий
Розчин йодиду Кадмію в йодиді калію (реактив Марше)	$K_2[CdI_4]$	білий
Дихлорид Гідраргіруму (сулема)	$HgCl_2$	білий
Фосфорномолібденова кислота (реактив Зонненштейна)	$H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$	бурий або світло-жовтий
Сіліційвольфрамова кислота (реактив Бертрана)	$SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$	білий
Пікринова кислота (2,4,6-тринітрофенол)	$C_6H_2(OH)(NO_2)_3$	жовтий

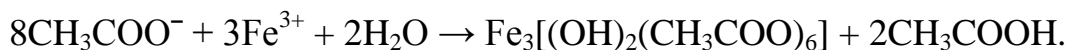
Наведемо також характерні реакції для визначення органічних аніонів:

Для відкриття ацетатів – солей оцтової кислоти – використовують два методи.

Перший метод полягає в дії сульфатної кислоти і етилового спирту на солі оцтової кислоти. При цьому утворюється етилацетат, який має характерний запах.



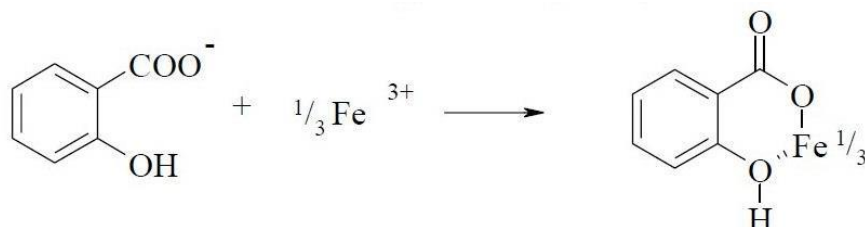
Другий метод дозволяє відкрити тільки розчинні у воді солі оцтової кислоти, наприклад, калію ацетат. Він полягає в дії розчину хлориду феруму (III) на розчин ацетату. При цьому утворюється основний комплексний іон червоно-бурого кольору, що має наступний склад:



Бензоат-іон так само, як і ацетат, відкривають реакцією з хлоридом феруму (III). При цьому утворюється основний бензоат феруму (III) рожево-жовтого кольору, нерозчинний у воді, але розчинний в ефірі:

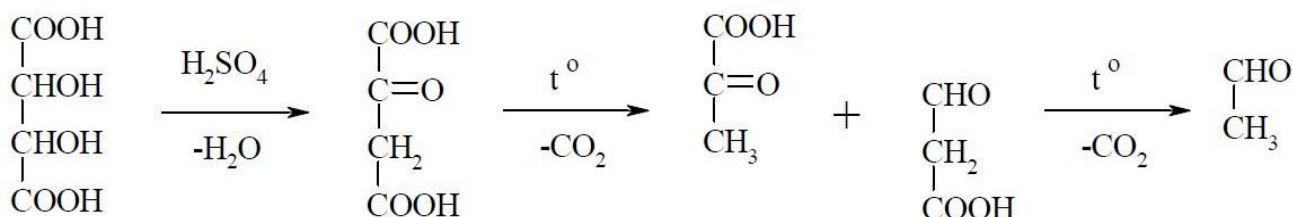


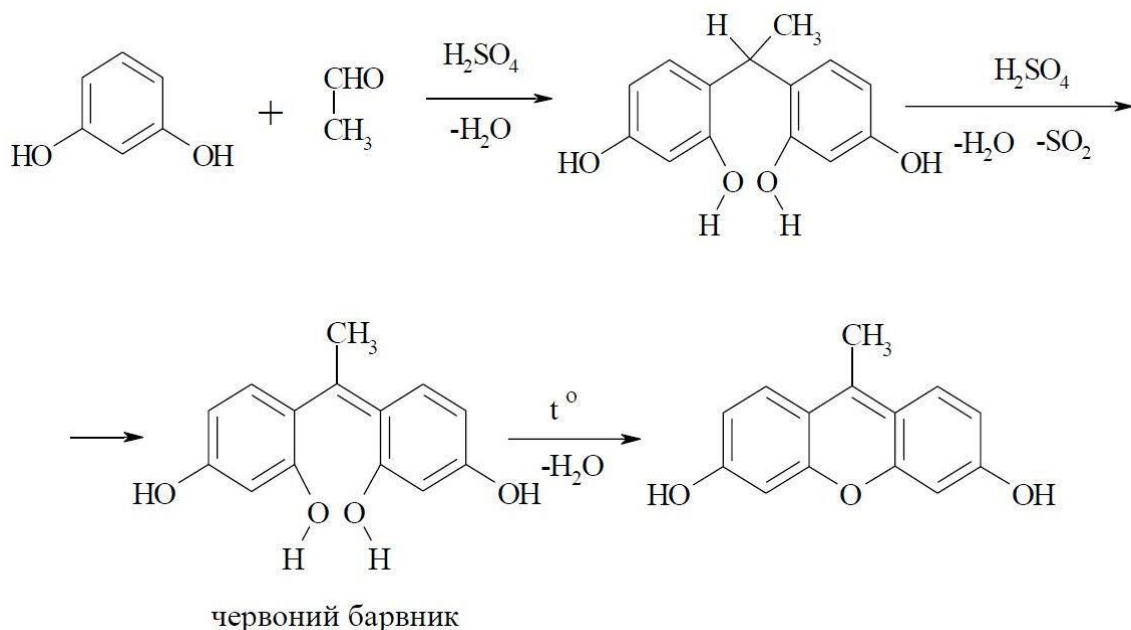
Саліцилати, на відміну, від бензоатів, утворюють з іоном Fe^{3+} набагато більш міцні комплекси хелатного типу, стійкі в розведеній оцтовій кислоті:



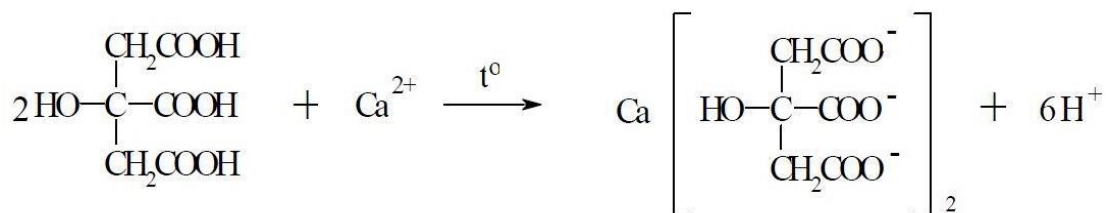
Склад хелатних комплексів може бути різним в залежності від мольного співвідношення саліцилат-іонів і іонів Fe^{3+} . У наведеному вище рівнянні реакції дана формула трисаліцилату феруму (III), що має синьо-фіолетове забарвлення. При введенні надлишку хлориду феруму (III) можуть утворитися також дисаліцилатні і моносаліцилатні комплекси (фіолетове і червоно-фіолетове забарвлення відповідно).

Тартратами називають солі винної кислоти. У медицині знаходять застосування солі винної кислоти як з органічними (адреналіну гідротартрат, ерготаміну гідротартрат та ін), так і з неорганічними основами. Наведемо два методи ідентифікації тартратів. Винна кислота або її монозаміщена натрієва сіль використовуються для відкриття іона Калію. Ця ж реакція лежить в основі визначення тартратів. В основі другого методу лежить реакція з резорцином в концентрованій сульфатній кислоті. При цьому утворюються барвники червоного кольору:

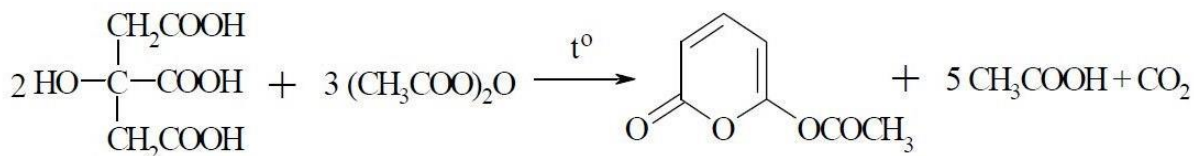




Визначення цитратів (солей лимонної кислоти) ґрунтується на реакції з хлоридом кальцію, яка цікава тим, що розчинність цитрату кальцію зменшується при збільшенні температури розчину. Тривалість нагрівання тут не має значення. Довівши суміш до кипіння, можна спостерігати утворення білого осаду (зазвичай помутніння розчину), який знову розчиняється при охолодженні:

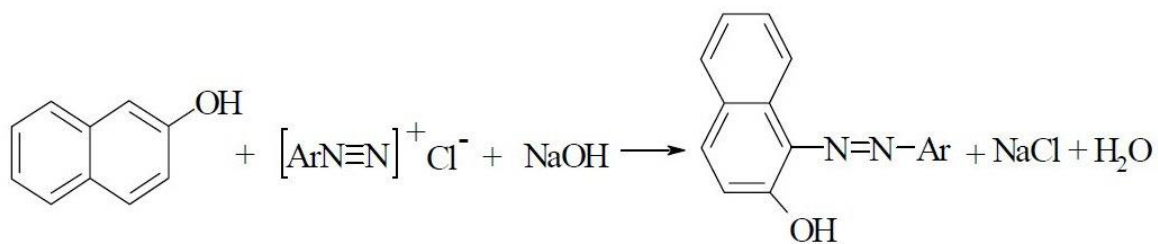
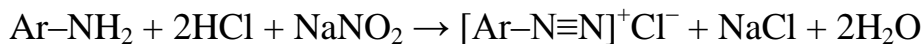


Другий метод відкриття цитрату більш специфічний і дає позитивні результати з усіма цитратами, як неорганічними, так і органічними. Він полягає в реакції з оцтовим ангідридом при нагріванні. Метод ґрунтується на складній взаємодії, в якій оцтовий ангідрид виконує роль водовіднімаючого та ацилюючого засобу. На першій стадії внаслідок дегідратації лимонної кислоти утворюється аконітова кислота ($\text{HOOCCH}=\text{C}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$), при циклізації та декарбоксілюванні останньої утворюються забарвлені сполуки піранового ряду:



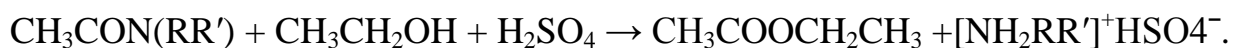
Відкриття органічних функціональних груп

В основі методу відкриття первинних ароматичних амінів лежать реакції діазотування ароматичного аміну з наступним азосполученням солі діазонію з β -нафтолом у лужному середовищі. При цьому утворюються азобарвники червоно-оранжевого кольору:



Азобарвник

Відкриття амідів і естерів оцтової кислоти. Методика ідентифікації ацетатів дозволяє відкрити солі оцтової кислоти, також її аміди та естери. Вона ґрунтується на взаємодії цих сполук з спиртами в присутності сульфатної кислоти. Оскільки аміди та естери, як правило, нерозчинні у воді, використовувати водні розчини цих сполук не можна. Тому для відкриття цих функціональних груп попередній гідроліз не проводять. Амід оцтової кислоти реагує зі спиртами за наявності сульфатної кислоти практично незворотно, тому що амін, який вивільняється, зв'язується сульфатною кислотою в сіль:



Тема 1.5. Методи кількісного аналізу лікарських засобів

Кількісне визначення проводять після ідентифікації і встановлення допустимої кількості домішок.

Методи кількісної оцінки поділяють на:

- хімічні;
- фізичні;
- фізико-хімічні;
- біологічні.

Хімічні методи

У кількісному визначенні ЛЗ хімічні методи виявилися самими надійними і ефективними, вони дають можливість виконати аналіз швидко та з високою вірогідністю. У випадку сумніву в результатах аналізу останнє слово залишається за хімічними методами. Кількісні методи хімічного аналізу підрозділяють на гравіметричний, титрометричний, газометричний та кількісний елементний аналіз.

Гравіметричний (ваговий). Гравіметричний метод ґрунтується на зважуванні досліджуваної речовини у вигляді малорозчинних сполук або відгонки органічних розчинників (після екстракції). Метод точний, але тривалий за часом, бо передбачає такі операції, як фільтрування, промивання, висушування (або прожарювання) до постійної маси. Даним методом можливо визначити сульфати, солі хініну, бензилпеніциліну, прогестерону, алкалоїдів, деякі вітаміни.

Титриметричний (об'ємний). Найбільше застосування отримав титриметричний метод. Основна операція методу – титрування – полягає в поступовому додаванні до розчину речовини, що аналізують, титрованого розчину до точки еквівалентності. За вимірним об'ємом титрованого розчину розраховують кількісний вміст речовини. До цього методу відносяться осаджувальне титрування, кислотно-основне титрування, окисно-відновне титрування, комплексометричний метод (для неорганічних і елементоорганічних сполук), нітритометрія (для визначення сульфаніламідних препаратів). В сучасному аналізі важливе місце посідає титрування в неводних розчинах. Такий вид титрування має перевагу перед водним титруванням тому, що дозволяє визначати концентрацію слабких кислот і основ, часто мало розчинних у воді. Цей метод дозволяє також визначати солі слабких кислот і слабких основ, які неможливо відтитрувати у воді. Зручний метод також для аналізу багатокомпонентних сумішей, який часто проводять без їх попереднього розділення. Метод дозволяє визначати фізіологічно активну частину в солях алкалоїдів. Метод неводного титрування дає більш точні результати в порівнянні з титруванням у воді, оскільки розміри крапель неводних розчинників титрованих розчинів менше крапель водних розчинів внаслідок меншого поверхневого натягу.

Газометричний метод має обмежене застосування у фармацевтичному аналізі. Об'єктами газометричного аналізу є лише дві газоподібні речовини: кисень і циклопропан.

Кількісний елементний аналіз використовують для визначення органічних і елементоорганічних сполук які містять N, S, As, Hg тощо.

Визначення хімічних констант. Для оцінки чистоти масел, жирів, воску, деяких естерів використовують такі хімічні константи як кислотне число, число омилення, ефірне число, йодне число.

Кислотне число – маса гідроксиду калію (мг), яка необхідна для нейтралізації вільних кислот, що містяться в 1 г досліджуваної речовини.

Число омилення – маса гідроксиду калію (мг), яка необхідна для нейтралізації вільних кислот та кислот, що утворюються при повному гідролізі естерів, що містяться в 1 г досліджуваної речовини.

Ефірне число – маса гідроксиду калію (мг), яка необхідна для нейтралізації кислот, що утворюються при гідролізі складних ефірів, що містяться в 1 г досліджуваної речовини (тобто різниця між числом омилення і кислотним числом).

Йодне число – маса йоду (г), яка реагує з 100 г досліджуваної речовини.

Фізичні і фізико-хімічні методи кількісного аналізу

Фізико-хімічні методи набувають все більшого значення для цілей об'єктивної ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин. Недеструктивний аналіз (без руйнування об'єкта аналізу), що одержав поширення

в різних галузях, останнім часом все більше застосовується у фармацевтичному аналізі. Для його виконання застосовують такі фізико-хімічні методи, як ЯМР-, УФ- та ІЧ-спектроскопія, вискоєфективна газо-рідинна хроматографія тощо. Більшість таких методів широко застосовуються для встановлення хімічної структури органічних сполук.

Фізико-хімічні методи аналізу мають ряд переваг перед класичними хімічними методами. Вони ґрунтуються на використанні як фізичних, так і хімічних властивостей речовин і в більшості випадків відрізняються швидкістю виконання, вибірковістю, високою чутливістю, можливістю уніфікації та автоматизації

У фармацевтичному аналізі найбільш широко використовують фізико-хімічні методи, які можуть бути класифіковані на наступні групи:

Оптичні методи:

- рефрактометрія (використовується для випробування рідин);
- поляриметрія (використовується для оптично-активних речовин);
- хімічна мікроскопія;
- рентгенофлуоресцентний аналіз;
- інфрачервона спектроскопія.

Абсорбційні методи (поглинання випромінювання):

- атомно-абсорбційна спектрофотометрія;
- рентгенівська абсорбційна спектроскопія;
- ультрафіолетова спектрофотометрія;
- методи диференційного аналізу;
- фотоколориметричний метод.

Методи випромінювання:

- емісійна та полум'яна спектрометрія;
- люмінесцентні методи;
- флуоресцентні (в УФ-випромінненні);
- флуориметрія (за допомогою ртутно-кварцевих ламп);
- рентгенівська флуоресценція;
- хемілюмінесценція;
- радіометричний аналіз.

Методи з використанням магнітного поля:

- ядерно-магнітний резонанс (ЯМР-спектроскопія);
- мас-спектроскопія.

Електрохімічні методи:

- потенціометрія;
- амперметричне титрування;
- іонометрія;

- полярографія;
- кондуктометрія;
- метод діелектричних вимірювань.

Методи розділення:

- хроматографія;
- електрофорез;
- екстракція.

Термічні методи:

- термографія (визначає термічну стабільність до руйнування ЛЗ);
- термогравіметрія (визначає температуру за якої відбувається зменшення маси ЛЗ);
- термографічний аналіз;
- дериватографія.

Біологічні методи аналізу

Біологічну оцінку якості лікарських препаратів зазвичай проводять за силою фармакологічного ефекту або за токсичністю. Застосовують біологічні методи у тих випадках, коли за допомогою фізичних, хімічних або фізико-хімічних методів не можна зробити висновок про чистоту чи токсичність лікарського препарату, або коли метод отримання препарату не гарантує сталої активності (наприклад, антибіотики).

Проводять біоаналіз на тваринах, окремих органах (ізольованих частинах шкіри), окремих групах тканин (елементи крові), на штамах мікроорганізмів.

Активність препарату визначають в одиницях дії (ОД).

При цьому проводять такі випробування:

- на токсичність;
- пірогенність (здатність підвищувати температуру тіла);
- на вміст гістамінних речовин;
- на мікробіологічну чистоту;
- на стерильність.

Контрольні запитання до розділу 1

1. Дайте визначення фармацевтичного аналізу і назвіть його особливості.
2. Охарактеризуйте критерії фармацевтичного аналізу.
3. Чим розрізняються методи сучасного фармацевтичного аналізу?
4. Наведіть реакції, які характеризують методи ідентифікації неорганічних аніонів і катіонів.
5. Наведіть реакції, які характеризують методи ідентифікації елементарних органічних речовин.
6. Які критерії визначення чистоти ЛЗ?
7. Які методи використовують для визначення кількісного складу ЛЗ?
8. Як визначають строк придатності ЛЗ?

РОЗДІЛ 2

СПЕЦІАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

Тема 2.1. Принципи класифікації лікарських засобів, їх номенклатура

Класифікація лікарських засобів

Проблема класифікації ліків є дуже важливою, оскільки дозволяє систематизувати підходи як для застосування відомих, так і створення нових лікарських засобів. Існує три основних типи класифікації лікарських засобів: за хімічною будовою; за джерелами походження; за лікувальною дією.

За хімічною будовою лікарські речовини поділяють на *неорганічні* (солі, оксиди, комплексні сполуки), *органічні синтетичні* – похідні аліфатичного, аліциклічного, ароматичного і гетероциклічного рядів (всередині кожного ряду лікарські речовини підрозділяють на групи, ґрунтуючись на наявності тих чи інших функціональних груп та замісників), *органічні природні сполуки* (алкалоїди, антибіотики, гормони, вітаміни, глікозиди та інші).

За джерелами походження лікарські речовини поділяють на *синтетичні* (складають близько 70 % усіх лікарських речовин), *напівсинтетичні* (отримують з природних речовин шляхом їх хімічної модифікації (наприклад, антибіотики цефалоспоринового та пеніцилінового рядів) і *природні* (наприклад, алкалоїди, вітаміни, гормональні речовини та ін.).

За лікувальною дією лікарські речовини поділяють на три великі групи – *хіміотерапевтичні, нейрофармакологічні та регуляторні*.

До хіміотерапевтичних відносять протиінфекційні лікарські речовини, які діють на паразитичні організми: антивірусні, антимікробні (антибіотики, антисептики), антитуберкульозні, антималярійні, фунгіцидні, протипухлинні, антигельмінтні препарати.

У нейрофармакологічній групі розрізняють лікарські речовини, які діють на центральну нервову систему (наркотичні знеболюючі засоби, снодійні та інші психотропні препарати), і речовини, які діють на периферичну нервову систему (наприклад, місцеві анестетики).

Група регуляторних лікарських речовин включає вітаміни, гормони, метаболіти та антиметаболіти (речовини, які регулюють активність ферментних, гормональних, імунних і генних систем).

Однак, слід зазначити, що існує також значно більша та деталізована класифікація: «Міжнародна класифікація лікарських засобів» Всесвітньої організації охорони здоров'я. Наприкінці 60-х років ХХ ст Всесвітня організація з охорони здоров'я запропонувала «Анатомо-терапевтично-хімічну (англійська версія назви, яка досить часто фігурує – АТС-класифікація, **Anatomical Therapeutic Chemical**) класифікацію лікарських засобів». Завершений (доповнений) варіант класифікації був опублікований в 1996 році.

Відповідно до цієї класифікації всі лікарські засоби поділяють на групи в залежності від органу або системи, на які вони діють, а також їх терапевтичних і хімічних характеристик.

Всі ліки поділені на 14 груп (позначаються буквами латинського алфавіту).

Кожна група включає терапевтичні та фармакологічні, а в деяких випадках хімічні підгрупи.

Підгрупи мають свої позначення буквами та додаткові цифрові позначення. Кожна лікарська субстанція та лікарські форми мають свій, індекс, який складається з букв і цифр.

Класифікація АТХ достатньо детальна і чітко «індексує» кожний лікарський препарат. Це великий банк даних про сучасні лікарські препарати та їх розподіл за вказаними групами. Дана класифікація є цінним класифікаційним документом для користування.

За АТХ класифікацією укладений реєстр-формуляр лікарських засобів на території України – Компендіум.

В нашій країні широко використовується також класифікація, яка застосовувалась в довіднику «Лікарські засоби» під редакцією М.Д. Машковського. В певній мірі ця класифікація подібна до яка передбачає такі основні групи лікарських засобів:

1. Лікарські засоби, що діють переважно на центральну нервову систему.
2. Лікарські засоби, що діють переважно на периферичні нейромедіаторні процеси.
3. Засоби, що діють переважно на чутливі нервові закінчення.
4. Засоби, що діють на серцево-судинну систему.
5. Засоби, що підсилюють видільну функцію нирок.
6. Засоби, що стимулюють і розслаблюють мускулатуру матки.
7. Засоби, що регулюють метаболічні процеси.
8. Антигіпоксанти і антиоксиданти.
9. Імуномодулятори та імунокоректори.
10. Протимікробні, противірусні та протипаразитарні засоби.
11. Препарати для лікування онкологічних захворювань.
12. Рентгеноконтрастні та інші діагностичні препарати.

Ці класи лікарських препаратів поділені на групи (а останні, в свою чергу, в деяких випадках – на підгрупи), виходячи з таких основних ознак: основних фармакологічних властивостей; основних сфер медичного застосування (у випадках, коли лікарські препарати спеціально використовуються для цих цілей); хімічної подібності.

Класифікувати лікарських препарати можна не тільки посилаючись на фармакологічні властивості, а також поділяючи їх на фармако-терапевтичні групи,

в залежності від сфери їх медичного застосування. Такого принципу дотримуються в основному автори у клінічній фармакології та фармакотерапії.

У відповідності до цього, одні і ті самі лікарські препарати можуть входити до різних груп, а до одної фармако-терапевтичної групи можуть входити лікарські препарати різних фармакологічних груп. Це пов'язане, по-перше, з тим, що одні й ті самі ліки можна застосовувати для лікування різних захворювань; по-друге, з тим, що лікування одного й того захворювання може відбуватися за допомогою ліків з різними механізмами дії. Прикладами таких сучасних фармако-терапевтичних груп можуть бути:

А. Група препаратів для лікування гіпертонічних захворювань.

Б. Група препаратів для лікування ішемічної хвороби серця.

В. Група препаратів для лікування бронхіальної астми та ін.

Необхідно зазначити, що жодна класифікація на може в повній мірі систематизувати величезну кількість лікарських засобів, що застосовуються в сучасній практиці.

Загальні принципи найменування лікарських препаратів

Кількість лікарських препаратів постійно зростає. Якщо звернутись до довідника Негвера, то бачимо, що в 1968 році нараховувалось 3967 органічних хімічних сполук (субстанцій), запропонованих до цього часу як лікарські препарати. Через 10 років їх кількість приблизно подвоїлась, а в наш час складає більше 200000 препаратів.

Що стосується кількості найменувань (назв) лікарських препаратів, то вона суттєво перевищує ці цифри. Також, в довіднику Негвера в 1968 році нараховувалось понад 26000 найменувань (синонімів), в 1978 – понад 60000, в 1987 – понад 80000, в наш час кількість назв суттєво збільшилась.

Таке суттєве збільшення числа назв пов'язано не лише зі створенням нових лікарських препаратів і присвоєнням їм оригінальних (початкових) найменувань, а також зі збільшенням кількості фармацевтичних фірм, які виробляють одні й ті самі препарати, але під різними торговими (фірмовими) назвами. Це стосується не лише препаратів, які тільки створюються, але й деяких давно відомих, що користуються великим попитом. Наприклад, такий давно відомий препарат як ацетилсаліцилова кислота (аспірин) має понад 400 синонімів; така ж кількість назв у парацетамолу; близько 150 синонімів має стрептоцид, близько 130 – аскорбінова кислота і т.д.

Природньо, що запам'ятати величезну кількість синонімів лікарських препаратів неможливо. Між тим, лікарю і фармацевту (та навіть і хворому) необхідно враховувати, що майже кожний сучасний лікарський препарат може потрапляти до мережі аптек під різними “торговими” назвами.

Єдиної системи (загального принципу) складання назв лікарських препаратів до нашого часу не існує, лише найменування лікарських засобів природнього походження прийнято пов'язувати з їх походженням.

Визначені емпіричним шляхом, отримали назви за тими ефектами, які вони викликали. Так, ацетанлід (викликає жарознижуючий ефект) отримав назву антифебрин – від *anti* і *febris* – жар, лихоманка. За таким же принципом отримав назву антипірін. Етиловий ефір *para*-амінобензенової кислоти, який викликає місцеву знеболюючу дію, отримав назву анестезин від *an* – заперечення та *esthesia* – чутливість, дотик. В наш час продовжують давати назви препаратам за лікарським ефектом, який вони викликають:

Адверзутен – від *adverse* – проти та *tensio* – тиск (крові); Анальгін – від *an* – заперечення та *algos* – біль.

В деяких випадках в назвах препаратів поєднуються елементи лікарської дії та хімічної структури або джерела їх добування:

Уросульфан – сульфамід з переважним впливом на флору сечових шляхів. Вінбластин – алкалоїд з *Vinca* з антибластовою активністю.

Більшість назв сучасних лікарських препаратів прямого зв'язку з лікарською дією не мають. Як правило, при складанні назв індивідуальних препаратів надають перевагу поєднанню елементів (складів) хімічної назви діючої сполуки, а комбінованих – назв компонентів.

Іноді до назв включають фрагменти, які вказують на фармакологічну групу препарату (такі як «нейро», «лепто», «спазмо», «уро», «дерм» та ін.). Так назва «аміназин» походить від назви «хлордиметиламінопропілфенотіазин». Звідси походить і назва «хлорпромазин».

В деяких випадках лікарські препарати зберігають оригінальну хімічну назву. Це відноситься, головним чином, до кислот, лугів, солей важких металів та ін. Наприклад, ацетилсаліцилова кислота – аспірін. Як правило, ферменти, гормони, вітаміни зберігають загальноприйняті біохімічні назви. В деяких випадках до прийнятої назви препарату додають повну назву фірми або її скорочене позначення.

На допомогу лікарю і фармацевту покликана прийти розроблена всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) система міжнародних непатентованих найменувань – МНН. Вперше виконавчий комітет ВООЗ опублікував «Основні принципи складання міжнародних непатентованих найменувань для фармацевтичних речовин» в 1955 році. З того часу ця система постійно удосконалюється. Основне завдання МНН полягало в створенні для фармакологічно активних (лікарських) субстанцій таких найменувань, які б не залежали від патентів, не були б будь-чиєю патентною власністю та могли вільно використовуватись як єдині назви в різних країнах (а з часом і в усьому світі). Таким чином, відпала б необхідність в різноманітності фірмових назв (знаків) для

одних тих самих субстанцій. Одночасне розміщення на маркуванні (будь-який то індивідуальний лікарський препарат або комбінована лікарська форма) фірмового (торгового) і міжнародного непатентованого найменування (МНН) діючого компоненту (або компонентів) дозволило б розпізнавати, які саме діючі речовини містить даний препарат.

Пропозиції щодо рекомендованих МНН найменувань представляються розробниками лікарських засобів до ВООЗ у встановленому порядку (на спеціальних бланках). В деяких країнах вони попередньо розглядаються національними номенклатурними комісіями. ВООЗ проводить експертизу цих пропозицій, після схвалення проект найменувань публікується в пресі, за відсутності заперечень вони розглядаються консультативною радою по міжнародній фармакопеї та фармацевтичним препаратам, затверджуються в якості МНН.

Основні принципи складання МНН передбачають, що такі назви надаються лише фармакологічно активним субстанціям. МНН повинні мати написання та вимову, які легко розрізняються, не бути дуже довгими, не містити анатомічних, фізіологічних і терапевтичних понять. Разом з тим, найменування речовин, які відносяться до групи фармакологічно близьких препаратів, повинні вказувати на цей зв'язок. Рекомендується, зокрема, використовувати для цього загальні частини слів. Наприклад, в назві речовини групи діазепаму включати суфікс «-азепам», антибіотиків групи цефалоспоринів – «-цеф», β -адреноблокаторів групи пропранолола – «-олол» та ін.

Всесвітньою організацією з охорони здоров'я присвоєно та публіковано велику кількість МНН. В наш час МНН надається практично кожному новому лікарському препарату. МНН присвоєно великій кількості вітчизняних лікарських препаратів. Міжнародні непатентовані назви прийняті в сучасній медичній літературі.

Система МНН суттєво полегшила користування сучасними лікарськими препаратами. Лікарі та фармацевти отримали можливість вільно орієнтуватися в “потоці” торгових назв; визначати відповідність препарату потребам хворого; робити заміну однаково діючих препаратів (у випадку розбіжності в їх торгових назвах).

Фармакопейна (контрольно-аналітична) служба отримала можливість висувати чіткі вимоги до співпадіння якісних показників однакових по МНН речовин у випадку розбіжностей в їх торгових назвах. Наслідком цих дій стало також посилення контролю за виконанням розробниками та виробниками лікарських препаратів вимог GLP – Good Laboratory Practice та GMP – Good Manufacturine Practice.

Зв'язок структура – біологічна активність

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

Іншим бар'єром для проникнення лікарської речовини з крові до тканин органу – мішені є стінки капілярів. Для більшості лікарських речовин з невеликою молекулярною масою цей бар'єр є нездоланим. Існує ще один бар'єр – плацентарний, який відокремлює організм матері від плоду. Зазвичай, він є легкопроникним для лікарських речовин, тому вибір препаратів для вагітних жінок відбувається надзвичайно ретельно. В цілому, молекула ліків крім основного фармакофорного угруповання, яке безпосередньо відповідає за терапевтичний ефект, повинна містити також гідрофільні та (або) ліпофільні фрагменти (бути по ним збалансованою), щоб здійснювати її нормальний перенос до відповідної системи організму.

В процесі конструювання лікарського препарату намагаються враховувати наведені вище фактори при введенні відповідних хімічних угруповань в потенційну лікарську речовину. Так, введення в структуру фенольних угруповань, карбоксильних або сульфо-груп, основного або амінійного атома Нітрогену (четвертинна сіль) покращує розчинність у воді органічної молекули лікарської речовини, змінює її основність або кислотність, як правильно, посилює її біоактивність. Наявність н-алкільних ланцюгів, їх подовження, а також введення галогенів, навпаки, підвищує ліпофільність лікарських речовин (розчинність в жирових тканинах, які можуть виконувати роль лікарського депо) та полегшують їх проходження крізь біомембрани.

Присутність розгалужених алкільних замісників та атомів галогенів ускладнюють метаболізм (зокрема біоокиснення) лікарських речовин. Циклоалкільні угруповання покращують сполучення з біорецептором за рахунок Ван-дер-Вальсових сил. Застосування лікарських речовин з спиртовою або карбоксильною групами (у вигляді їх складних або простих ефірів) змінює полярність молекули молекули лікарської речовини та гальмує біодекарбоксілювання. Біологічні системи при дії на них синтетичних лікарських речовин не відчувають різниці між речовинами, в молекулах яких бензенове

кільце замінене на піридинове, або фуранове – на пірольне чи тіофенове. Тобто заміна одного плоского кільця на інше суттєво не впливає на корисну біодію. На цей час виявлено ряд фармакофорних груп, введення яких в молекулу потенційної лікарської речовини надає їй необхідної біоактивності. Наприклад, наявність фенольного угруповання може надавати речовині антисептичних.

Конструювання ліків, що часто згадується як раціональне конструювання ліків або просто раціональне конструювання, – винахідницький процес пошуку/створення нових лікарських засобів, базований, як правило, на знаннях про біологічну мішень. Найчастіше препарат є малою органічною молекулою, що активує (індукує) чи пригнічує (інгібує) функцію біомолекули, як правило білкової природи, що, у свою чергу, виражається в терапевтичній ефективності. У широкому розумінні, конструювання ліків включає розробку молекул, що є комплементарними за формою та зарядом до біомолекулярної мішені, з якою вони взаємодіють/зв'язуються. Часто, але не обов'язково, конструювання ліків спирається на методи комп'ютерного моделювання. Цей тип моделювання іноді називають комп'ютерним конструюванням ліків (*computer-aided drug design CADD*). У свою чергу, конструювання ліків, яке опирається на інформацію про тривимірну будову біомішені, відоме як структура-орієнтоване конструювання ліків (*structure-based drug design*) або, частіше, мішень-орієнтоване конструювання (*target-based drug design*). Окрім малих молекул, біофармацевтичні препарати (наприклад терапевтичні антитіла) стають дедалі важливішим класом лікарських засобів; в цьому випадку також розроблені обчислювальні методи для покращення їх спорідненості, селективності та стабільності.

Фраза «конструювання лікарських засобів» є певною мірою хибною. Більш точний термін це конструювання лігандів (наприклад, конструювання молекули, яка буде взаємодіяти/зв'язуватися з мішенню). Хоча сучасні підходи до прогнозування афінності є досить успішними, існує багато інших властивостей молекул (таких як біодоступність, метаболічний період напіврозпаду, побічні ефекти і т.д.), які повинні бути оптимізовані, перш ніж ліганд стане безпечним і ефективним препаратом. Ці характеристики часто важко передбачити за допомогою раціональних методів проектування. Тим не менше, через високий рівень відсіювання, особливо під час клінічних етапів дослідження потенційного лікарського засобу, в процесі конструювання ліків більше уваги зосереджують на виборі кандидатів у лікарський засіб (*drug-candidates*), фізико-хімічні властивості яких, прогнозовано, призведуть до менших ускладнень у процесі розробки та, як наслідок, до створення лікарського засобу. Крім того, *in vitro* дослідження, доповнені обчислювальними методами, все частіше використовуються на ранніх етапах створення ліків для відбору сполук з більш сприятливими *ADME* (поглинання (*Absorption*), розподіл (*Distribution*), метаболізм (*Metabolism*) та елімінація (*Elimination*)) і токсикологічними профілями.

Біомішені

Біомолекулярна мішень (найчастіше білок (фермент, рецептор) або нуклеїнова кислота) є ключовою молекулою, яка залучена до конкретного метаболічного/сигнального шляху, пов'язаного із специфічною нозологією чи інфекційністю/виживанням певного мікроорганізму. Активація/інгібування потенційної біомішені не обов'язково спричиняє розвиток захворювання, але, за визначенням, повинна бути залучена у розвиток захворювання. У деяких випадках розробляються малі молекули для активації/інгібування функції біомішені в конкретному метаболічному шляху, що змінюється в результаті розвитку захворювання. Малі молекули (наприклад, агоністи, антагоністи, зворотні агоністи чи модулятори, активатори або інгібітори ферментів, активатори і блокатори іонних каналів тощо) розробляють комплементарними до місць зв'язування з біомішенню (активний центр, алостеричний центр тощо). Малі молекули (лікарські засоби) мають бути розроблені таким чином, щоб вони не впливали на інші важливі «нецільові» («*off-targets*») біомолекули (часто трактуються як антимішені), оскільки така взаємодія може призвести до небажаних ефектів. Окремо слід виділити так звану перехресну реактивність (здатність малих молекул неселективно зв'язуватись із цілою групою біомішеней) до споріднених мішеней (високо гомологічних), що мають подібні сайти зв'язування (активні центри), що також приводить до небажаних ефектів.

Раціональна розробка ліків

На відміну від традиційних методів виявлення лікарських засобів (відомих як класична фармакологія), які покладаються на тестування речовин на культивованих клітинах або на тваринах, а також на визначенні придатності видимих ефектів для лікування, раціональні розробки лікарських засобів (також називають зворотною фармакологією) починаються з гіпотези про те, що модуляція конкретної біологічної мішені може мати терапевтичне значення. Для того, щоб біомолекулу було обрано як мішень, необхідні два основні фрагменти інформації. Перший – доказ того, що модуляція мішені є модифікацією захворювання. Він може бути отриманий, наприклад, від пов'язаних досліджень, які показують зв'язок між мутаціями в біологічній мішені та певними захворюваннями. Другий полягає в тому, що мішень із високою спорідненістю буде зв'язуватися з лікарським засобом. Це означає, що вона здатна зв'язуватися з невеликою молекулою і що її активність може бути модульована малими молекулами.

Після ідентифікації відповідної мішені, її, як правило, клонують, виділяють і очищують. Очищений білок потім використовується для проведення скринінгового аналізу. Додатково можна визначити тривимірну структуру мішені.

Пошук невеликих молекул, які зв'язуються з мішенню, починається шляхом скринінгу бібліотек потенційних лікарських речовин. Це можна виконати за

допомогою скринінгового аналізу («вологий екран»). Крім того, якщо наявна структура мішені, методами віртуального скринінгу можна підшукати кандидатів у лікарський засіб. В ідеалі, сполуки кандидатів повинні бути «лікоподібними», тобто вони повинні володіти властивостями, які, як передбачається, призводять до оральної біодоступності, нвлежної хімічної та метаболічної стабільності, мінімального токсичного ефекту. Для оцінки лікоподібності є кілька методів, таких як «Правило П'яти» Ліпінські, а також цілий ряд методів обчислювання, наприклад, ліпофільної спорідненості. У науковій літературі також було запропоновано кілька способів прогнозування метаболічних перетворень препаратів.

Через велику кількість властивостей лікарських засобів, які повинні бути одночасно оптимізовані під час процесу конструювання, іноді застосовують багатоцільові методи оптимізації. Врешті, через обмеження в сучасних методах прогнозування активності, конструювання ліків все ще покладається на щасливий випадок і обмежену раціональність.

Комп'ютерне конструювання ліків

Найважливішою метою конструювання лікарських засобів є прогнозування того, чи буде дана молекула зв'язуватися з мішенню, і якщо так, то наскільки сильно. Найчастіше для оцінки сили міжмолекулярної взаємодії між невеликою молекулою та її біологічною мішенню використовуються молекулярна механіка або молекулярна динаміка. Ці методи також використовуються для прогнозування конформації малих молекул та для моделювання конформаційних змін у мішені, які можуть виникнути, коли невелика молекула зв'язується з нею. Напівемпіричні методи квантової хімії або функціональна теорія щільності часто використовуються для надання оптимізованих параметрів при обчисленні молекулярної механіки, а також забезпечення оцінки електронних властивостей (електростатичний потенціал, поляризованість тощо) кандидата в лікарський засіб, які будуть впливати на спорідненість до зв'язування.

Методи молекулярної механіки також можуть бути використані для отримання напівкількісного прогнозування спорідненості до зв'язування. Також для оцінки спорідненості до зв'язування може бути використана базована на відомостях обчислювальна функція. Ці методи використовують лінійну регресію, апаратне засвоєння, нейронні мережі чи інші статистичні техніки для отримання прогнозованих рівнянь спорідненості до зв'язування шляхом співставлення експериментальних показників спорідненості з одержаними в результаті обчислень енергіями взаємодії між невеликою молекулою та мішенню.

В ідеалі, обчислювальний метод у змозі передбачити спорідненість ще перед тим як сполука буде синтезована, а отже, теоретично, лише одну речовину доведеться синтезувати, економлячи величезну кількість часу та коштів. Реальність полягає в тому, що сучасні обчислювальні методи недосконалі і

забезпечують, у кращому випадку, лише якісно точну оцінку спорідненості. На практиці ж і досі проводити численні повторення конструювання, синтезу та тестування, перш ніж відкрити оптимальний препарат. Обчислювальні методи прискорюють розробку шляхом зменшення кількості необхідних повторень і часто передбачують нові структури. Конструювання лікарських засобів за допомогою комп'ютерів може використовуватись на будь-якому з наступних етапів відкриття ліків:

1. ідентифікація хітів за допомогою віртуального скринінгу (структура- чи ліганд-орієнтоване конструювання);
2. оптимізація спорідненості та вибірковості на шляху «від хіта до лідера» (структура-орієнтоване конструювання, *QSAR* та ін.);
3. оптимізація інших фармацевтичних властивостей лідера при збереженні спорідненості.

Для подолання недостатнього передбачення спорідненості до зв'язування, обчисленої за сучасними розрахунковими функціями, в ході аналізу використовують інформацію про білково-лігандну взаємодію та 3D-структуру сполуки. Для структура-орієнтоване конструювання ліків було розроблено кілька постскринінгових методів аналізу, зосереджених на взаємодії білок-ліганд, з метою покращення збагачення та ефективного видобутку потенційних кандидатів:

1. Консенсусне обчислення
 - Вибір кандидатів шляхом голосування за множинними функціями.
 - Може втратити зв'язок між структурною інформацією про білково-ліганд та критерієм оцінки.
2. Кластерний аналіз
 - Представлення та групування кандидатів відповідно до білково-лігандної 3D інформації.
 - Потребує виразного представлення білково-лігандних взаємодій.

Типи

Існує два основних типи конструювання ліків. Перший називається ліганд-орієнтоване конструювання ліків, а другий – структура-орієнтоване конструювання.

Ліганд-орієнтоване конструювання ліків

Ліганд-орієнтоване конструювання ліків (або непряме конструювання ліків) спирається на відомості про інші молекули, які зв'язуються з біологічною мішенню, що представляє інтерес. Ці інші молекули можуть бути використані для отримання моделі фармакофору, що визначає мінімальні необхідні структурні характеристики, якими повинна володіти молекула для зв'язування з мішенню. Іншими словами, модель біологічної мішені може бути побудована на основі знань того, що з ним зв'язується, і ця модель, у свою чергу, може бути

використана для розробки нових молекулярних утворень, які взаємодіють з мішенню. З іншого боку, можна отримати кількісний взаємозв'язок між структурою та активністю (QSAR), а разом із ним кореляцію між розрахованими властивостями молекул та їхньою експериментально визначеною біологічною активністю. Ці співвідношення QSAR, у свою чергу, можуть бути використані для прогнозування активності нових аналогів.

Структура-орієнтоване конструювання ліків

Структура-орієнтоване конструювання ліків (або пряме конструювання ліків) спирається на знання тривимірної структури біологічної мішені, отриманої за допомогою таких методів, як рентгенівська кристалографія або ЯМР-спектроскопія. Якщо експериментальна структура мішені недоступна, можливе створення її гомологічної моделі на основі експериментальної структури відповідного білка. Використовуючи структуру біологічної мішені, інтерактивні графіки та інтуїцію медичного хіміка, можуть бути розроблені кандидати в лікарський засіб, які, як передбачається, з високою спорідненістю та селективністю зв'язуватимуться з мішенню. Окрім цього, для виявлення нових кандидатів можна використовувати різні автоматичні обчислювальні процедури.

Сучасні методи структура-орієнтованого конструювання ліків можна розділити приблизно на три основні категорії.

Першим методом є ідентифікація нових лігандів для отриманого рецептора шляхом прочісування великих баз даних 3D-структур малих молекул, щоб знайти ті, які відповідають зв'язувальній кишені рецептора, використовуючи швидкі наближені докінгові програми. Цей метод відомий як віртуальний скринінг.

Друга категорія – розробка нових лігандів *de novo*. Цей метод полягає в поступовому збиранні невеликих частин молекули ліганду в межах зв'язувальної кишені. Ці частини можуть бути як окремими атомами, так і молекулярними фрагментами. Ключовою перевагою такого методу є можливість запровадження нових структур, які не містяться в жодній базі даних.

Третім методом є оптимізація відомих лігандів шляхом оцінки запропонованих аналогів в межах зв'язуючої порожнини.

Ідентифікація ділянок зв'язування

Ідентифікація ділянок зв'язування – це перший крок структура-орієнтованого конструювання. Якщо структура мішені або доволі схожого гомолога визначається в присутності зв'язуючого ліганду, то потрібно досліджувати структуру саме ліганда, в цьому випадку місце розташування ділянки зв'язування малозначиме. Однак, незайняті алостеричні ділянки зв'язування також можуть представляти інтерес. Крім того, трапляється так, що доступні тільки структури апопротеїну (білка без ліганду), тож надійна ідентифікація вакантних ділянок, які мають потенціал до зв'язування із високоспорідненими лігандами, стає істотно важливою. Коротше кажучи,

ідентифікація ділянки зв'язування зазвичай залежить від ідентифікації увігнутих поверхонь білка, які можуть розміщувати молекули розмірів лікарського засобу, що також володіють відповідними «гарячими точками» (гідрофобні поверхні, ділянки водневих зв'язків тощо), які призводять до зв'язування ліганда.

Оцінюючі функції

Структура-орієнтоване конструювання ліків намагається використовувати структуру білків як основу для проектування нових лігандів, застосовуючи принципи молекулярного розпізнавання. Вибіркове високоспоріднене зв'язування з мішенню, як правило, є бажаним, оскільки наводить на більш ефективні препарати з меншою кількістю побічних ефектів. Таким чином, одним із найважливіших принципів конструювання чи досягнення потенційних нових лігандів є прогнозування спорідненості до зв'язування певного ліганда з його мішенню (і відомими антимішенями) та використання прогнозованої спорідненості як критерію відбору.



Окремим прикладом раціонального конструювання лікарських засобів є використання тривимірної інформації про біомолекули, отриманої завдяки таким методам, як рентгенівська кристалографія та ЯМР-спектроскопія. Комп'ютерне конструювання ліків, зокрема, стає більш виправданим, коли доступна високороздільна структура цільового протеїну, що зв'язуватиметься з потенційним лігандом. Цей підхід до відкриття лікарських засобів іноді називають структура-орієнтованим конструюванням ліків. Першим однозначним прикладом застосування структура-орієнтованого конструювання, що призвів до затвердженого препарату, є інгібітор карбонагідрази дорзоламід, який затвердили у 1995 році.

Іншим важливим прикладом раціонального конструювання ліків є іматиніб, інгібітор тирозинкінази, розроблений спеціально для протидії гібридному білку bcr-abl, властивого хворим лейкозом (хронічна мієлоїдна лейкемія та інколи гостра лімфолейкоз) носіям філадельфійської хромосоми. Іматиніб суттєво відрізняється від попередніх ліків проти раку, оскільки більшість хіміотерапевтичних представників уражає клітини, що швидко діляться, не диференціюючи ракові клітини від інших тканин.

Тема 2.2. Основні шляхи метаболізму лікарських препаратів

Метаболізмом називають перетворення речовин в процесі їх обміну в живому організмі, які здійснюються за допомогою різноманітних ферментних та хімічних взаємодій. Для позначення явищ метаболізму в організмі використовують також термін “біотрансформація”. Продукти, які утворюються в результаті таких перетворень, називаються метаболітами.

Організм намагається усіма способами позбавитися від чужорідних сполук, які потрапляють до організму ззовні. Тому зусилля метаболізму направлені на те, щоб перетворити речовини у такі сполуки, які б могли легко бути виведеними з організму.

Тобто метаболізм є захисною хімічною функцією організму, спрямованою на підтримання хімічного гомеостазу. Закономірності виведення є майже протилежними закономірностям всмоктування. Так, речовини, добре розчинні у воді, легко виводяться нирками з сечею. Виведення може здійснюватися також через секрет травних залоз у ШКТ, з потом – на шкіру, леткі речовини виводяться з легенів з повітрям, яке видихається.

Деякі сполуки є метаболічно інертними, тобто в організмі вони не підлягають перетворенню і можуть бути виведеними у незмінному вигляді. Не обов’язково вони будуть гідрофільними. Хімічно інертні ліпофільні неполярні галогенпохідні вуглеводнів виводяться дуже важко і накопичуються у жирових тканинах організму. Метаболічні зміни лікарських засобів зводяться здебільшого до утворення або розриву ковалентних зв’язків, з чого можна зробити висновок, що ці реакції є незворотними.

Локалізація метаболізму в організмі

У залежності від локалізації метаболічний процесів виділяють метаболізм:

1. Порожнинний (ентеральний).
2. Позаклітинний (гуморальний).
3. Внутрішньоклітинний.

Оскільки більшість лікарських засобів приймається перорально, важливу роль відіграє ентеральний метаболізм. Він здійснюється у результаті дії гідролітичних ферментів, які секретуються в порожнину ШКТ ендокринними залозами. Ці ферменти мають відносну групову специфічність і здатні

гідролізувати сполуки, які мають в своїй будові складнофірні, амідні, пептидні, глікозидні зв'язки. Естерази та ліпази, які присутні в шлунку, можуть приймати участь в гідролізі складнофірних угруповань (аспірин). Іноді можливі і неферментативні перетворення в ШКТ (гідроліз пеніцилінів під дією HCl). Бактеріальна флора відіграє значну роль у відновленні деяких ароматичних аза- та нітросполук. Ферменти β -глюкуронідази здатні гідролізувати кон'югати глюкуронової кислоти, які потрапляють у жовч. Таким чином, вони вивільнюють лікарський препарат або його метаболіт з кон'югата для можливої реадсорбції (ентерогепатична циркуляція). Гуморальний метаболізм ксенобіотиків здійснюється у внутрішньоклітинних рідинах (крові, лімфі та ін.) В основному цей вид метаболізму обмежується гідролізом ксенобіотиків під дією гідролаз, а також окисненням спиртів, альдегідів, амінів під дією оксиредуктаз. Роль гуморальної ланки у загальному обсязі метаболізму невелика, однак його необхідно приймати до уваги, якщо гідроліз препаратів має значення в інактивації лікарського засобу.

Внутрішньоклітинний метаболізм. Основні метаболічні перетворення ксенобіотиків відбуваються у клітинах печінки, яка представлена набором ферментних систем великої потужності і відносно невеликої специфічності. Печінка анатомічно розташована таким чином, що вона здатна захоплювати і метаболізувати речовини, які приймають перорально і які потрапляють з портальної вени, і в меншій мірі – ксенобіотики, які вводять парентерально. Водорозчинні сполуки метаболізуються переважно з участю ферментів, локалізованих у мітохондріях та лізосомах. Ліпотропні сполуки в основному метаболізуються за участю монооксигеназних систем ендоплазматичного ретикулума. Найбільш важливу роль в метаболізмі відіграють такі ферментні системи: оксиредуктази (окислювальний метаболізм), трансферази (реакції кон'югації) та гідролази (гідроліз).

Серед оксиредуктаз особливе місце займає система цитохром Р-450, функція якої – збільшення полярності молекул і полегшення їх виведення нирками. Оскільки печінка є основним органом, у якому перебігають метаболічні процеси, захворювання печінки можуть приводити до порушення процесів метаболізму ксенобіотиків, і це слід урахувати при виборі дози препарату і термінів його застосування. Захворювання печінки можуть вплинути на час напіввиведення певних препаратів. Збільшення цього часу може привести до передозування лікарських препаратів. Фактори, які впливають на метаболізм:

1. Генетичні. Людина може мати генетичні особливості в активності ферментних систем.

2. Фізіологічні. Головний з них – вік. У більшості новонароджених недорозвинуті ферменти, які відповідають за окислювальний метаболізм і кон'югацію. Неонатальна гіпербілірубінемія є результатом неспроможності організму новонароджених кон'югувати білірубін. У подальшому здатність до

метаболических процесів швидко зростає і досягає нормального рівня у віці 1-2 місяців. У людей похилого віку активність метаболізму знижується, але кількісної оцінки цього зниження поки що не існує. Також до фізіологічних факторів відноситься і гормональний, статеві особливості, зміни кишкової мікрофлори, захворювання (у першу чергу – печінки), якість харчування.

3. **Фармакодинамічні фактори.** На метаболізм лікарських препаратів безпосередньо впливають їх доза, чистота, шлях введення, розподіл у тканинах, здатність сполук зв'язуватися з білками.

4. **Фактори навколишнього середовища.** Лікарські препарати та інші ксенобіотики конкурують за активні центри ферментів, що знижує метаболізм. Крім того, токсичні хімічні речовини (пестициди, окис вуглецю) “отруюють” ферменти, знижуючи їх метаболізм.

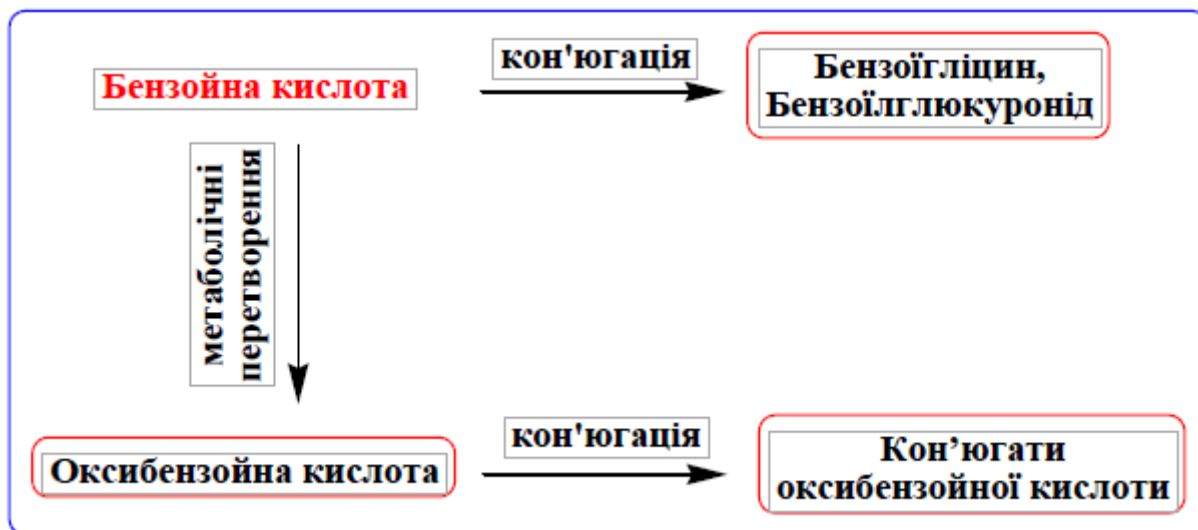
Фази метаболізму. У метаболізмі ліків існують певні закономірності. Основні процеси, які при цьому відбуваються, умовно ділять на процеси I та II фази.

I фаза – фаза функціоналізації – складається з процесів окислення, відновлення та гідролізу. При цьому в молекулі з'являються нові функціональні групи або модифікуються ті, що є в молекулі. В результаті сполуки стають більш полярними та гідрофільними, тобто вони можуть бути легше виведені з організму.

II фаза – фаза кон'югації – включає реакції взаємодії ксенобіотиків або їх метаболітів, які мають активні функціональні групи, з гідрофільними ендogenous молекулами (глюкуроновою, сірчаною, оцтовою кислотами, амінокислотами та ін.) Це ще збільшує гідрофільність ксенобіотику і полегшує його виведення нирками. Приклад: бензол в організмі людини окислюється до фенолу (I фаза метаболізму), а потім останній взаємодіє з глюкуроновою та сірчаною кислотами, і у вигляді кон'югатів виводиться з сечею. Якщо в молекулі ксенобіотику є реакційно здатні групи, він може одразу вступати у реакції кон'югації. У цьому випадку реакції кон'югації передують хімічній модифікації.

У інших випадках ці процеси відбуваються паралельно і можуть конкурувати один з одним.

Приклад: бензойна кислота майже повністю метаболізується кон'югацією з глюкуроновою кислотою та гліцином, і лише незначна її кількість зазнає окислювального перетворення з утворенням ізомерних оксibenзойних кислот, які потім приймають участь у кон'югації:



В ході метаболізму лікарських засобів відбувається зміна їх фармакологічної активності та токсичності.

Реакції I фази зазвичай приводять до введення нових полярних функціональних груп, які можуть посилювати або послаблювати активність та токсичність сполук. Приклад: метаболіти барбітуратів, мепробамата, фенотіазина та інших є біологічно неактивними. Прикладом підвищення активності і токсичності є деацетилювання фенацетину з утворенням п-фенетидину, який викликає гіпоксію за рахунок окислення гемоглобіну та утворення метгемоглобіну.

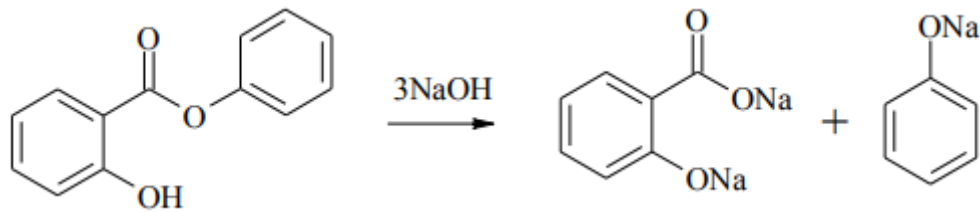
Активація стосується перш за все попередників ліків, **проліків**. Ці сполуки спеціально синтезовано таким чином, щоб у процесі їх біотрансформації утворилась фармакологічно активна речовина.

Приклад: салазопіридазин у результаті відновлювального розщеплення азоредуктазами мікроорганізмів утворює у кишечнику сульфопіридазин та 5-аміносаліцилову кислоту. Комбінована дія сполук, які утворюються, дозволяють вельми ефективно лікувати неспецифічний виразковий коліт.

Гідроліз ефірів травними ферментами дозволяє створити лікарські препарати з урахуванням того, що їх активний метаболіт вивільнюється в результаті гідролізу в шлунково-кишковому тракті.

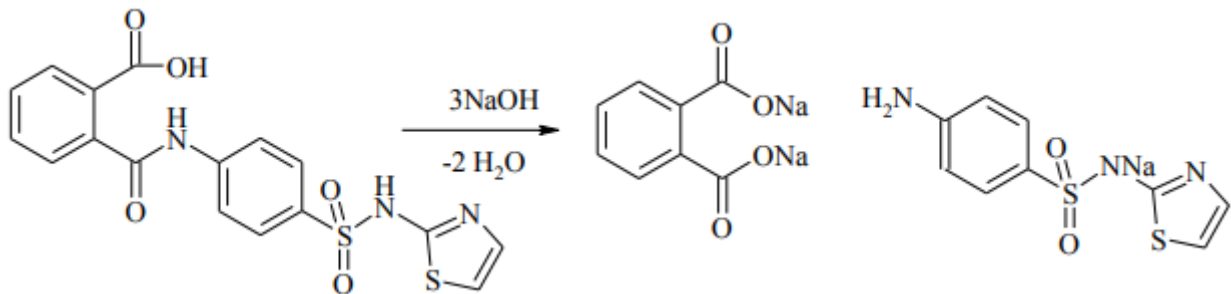
Приклад: левоміцетину стеарат – складний ефір левоміцетину та стеаринової кислоти, який широко застосовується у педіатрії, не має антибактеріальної дії, але на відміну від гіркого левоміцетину є позбавленим смаку. Препарат стає активним під дією кишкової ліпази та ферментів мікрофлори.

Приклад: фенілсаліцилат – складний ефір фенолу і саліцилової кислоти, після прийому всередину не піддається впливу кислого середовища шлунка. Розщеплюється в лужному середовищі тонкого кишечника. Частково всмоктується в кров.



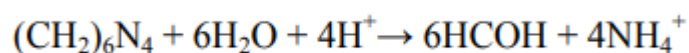
Фармакологічна дія обумовлена дезінфікуючою та бактеріостатичною дією фенолу в кишківнику й у сечовивідних шляхах при виведенні нирками, та протизапальною, анальгетичною та жарознижуючою дією саліцилової кислоти.

Приклад: фталазол – при прийомі всередину препарат повільно абсорбується з травного тракту, в результаті чого виникає висока концентрація його в просвіті товстої кишки, де під впливом мікроорганізмів молекула фталазолу піддається розщепленню. Норсульфазол, що утворюється, має бактеріостатичну дію на збудників кишкових інфекцій.



Приклад: гексаметилентетрамін (уротропін).

Механізм його дії – розщеплення з виділенням активного формальдегіду, відбувається тільки в кислому середовищі. При цьому препарат впливає на бактерії-збудники захворювань сечовивідних шляхів, осередки запалень з високим вмістом кислих продуктів розпаду тканин.



Основні типи реакцій, які відбуваються під час I фази метаболізму:

- Окиснення.
- Відновлення.
- Гідроліз.

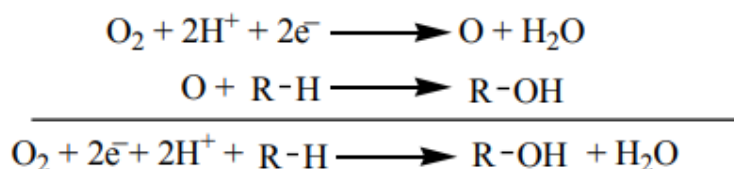
Основні закономірності метаболічного окислення

Окиснення – найбільш загальна реакція в процесі метаболізму. Вона каталізується оксидазами ендоплазматичного ретикулуму печінки і інших тканин. Їх загальна назва – цитохром P-450 монооксигенази. Її функції – реакції окиснювального метаболізму різних ендогенних субстратів – стероїдів, жирних кислот, простагландинів, жовчних кислот – та екзогенних сполук – ксенобіотиків, у тому числі лікарські препаратів.

Різноманітні реакції, які каталізуються цією системою, включають окиснення алканів та ароматичних сполук, епоксидування алкенів, поліциклічних

вуглеводнів та галогенпохідних бензолу, деалкілювання вторинних та третинних амінів, перетворення амінів у N-оксиди, гідроксиламін та нітросполуки, дегалогенування галогенвуглеводнів. Також він каталізує окиснювальне розщеплення органічних тіофосфатів та відновлення азота нітросполук у первинні ароматичні аміни.

Найбільш важлива функція цієї системи – активування молекулярного кисню. При цьому один атом кисню вбудовується у молекулу гідрофобного субстрату, а інший атом приймає участь в утворенні молекулі води:



Введення гідроксильної групи у молекулу гідрофобного субстрату приводить до появи реакційного центра для подальшої кон'югації (2 фаза біотрансформації). З іншого боку, збільшується розчинність речовини у воді (гідрофільність), внаслідок чого полегшується її транспорт та виведення з організму.

Система цитохром P450 каталізує біотрансформацію ксенобіотиків, зазвичай приводячи їх до детоксикації. Інший фермент цієї системи – мікросомальна флавопротеїнмонооксигеназа (ФАД) відповідає за окиснення певних азот та сірковмісних сполук.

Активний центр цитохрома P450 складається з гідрофобного протопорфірину – гема. У відновленій формі Fe^{2+} утворюється 4 зв'язки з атомами азота порфіринового кільця, п'ятий – з залишком цистеїна, шостий – з молекулою води. Вода може бути легко витіснена більш сильним лігандом – CN^- , амінами, похідними імідазолу та піридину. Окиснена форма Fe^{3+} втрачає молекулу води, валентність, яка лишається вільною, відкрита для утворення зв'язків з такими лігандами як O_2 і CO .

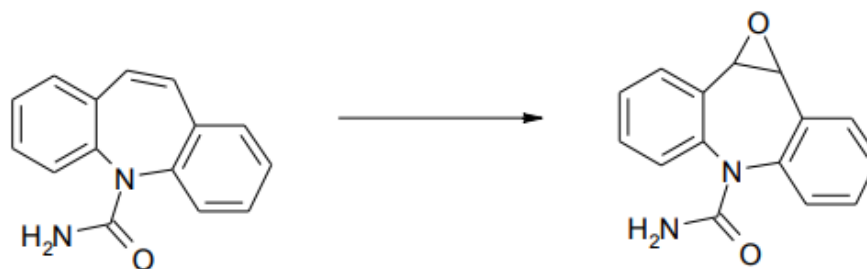
Гідроксилювання

Алкани окиснюються у гідроксиметилпохідні, які потім можуть бути перетворені на карбонові кислоти. Якщо в сполуці декілька метильних груп, зазвичай окислюється тільки одна з них. Гідроксилювання бокового алкільного ланцюжка може перебігати по кінцевому атому, по передкінцевому або по іншим вуглецевим атомам.

Метиленові групи аліциклів легко гідроксилуються, особливо в активованих положеннях: α -положенню до карбонільної групи, α -положенню до подвійного зв'язку, α -положенню до бензольного кільця. Якщо сполука містить аліцикл та ароматичне кільце, легше гідроксилується насичене кільце.

Окиснення алкенів веде до утворення епоксидів, деякі з яких є достатньо стабільними, але більшість – піддаються гідролізу під дією епоксидгідраз з

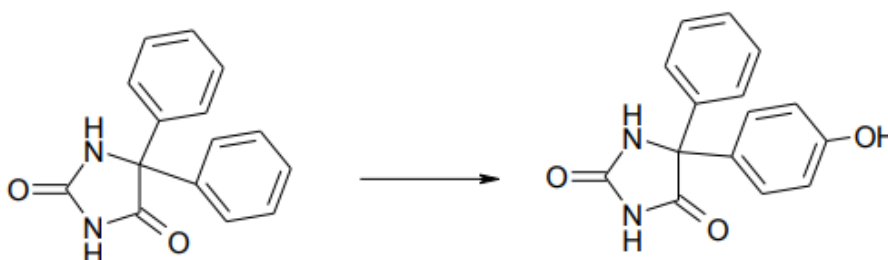
утворенням трансдіолів. Так, наприклад перебігає окиснення карбамазепіну – протисудомного препарату:



Гідроксилювання ароматичних сполук може перебігати за двома механізмами:

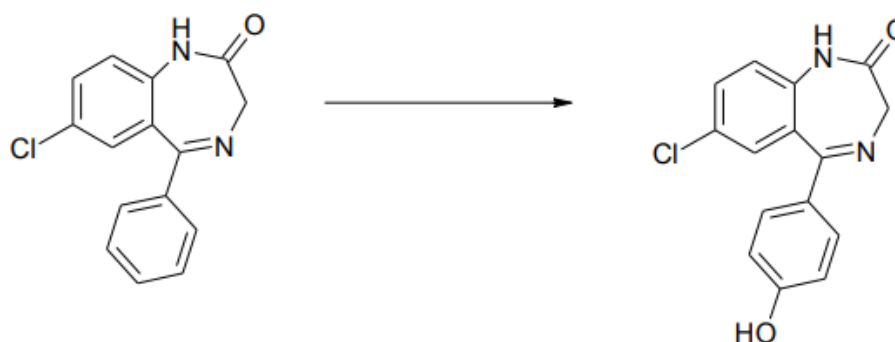
1. Гідроксилювання вільним радикалом або через утворення епоксиду з наступним внутрішньомолекулярним перегрупуванням його у фенол;
2. Утворення 1,2-дигідроарен-1,2-діолів або 1,2-дигідроаренмоноолів, загальним попередником яких є (вірогідно) епоксид.

Якщо у молекулі є декілька ароматичних кілець, гідроксилюється, як правило, одне з них. Приклад – фенітоїн:



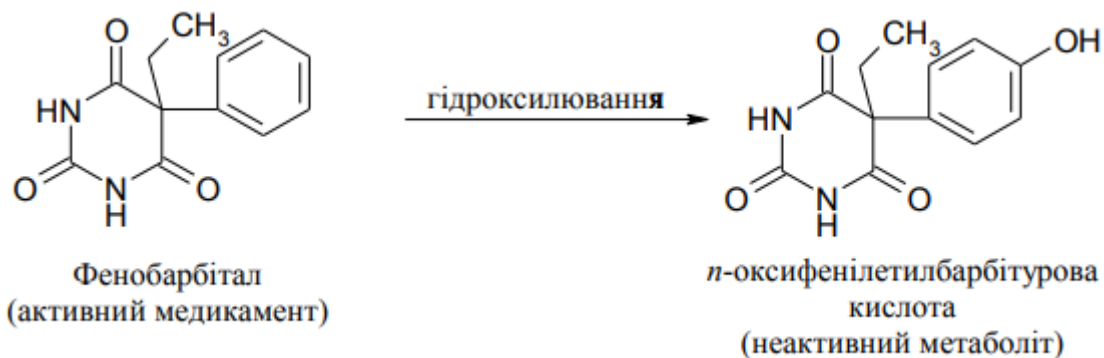
Орієнтація гідроксилювання монозаміщених бензолів визначається, головним чином, природою замісника. Сполуки, які містять електродонорні замісники, гідроксилюються легко, переважно в *n*-положення. Гідроксилювання речовин, які містять електроакцепторні замісники перебігає важче (в *m*- та *p*-положення). У деяких випадках за наявності таких замісників гідроксилювання взагалі неможливе.

Якщо в молекулі два ароматичні замісники, реакція іде по кільцю, де електронна густина є вищою. Наприклад, гідроксилювання діазепаму іде переважно по кільцю, яке не містить електроакцепторних замісників.



Поліциклічні ароматичні вуглеводні піддаються епоксидуванню з наступним утворенням транс-діолів.

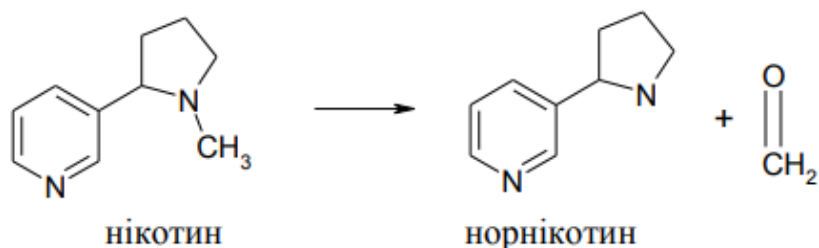
Метаболізм фенобарбіталу



Окиснювальне дезалкілювання

Більшість ксенобіотиків метаболізується в організмі шляхом видалення N-, O-, S-алкільних груп з утворенням відповідних амінів, фенолів або тіолів. Ферментні системи дезалкілювання локалізовані у мікросомах печінки. Для їх роботи необхідні НАДФН₂ та кисень.

Однією з найбільш важливих є дезалкілювання вторинних та третинних амінів з утворенням первинних. Механізм цієї реакції полягає у ферментативному утворенні N-оксиду або нестійкого карбіноламіну, який зазнає ферментативного або самодовільного перегрупування і розпадається на амін та оксосполуку:

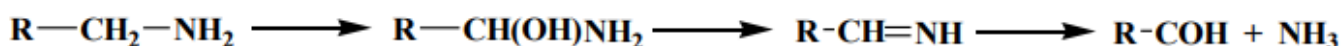


В процесі дезалкілювання зазвичай утворюються сполуки, які є більш токсичними. Наприклад, норкодеїн у 6 разів токсичніший за кодеїн.

Механізми O- та S-дезалкілювання є подібними і приводять до утворення вільних спиртів (фенолів) та тіолів відповідно і альдегідів.

Окиснювальне дезамінування

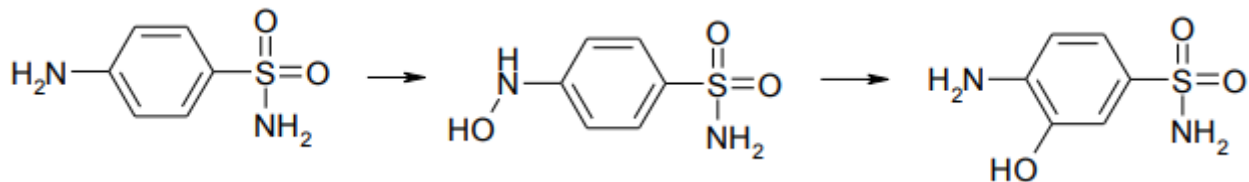
Первинні аміни метаболізуються шляхом окиснювального дезамінування під дією амінооксидази у присутності НАДФН₂ та кисню, утворюючи відповідний амін та аміак:



Така реакція призводить до повної втрати біологічної активності.

N-окиснення амінів

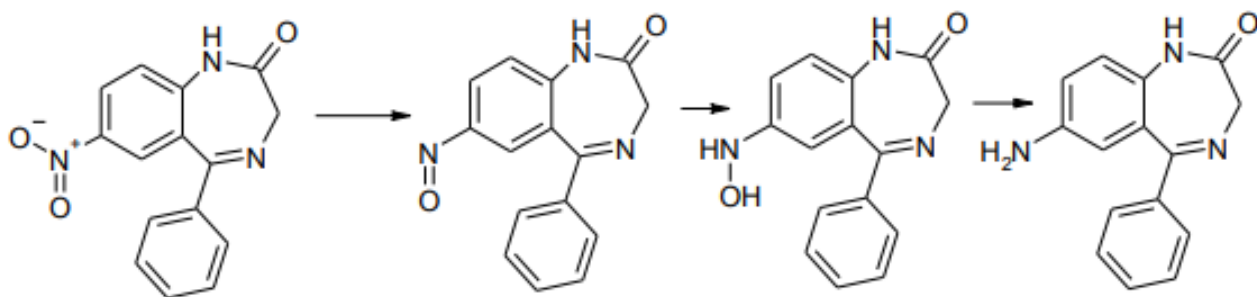
Продуктами окиснення є гідроксиламіни, які є більш токсичними ніж аміни. Є думка, що гідроксиламіни є попередниками o-гідроксилювання:



Таким чином, аміни метаболізуються за рахунок N-дезалкілування, окиснювального дезамінування та N-окиснення.

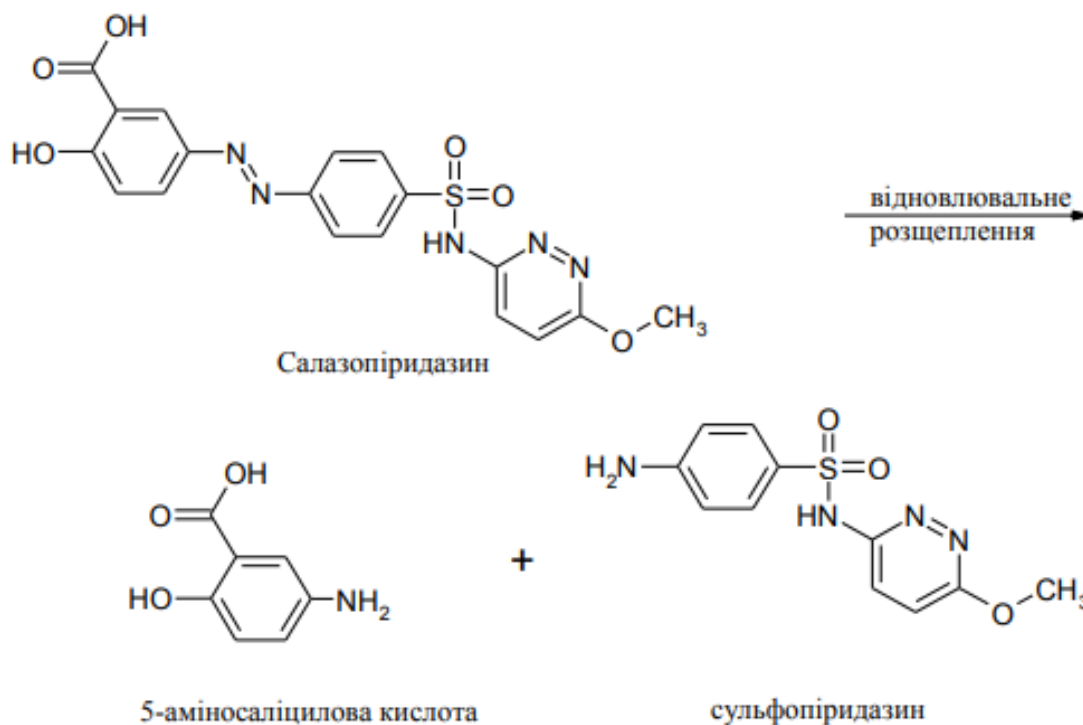
Основні закономірності метаболічного відновлення

Крім окиснювальної системи в мікросомах печінки містяться ферменти-редуктази, які каталізують відновлення азо- та нітросполук до первинних амінів. Ароматичні нітросполуки спочатку відновнюються до нітрозосполук, похідних гідроксиламіну, а потім – до ароматичних амінів:



Відновлення азосполук перебігає через стадію утворення гідразосполук, потім зв'язок розривається і утворюються два ароматичних аміни.

Метаболізм салазопіридазину



Ми з вами говорили про процеси мікросомального перетворення ксенобіотиків. Останні можуть метаболізуватися також і немікросомальними ферментними системами. Приклад цих перетворень – окислення спиртів у альдегіди алкогольдегідрогеназою, для дії якої необхідний кофермент НАД або

НАДФ. В нормі 2/3 алкоголю метаболізується таким чином, а 1/3 – з участю мікросомальних ферментів. При алкогольних інтоксикаціях вклад мікросомальних ферментів в метаболізм збільшується, тобто вони відволікаються від метаболізму інших ксенобіотиків. Цим можна пояснити підвищену чутливість питущих до анестетиків, анальгетиків та інших ліків.

Деякі лікарські препарати блокують альдегіддегідрогеназу, блокуючи метаболізм етанолу на стадії утворення токсичного ацетальдегіду. При цьому спостерігаються токсичні явища. Цей принцип покладений в основу лікування алкоголізму.

Основні закономірності метаболічного гідролізу

Метаболічні перетворення складних ефірів та амідів каталізуються гідролітичними ферментами, які містяться в різних тканинах та плазмі. Продукти метаболізму (карбонові кислоти, спирти, феноли, аміни) є більш полярними і краще здатні до утворення кон'югатів і до виведення. Класичний приклад – гідроліз аспірину.

Основні типи реакцій, які відбуваються під час II фази метаболізму

Більшість лікарських засобів є досить ліпофільними, тому вони важко виводяться з організму. При кон'югації вони взаємодіють з певними ендogenous молекулами (глюкуроною кислотою, гліцином та ін), в результаті чого стають більш гідрофільними і в такому вигляді виводяться з організму. Іноді це відбувається після реакцій I фази метаболізму. Звичайно реакції кон'югації приводять до детоксикації та зниження або повної втрати активності лікарської сполуки. Таким чином, II фазу можна розглядати як фазу детоксикації та втрати активності.

Найбільш розповсюджений шлях у метаболізмі – глюкуронування. Причин для цього декілька:

1. доступність глюкуронової кислоти (похідна глюкози);
2. велика кількість функціональних груп, які можуть взаємодіяти з глюкуроною кислотою в присутності ферментів;
3. сильне підвищення розчинності продукту кон'югації у воді.

Глюкуронування однієї функціональної групи приводить до достатнього підвищення екскреції, тому диглюкуронування спостерігається рідко.

У залежності від функціональної групи субстрату, яка приймає участь у реакції, глюкуроніди можуть бути O-, N-, S- та C-глюкуронідами.

Кон'югація з сульфатом більш характерна для фенолів, іноді – для спиртів та амінів. На відміну від глюкуроніду, кількість сульфату в організмі є обмеженою, і він у першу чергу використовується для кон'югації ендogenous сполук.

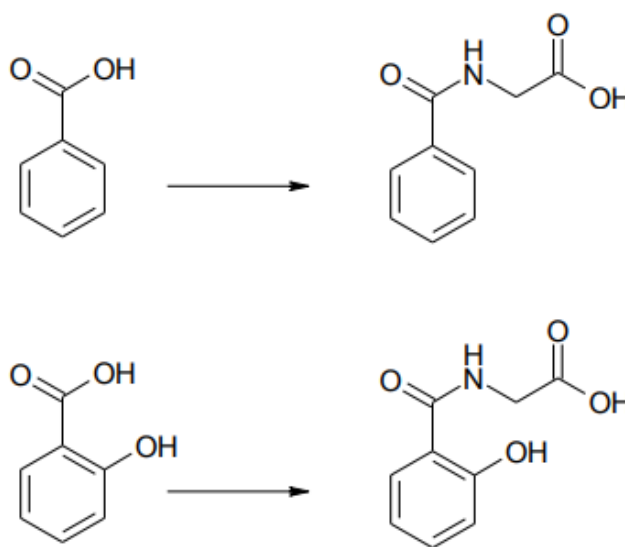
Сульфатування включає в себе активацію неорганічного сульфату за допомогою АТФ-сульфурилази з утворенням коензиму 3'-фосфоаденозин-

5'фосфосульфата (ФАФС), від якого сульфатна група може легко перенестись до сульфату.

Кон'югація з амінокислотами

Цей шлях метаболізму в II фазі спостерігається для органічних кислот. Кон'югація з амінокислотами конкурує з глюкуронуванням, оскільки кількість амінокислот в організмі є обмеженою. На відміну від двох перших шляхів, амінокислоти (гліцин та глутамін) вступають у реакції без попередньої активації в коензими. Навпаки, активується субстрат за рахунок взаємодії з АТФ та коензимом А.

Обидві реакції перебігають в мітохондріях клітин печінки та нирок. Продукти кон'югації бензойної та саліцилової кислоти з гліцином добре відомі і визначені у якості їх метаболітів:



Для сполук, які містять первинну аміногрупу, важним шляхом метаболізму також є ацетилювання. Постачальник ацетильної групи – ацетил-КоА. Перенос ацетильної групи відбувається N-ацетилтрансферазами. (приклад – продукт відновлення нітразепаму, стрептоцид).

Стратегія проліків

Багато сполук, які мають потужний ефект, при перевірці виявляють низьку активність, що може бути наслідком багатьох факторів, включаючи слабе всмоктування, швидкий метаболізм або виведення, повільне проникнення до місця дії тощо. Ще одним серйозним недоліком часто є висока токсичність. Все це змушує вести пошук структур, які не мали б наведених вище негативних якостей. У подібному випадку корисним може виявитися створення проліків – неактивних сполук, які в результаті біотрансформації в організмі перетворюються в активну форму, проникають до місця дії і надають бажаний фармакологічний результат. Проліки мають такі структурні угруповання, які дозволяють їм легко подолати в організмі захисні бар'єри та точно дістатися до хворого органу. Потрапивши до

біомішені, ці сполуки метаболізують, перетворюючись в справжні ліки. Ця стратегія в наш час дуже поширена.

Концепція антиметаболітів

Базується на створенні синтетичної лікарської речовини, структурно близької до натурального метаболіту організму людини. Завдання такої синтетичної речовини, яку називають антиметаболітом, полягає в заміні метаболіту в природних реакціях організму.

Антиметаболіти повинні лише частково виконувати в організмі функції метаболітів. Будучи хімічними імітаторами метаболітів, лікарські речовини такого роду «ошукуючи» контролюючі ферментні системи, вбудовуються в метаболічну схему та змінюють собою справжній метаболіт. Подібний прийом був успішно використаний в синтезі протиракових препаратів, також для гальмування росту та розвитку патогенних вірусів при створенні ацикловіру –високоєфективного антигерпесного препарату. Цікавий факт був встановлений вченими при вивченні метаболізму широко відомого препарату червоного стрептоциду (пронтозилу), який виявляв високу активність проти гемолітичного стрептококу. З'ясувалося, що в живому організмі він перетворювався на активну лікарську речовину – сульфаніламід, а саме стрептоцид. Подальші випробування показали, що сульфаніламід є структурними аналогами пара-амінобензойної кислоти і порушують синтез фолієвої кислоти. Фермент, відповідальний за синтез останньої, використовує не амінобензойну кислоту, а її імітатор –сульфаніламід. Фолієва кислота необхідна організму для синтезу пуринових основ і подальшого синтезу нуклеїнових кислот. Поява в середовищі похідних сульфанілової кислоти призводить до припинення росту бактеріальних клітин.

Тема 2.3. Нестероїдні протизапальні засоби

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – також відомі як нестероїдні протизапальні агенти/анальгетики (НПЗА), або нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) це клас лікарських засобів, які забезпечують анальгетичний та антипіретичний (жарознижуючий) ефекти і, при застосуванні у вищих дозах, протизапальний ефект.

Часто в вітчизняній науково-популярній медико-фармацевтичній літературі можна зустріти використання англomовної абрeвіатури до назви цієї групи препаратів: NSAIDs – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Термін «нестероїдні» відрізняє ці препарати від стероїдів, які, серед широкого кола інших ефектів, мають аналогічні ейкозаноїд-пригнічуючу і протизапальну дію. Як анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби незвичайні тим, що вони не є наркотичними і, отже, можуть бути використані як альтернатива наркотикам, оскільки не призводять до звикання.

Найвідомішими представниками цієї групи препаратів є ацетилсаліцилова кислота (аспірин), ібупрофен, диклофенак і напроксен, вони усі продаються в аптеках більшості країн.

Станом на сьогодні немає єдиної універсальної класифікації НПЗП, для зручності і для відповідної потреби їх розподіляють за наступними критеріями:

- за хімічною структурою;
- тривалістю і силою протизапального, анальгезивного ефекту;
- селективністю, впливом на метаболізм суглобового хряща та іншими параметрами асоційованими з механізмом реалізації ефекту.

Класифікація нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) за хімічною структурою

I. Похідні кислот

✓ *Арилкарбонові кислоти*

Похідні саліцилової кислоти або саліцилати

Ацетилсаліцилова кислота

Дифлунісал

Похідні антранілової кислоти або фенамати

Мефенамінова кислота

Мефенамінат натрію

Ніфлумова кислота

✓ *Арилалканові кислоти*

Похідні арилоцтової кислоти

Диклофенак натрію

Похідні гетерооцтової кислоти

Кеторолак

Похідні індол-/інденоцтової кислоти

Індометацин

Суліндак

Етодолак

Похідні арилпропіонової кислоти

Ібупрофен

Напроксен

Кетопрофен

✓ *Енолінові кислоти*

Похідні піразоліну

Фенілбутазон

Метамізолу натрієва сіль

Феназон

Бутадіон
Оксиками
Піроксикам
Мелоксикам

II. Деякі інші похідні

Німесулід
Колхіцин
Целекоксиб
Набуметон

III. Комбіновані препарати

Артротек (диклофенак + мізопростол)
Амбене (фенілбутазон + дексаметазон)
Аспіфат (кислота ацетилсаліцилова + сукральфат)
Доларен (диклофенак + парацетамол)

Класифікація НПЗП за вираженістю протизапального ефекту

✓ *НПЗП із вираженою протизапальною активністю*

Саліцилати (кислота ацетилсаліцилова, дифлунісал)
Піразолідини (фенілбутазон)
Похідні індолоцтової кислоти (індометацин, суліндак, етодолак)
Похідні фенілоцтової кислоти (диклофенак)
Оксиками (піроксикам, мелоксикам)
Алканони (набуметон)
Похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен, фенопофен, флурбіпрофен, кетопрофен, кислота тіапрофенова)
Похідні сульфонанлідів (німесулід)
Похідні інших хімічних груп (целекоксиб)

✓ *НПЗП зі слабкою протизапальною активністю*

Похідні антранілової кислоти (мефенамова кислота)
Піразолони (метамізол натрію, пропіфеназон)
Похідні параамінофенолу (парацетамол)
Похідні гетероарилоцтової кислоти (кеторолак)

З відкриттям двох ізоформ ЦОГ* була запропонована класифікація НПЗП (J. Frolich, 1997 p.) у модифікації: селективні інгібітори ЦОГ-1 (низькі дози кислоти ацетилсаліцилової); неселективні інгібітори ЦОГ – більшість НПЗП (диклофенак, ібупрофен, піроксикам, індометацин); селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід); високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб).

***Циклооксигеназа (ЦОГ;** офіційна назва — *простагландин-ендопероксид-синтаза, PTGS*) – фермент (точніше, родина ізоферментів, КФ 1.14.99.1), що відповідає за утворення простаноїдів, а зокрема тромбоксану і простагландинів, як-от простацикліну, з арахідонової кислоти. Тому два людських ізоферменти PTGS1 і PTGS2 у медичній літературі часто називають ЦОГ-1 і ЦОГ-2.

Механізм протизапальної дії НПЗП пов’язаний із пригніченням ними активності ЦОГ – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти і, як наслідок, зниженням синтезу простагландинів (ПГ). На початку 90-х років ХХ ст. Дж. Вейном встановлено, що в організмі одночасно існує дві ізоформи ферменту ЦОГ – ЦОГ-1 (конститутивна) і ЦОГ-2 (індукована). Вони мають різні функції: ЦОГ-1 відповідає за синтез ПГ, що беруть участь у захисті слизової оболонки ШКТ, регуляції функції тромбоцитів і ниркового кровотоку, а другий ізофермент (ЦОГ-2) бере участь у синтезі ПГ при запаленні. Терапевтичний ефект НПЗП реалізується за рахунок гальмування активності ЦОГ-2, а основні побічні ефекти з’являються при інгібуванні ЦОГ-1 (схема 2.1). Протизапальна дія НПЗП також пов’язана з гальмуванням перекисного окиснення ліпідів, стабілізацією лізосомальних мембран, гальмуванням процесів утворення макроергічних зв’язків у процесах окисного фосфорилування, гальмуванням агрегації нейтрофілів, пригніченням синтезу, взаємодією з рецепторами, інактивацією інших медіаторів запалення (брадикінін, лімфокіни, лейкотрієни, фактори комплементу й ін.).

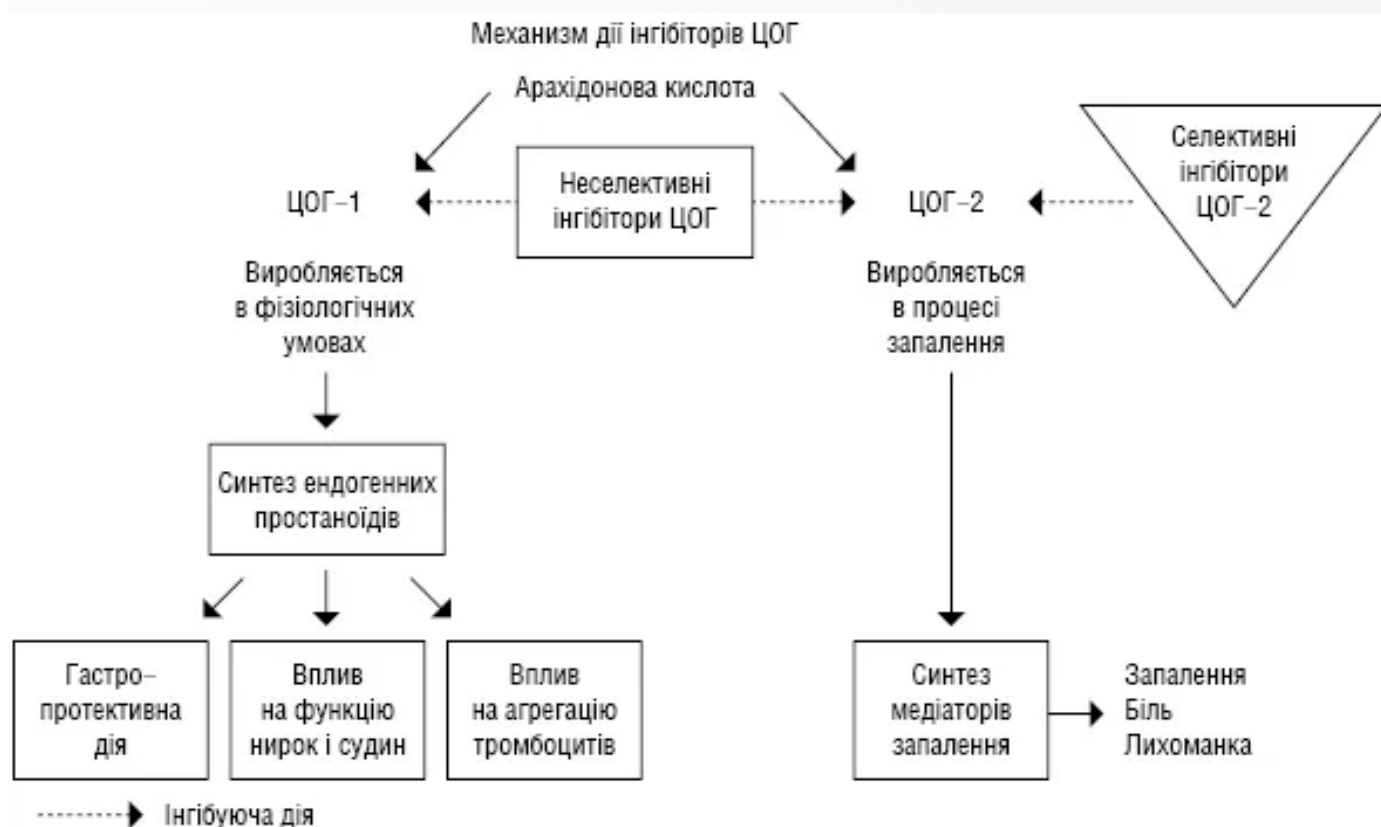


Схема 2.1. Механізм дії інгібіторів ЦОГ.

НПЗП по-різному впливають на біосинтез глікозаміногліканів (ГАГ), процеси проліферації клітин, біосинтез колагену, катаболічні процеси в суглобовому хрящі: інгібують біосинтез ГАГ (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, ібупрофен, фенпрофен, фенілбутазон); не чинять впливу на

біосинтез ГАГ (мелоксикам, диклофенак, суліндак, целекоксиб); стимулюють біосинтез ГАГ (беноксапрофен, тіапрофенова кислота, парацетамол).

Спектр побічних ефектів НПЗП досить широкий. До найбільш частих і небезпечних побічних ефектів належать шлунково-кишкові ускладнення. Термін «NSAID-gastropathy», що був уведений у 1986 р. S.H. Roth, означає ерозивно-виразкові гастроінтестинальні ураження на фоні прийому НПЗП. НПЗП-гастропатіям властиві деякі особливості: поява виразок на фоні прийому НПЗП, гострі множинні ерозії чи виразки, локалізація виразок в антральному відділі шлунка, мало- чи асимптомний перебіг, часті маніфестації, зникнення після відміни препарату. Існує декілька факторів, що спричиняють підвищення ризику НПЗП-гастропатії. До них належать: вік (старше 60 років), наявність патології ШКТ в анамнезі, прийом високих доз чи одночасний прийом декількох НПЗП, одночасний прийом із глюкокортикоїдами, тривале застосування НПЗП (понад 3 місяці), терапія антикоагулянтами та/чи антиагрегантами.

Також для НПЗП характерна низка інших проявів побічної дії:

- ✓ затримка натрію та води і, як наслідок, підвищення АТ;
- ✓ розвиток різного роду кровотеч;
- ✓ алергічні реакції (бронхоспазм, анафілактичний шок, набряк Квінке).

Небезпечна побічна дія похідних піразолону – гематотоксичність. Порушення функції нирок може бути зумовлене як інгібуючим впливом НПЗП на синтез судинорозширювальних ПГ, так і їх нефротоксичною дією. Ураження печінки при застосуванні НПЗП може бути зумовлене як імунними процесами, так і їхньою токсичною дією. Практично всі НПЗП здатні змінювати динаміку препаратів інших фармакологічних груп і самі підпадають під не менш активний вплив з їхнього боку. При застосуванні НПЗП необхідно враховувати можливість їхньої взаємодії з іншими ЛЗ, особливо з непрямыми антикоагулянтами, антиагрегантами (схильність до кровотеч), діуретиками, антигіпертензивними препаратами (зниження ефективності антигіпертензивних препаратів). У хворих на хронічну серцеву недостатність НПЗП можуть підвищити частоту декомпенсацій внаслідок зменшення терапевтичної дії інгібіторів АПФ та діуретиків.

Як патогенетичне лікування НПЗП показані при запаленні м'яких тканин, опорно-рухового апарату, при лікуванні ревматичних, серцево-судинних, нервових захворювань, при травмах, у післяопераційний період та ін. НПЗП широко застосовують для симптоматичної терапії больового синдрому різного генезу, а також для купірування гарячки (пропасниці). Протипоказані НПЗП при індивідуальній непереносимості, пептичній виразці шлунка та/або дванадцятипалої кишки, у період вагітності та годування грудьми, при тяжкому

ураженні нирок. Ацетилсаліцилова кислота протипоказана дітям у віці до 12 років (небезпека розвитку синдрому Рея).

Контрольні запитання та завдання

Для засвоєння теми опрацювати матеріал з підручника «Фармацевтична хімія» за авторством Безуглого і на основі Державної Фармакопеї України по наступних лікарських засобах:

1. Кислота мефенамінова
2. Мефенамінат натрію
3. Диклофенак натрію
4. Кислота ацетилсаліцилова
5. Феназон
6. Метамізолу натрієва сіль
7. Бутадіон
8. Індометацин

Студенти після опрацювання матеріалу повинні знати для вищеперерахованих препаратів:

- ✓ хімічну назву;
- ✓ вміти намалювати структурну формулу препарату;
- ✓ намалювати схему синтезу лікарського засобу;
- ✓ написати реакції ідентифікації (якісне визначення) лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ написати реакцію(ї) для методу кількісного визначення лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ знати фармакологічну групу, форми та спосіб застосування, а також основні патологічні стани, при яких призначаються перераховані лікарські засоби.

Для самостійного засвоєння по даній темі студенти повинні оформити конспект по лікарському засобу Ібупрофену, де повинні описати:

- ✓ хімічну назву Ібупрофену;
- ✓ вміти намалювати структурну формулу препарату;
- ✓ намалювати схему синтезу Ібупрофену;
- ✓ написати реакції ідентифікації (якісне визначення) Ібупрофену;
- ✓ написати реакцію(ї) для методу кількісного визначення Ібупрофену;

Тема 2.4. Анальгетики

Анальгетики за характером фармакологічної дії поділяють на дві основні групи.

1. Наркотичні анальгетики – морфін і близькі до нього алкалоїди (опіати) та синтетичні сполуки, які мають подібні властивості (опіоїди).

2. Ненаркотичні анальгетики – нестероїдні протизапальні препарати.

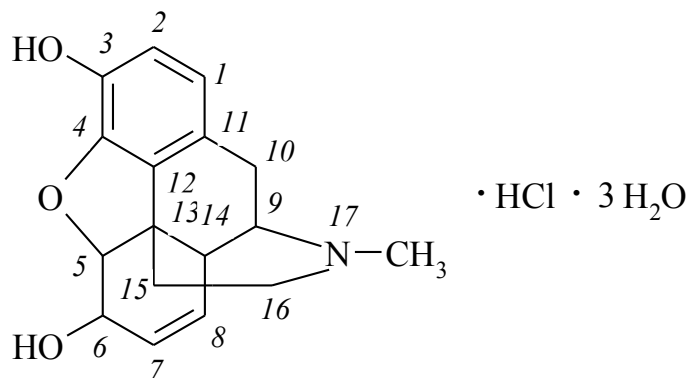
До першої групи належать:

1. Похідні **фенантренохіноліну** природного походження: морфіну гідрохлорид, кодеїн.

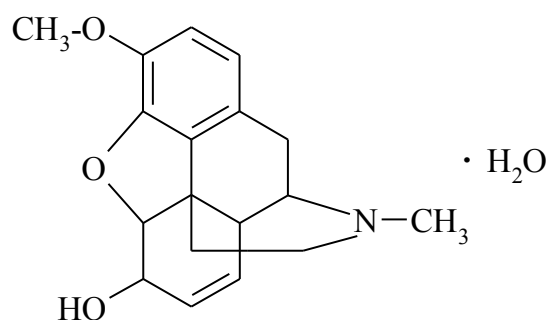
2. *Напівсинтетичні аналоги природних похідних фенантренохіноліну:* етилморфіну гідрохлорид.

3. *Синтетичні наркотичні анальгетики* – похідні **піперидину:** тримеперидин та похідні **циклогексанолу:** трамадол.

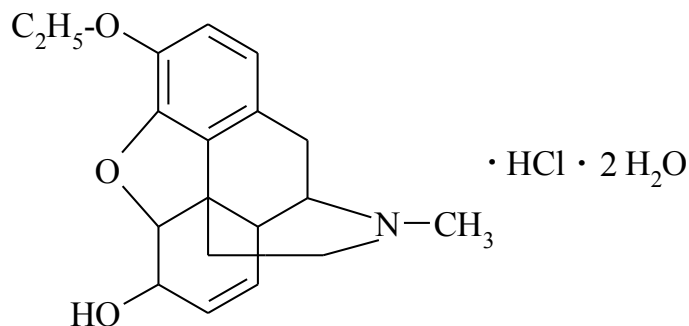
Перша група характеризується сильною анальгетичною дією. Препарати даної групи використовують в екстраординарних випадках, коли є гостра необхідність в швидкому і ефективному знеболенні (хірургічне втручання, поранення, важкі травми, злякисні новоутворення, які супроводжуються больовим синдромом). Іншою характеристикою сполук цього типу є вплив на ЦНС, який виражається в проявах ейфорії, а також в ефекті звикання, яке призводить до фізичної і психологічної залежності (наркоманії), що обмежує їх тривале застосування.



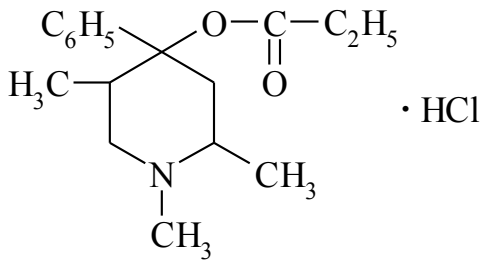
Морфіну гідрохлорид
(7,8-Дидегідро-4,5 α -епокси-17-метилморфінан-3,6 α -діол гідрохлорид три гідрат)



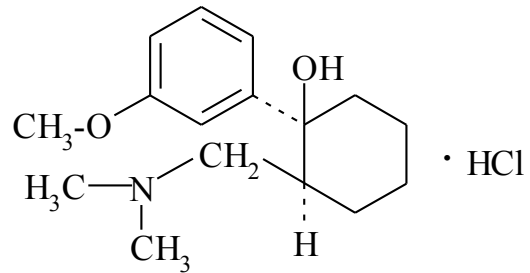
Кодеїн
(7,8-Дидегідро-4,5 α -епокси-3-метокси-17-метилморфінан-6 α -ол або 6-окси-3-метокси-17-метил-4,5-епоксиморфінен-7)



Етилморфіну гідрохлорид
[(5R,6S)-4,5-Епокси-3-етокси-N-метилморфін-7-ен-6-олу гідро хлорид]



Тримеперидину гідрохлорид
(Промедол)



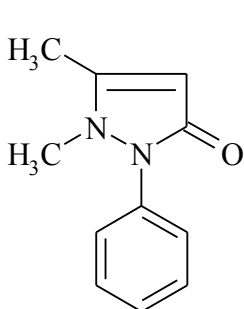
Трамадолу гідрохлорид
[(1*RS*, 2*RS*)-2-[(диметиламіно)метил]-1-(3-метокси-феніл)циклогексанолу гідрохлорид]

Найбільш відомим представником анальгетиків є морфін. В недостатніх (для сну) дозуваннях морфін викликає почуття ейфорії, позбавлення від тривожного стану, визволення від больових відчуттів. Молекулу морфіну багато разів модифікували – при цьому вдавалось отримати сполуки зі значно більшою анальгетичною активністю, але нажаль, і з більш високою токсичністю.

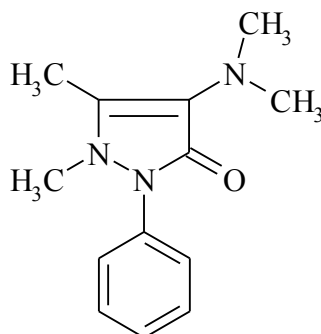
В повсякденній медичній практиці широке застосування знаходять представники другої групи – ненаркотичні анальгетики, які поділяють на:

1. Анальгетики-антипіретики: похідні піразолу: феназон, метамізолу натрієва сіль і *para*-амінофенолу: парацетамол.
2. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

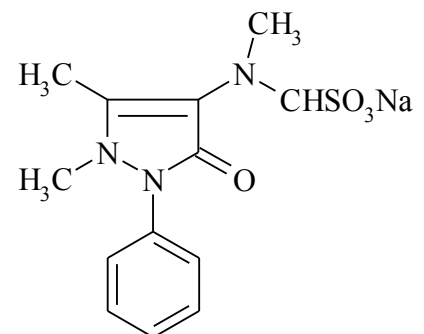
Це препарати антипирин, амінопірин, анальгін. Зазвичай, ці препарати надають не тільки знеболюючий, але й жарознижуючий (антипіретичний ефект). Також встановлено, що при довготривалому вживанні препаратів цієї групи виникає цілий ряд небажаних побічних ефектів, що призвело до обмеження їх застосування. Дія анальгіну розвивається дуже швидко, але на відміну від амідопірину, він не викликає судомних ефектів, може застосовуватись і перорально, і внутрішньом'язово, і внутрішньовенно.



Антипирин



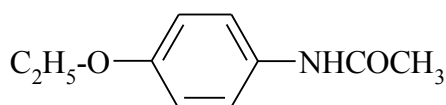
Амінопірин



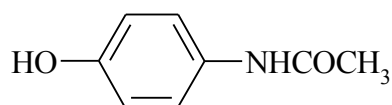
Анальгін
(Метамізолу натрієва сіль;
1-Феніл-2,3-диметил-4-метиламіно-піразолон-5-
N-метансульфонат натрію)

Проте встановлено, що анальгін пригнічує кровотворення. Тому, на теперішній час, у якості жарознижуючих препаратів частіше використовують парацетамол в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Фенацетин та парацетамол належать до нестероїдних ЛЗ з анальгетичним ефектом. За структурою вони відносяться до групи анілідів. Ці засоби мають знеболювальну та жарознижуючу дію. Зазначимо, що при безконтрольному застосуванні вони можуть спричинити порушення у роботі кровоносної системи, печінки та нирок. Механізм дії парацетамолу добре вивчений, з'ясовано, що в результаті дезалкілювання в організмі, яке відбувається дуже швидко, з фенацетину утворюється парацетамол. Тому можна вважати, що фенацетин є проліками.



Фенацетин

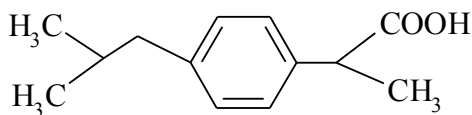


Парацетамол
(*N*-(4-Гідроксифеніл)ацетамід)

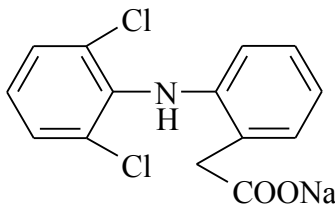
За хімічною структурою нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) класифікують наступним чином:

- ✓ Похідні *піразолідиндіону*: фенілбутазон.
- ✓ Похідні *саліцилової кислоти*: кислота ацетилсаліцилова, натрію саліцилат.
- ✓ Похідні *фенілпропіонової*: ібупрофен, кетопрофен; *фенілоцтової*: натрію диклофенак; *індоцтової*: індометацин; і *антранілової*: кислота мефенамінова; *кислот*.
- ✓ Похідні *бензотіазину*: піроксикам, мелоксикам.

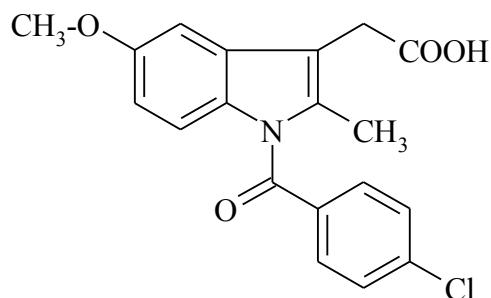
Найбільш ефективними протизапальними засобами є наступні препарати: ібупрофен, натрію диклофенак, індометацин:



Ібупрофен



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



Індометацин

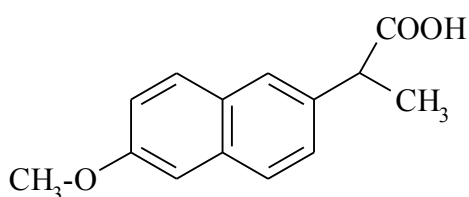
Ібупрофен (бруфен) є малотоксичною сполукою близькою до саліцилатів за протизапальною і анальгетичною дією. Він стимулює утворення ендогенного

інтерферону, має значну жарознижуючу дію. Натрію диклофенак та індометацин мало відрізняються між собою за протизапальною й знеболюючою дією, проте індометацин більш ефективний, хоч і більш токсичний, ніж диклофенак. Натрію диклофенак спочатку застосовувався лише в лікуванні ревматологічних захворювань, де важливі його протизапальний і потужний анальгетичний ефект. Згодом, область його застосування істотно розширилася.

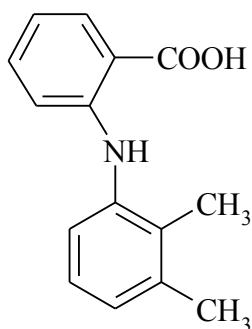
В даний час препарат застосовується в хірургії, травматології, спортивній медицині, неврології, гінекології, урології, онкології, офтальмології.

Індометацин є одним з найбільш сильних інгібіторів синтезу простагландинів, він блокує циклооксигеназу лімфоїдної тканини, зменшує активність В-лімфоцитів, синтез імуноглобулінів і утворення імунних комплексів. Його призначають при деструктивних ураженнях тканин, аутоімунних і імунокомплексних пошкодженнях, при запальних захворюваннях сполучних тканин, ревматоїдному артриті.

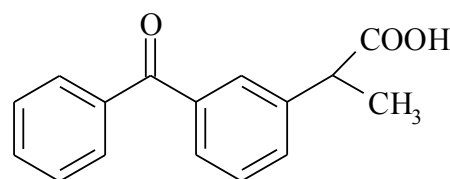
Має сенс також навести такі ефективні нестероїдні протизапальні препарати як напроксен, піроксикам, кетопрфен, суліндак та мефенамінову кислоту:



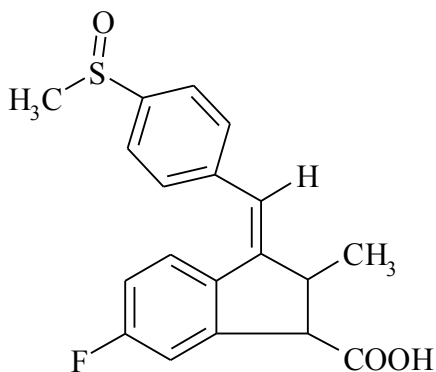
Напроксен



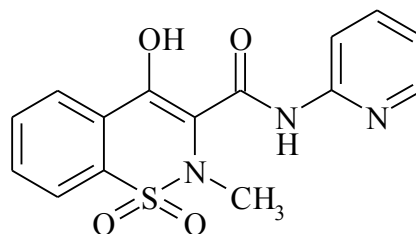
Мефенамінова
кислота
(N-(2,3-Диметилфеніл)
антранілова кислота)



Кетопрфен



Суліндак



Піроксикам

Препарати цієї групи мають виражену анальгетичну активність. Треба також відзначити їх певні переваги перед іншими нестероїдними препаратами завдяки їх кращій сприйнятливості організмом.

Контрольні запитання та завдання

1. Назвіть вимоги до засобів для наркозу.
2. Як класифікують засоби для неінгаляційного наркозу?
3. Які вимоги висувають до снодійних засобів? Охарактеризуйте хімічну будову цих засобів.
4. Охарактеризуйте залежність механізму дії антиепілептичних засобів від їх будови.
5. На які рецепторні системи діють нейролептичні препарати?
6. Охарактеризуйте особливості хімічної будови нейролептиків, транквілізаторів, ноотропних препаратів.
7. Охарактеризуйте типи стимуляторів ЦНС.
8. Напишіть структурні формули анальгетиків: антипірину, анальгіну, парацетамолу.

Тема 2.5. Снодійні засоби

Снодійні засоби (гіпнотичні) (лат. *hypnotica* < грец. *hypnos* – сон) – група психоактивних лікарських засобів, що використовуються для полегшення настання сну і забезпечення його достатньої тривалості, а також при проведенні анестезії. В даний час класифікація АТС не виділяє такої окремої фармакологічної групи.

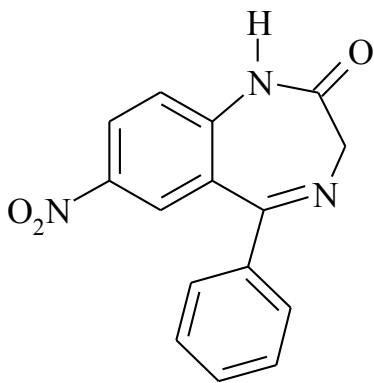
Як снодійні використовують препарати різних фармакологічних груп. ЛЗ, що виявляють снодійну активність, класифікують, з урахуванням принципу їх дії та хімічної будови, на похідні **бензодіазепінового** ряду: нітразепам, діазепам, лоразепам, феназепам, флуразепам, темазепам; **препарати різної хімічної будови**: золпідем, зопіклон; снодійні препарати з наркотичним типом дії, що містять гетероциклічні сполуки – **похідні барбітурової кислоти** (фенобарбітал, етаміналнатрій) та **аліфатичні сполуки** (хлоралгідрат).

Для нормалізації сну застосовують також окремі препарати інших груп, які виявляють снодійний ефект: блокатори гістамінових H_1 -рецепторів (димедрол), засіб для наркозу (натрію оксибутират), препарат гормону епіфіза (мелатонін).

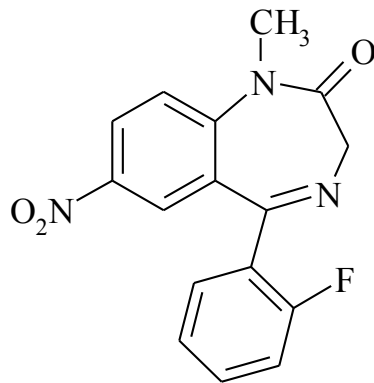
Препарати, що володіють снодійною активністю, класифікують, виходячи з принципу їх дії і хімічної будови:

Агоністи ГАМК (бензодіазепінових) рецепторів:

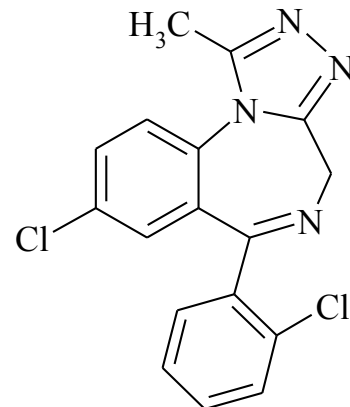
Бензодіазепіни: Нітразепам, Лоразепам, Нозепам, Темазепам, Діазепам, Феназепам, Флуразепам;



Нітразепам



Флунітрозепам



Тріазолам

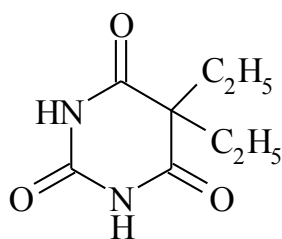
Препарати різної хімічної будови: Золпідем, Зопіклон, Залеплон.

Агоністи мелатонінових рецепторів: Рамелтеон, Тасімелтеон.

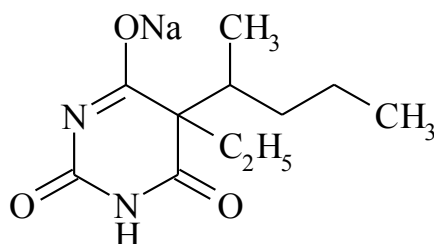
Антагоністи орексинових рецепторів: Суворексант, Лемборексант;

Снодійні засоби з наркотичною типом дії:

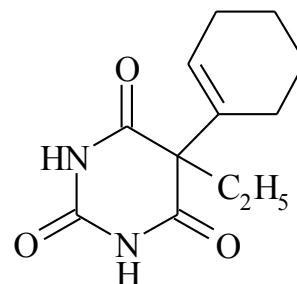
Гетероциклічні сполуки, барбітурати: Барбітал, Фенобарбітал, Етамінал-натрію;



Барбітал



Етамінал-натрію



Циклобарбітал

Аліфатичні сполуки: хлоралгідрат;

Окремі препарати інших груп:

Блокатори H1 гістамінових рецепторів, M-холіноблокатори: Димедрол, Доксиламін;

Засоби для наркозу: натрію оксибутират;

Препарати гормону епіфіза: мелатонін.

Снодійні препарати бензодіазепінового ряду діють переважно на лімбічну систему та її зв'язки з іншими відділами головного мозку, що забезпечують циклічну зміну неспання та сну. Снодійні препарати бензодіазепінового ряду виявляють також виражену анксиолітичну, седативну, протисудомну, м'язоворелаксивну дії. Анксиолітичний та снодійний ефекти бензодіазепінів пов'язані переважно з їх пригнічувальним впливом на лімбічну систему (гіпокамп) та меншою мірою – на активуючу ретикулярну формацію стовбура мозку та кору великого мозку. М'язоворелаксивна дія зумовлена пригніченням полісинаптичних спинальних рефлексів. Механізм протисудомної дії є наслідком активації

гальмівних процесів мозку, що обмежує розповсюдження патологічної імпульсації. Механізм седативного, снодійного ефектів бензодіазепінів пов'язаний із взаємодією зі спеціальними бензодіазепіновими рецепторами. Останні є частиною макромолекулярного комплексу ГАМК_A-рецептора, до складу якого входять рецептори, чутливі до ГАМК бензодіазепінів, барбітуратів, а також іонофори хлору. За рахунок алостеричної взаємодії зі специфічними рецепторами бензодіазепіни підвищують афінітет ГАМК до ГАМК_A-рецепторів та посилюють гальмівну дію ГАМК. Відбувається частіше відкриття іонофорів хлору. При цьому підвищується надходження іонів хлору до нейронів, що призводить до збільшення гальмівного постсинаптичного потенціалу. У наш час бензодіазепіни вважають найбільш оптимальними препаратами, що мають снодійну дію. Особливо ефективні вони при порушенні сну, що пов'язано з емоційним напруженням, неспокоєм та тривогою. При застосуванні бензодіазепінів можуть відмічати феномен віддачі, що виникає при різкій відміні препаратів. Щоб запобігти цьому, бензодіазепіни слід відмінити поступово. При повторному застосуванні препаратів може виникати звикання.

До снодійних препаратів різних хімічних груп відносять Золпідем (похідна імідазопіридину) і Зопіклон (похідна циклопіролону). Ці препарати мають спорідненість до бензодіазепінових рецепторів. Це призводить до активації ГАМК_A-рецепторів, частішому відкриттю хлорних іонофорів та розвитку гіперполяризації. Посилюється процес гальмування, що забезпечує розвиток снодійного та седативного ефектів. Незначною мірою виявляють м'язоворелаксивний, протисудомний ефекти. З побічних ефектів снодійних препаратів похідних імідазопіридину (золпідем) можливі алергічні реакції, гіпотензія, збудження, галюцинація, диспептичні явища, сонливість вдень. Для препарату Зопіклон (похідна циклопіролону) характерний металевий гіркий присмак, іноді нудота, блювання, головний біль, запаморочення, алергічні реакції. Феномен віддачі для цих препаратів незначний. При тривалому застосуванні Золпідему і Зопіклону виникають звикання та лікарська залежність (фізична та психічна), тому тривалість застосування слід обмежити до 4 тижнів.

До снодійних препаратів з наркотичним типом дії відносять такі, що містять **похідні барбітурової кислоти**. Механізм снодійного і седативного ефектів цих препаратів зумовлений взаємодією барбітуратів з алостеричною ділянкою ГАМК_A-бензодіазепін-барбітуратного рецепторного комплексу та підвищенням афінітету ГАМК до ГАМК_A-рецепторів. Це призводить до більш тривалого відкриття нейрональних мембранних каналів для іонів хлору і збільшення їх надходження до клітини. При цьому гальмівний ефект посилюється. Препарати вказаної групи виявляють також протисудомний ефект. При застосуванні барбітуратів (навіть одноразовому) наступного дня після пробудження можуть відмічати післядію – відчуття млявості, розбитості, порушення психомоторних

реакцій, уваги. Для барбітуратів при повторному застосуванні характерна матеріальна кумуляція. Найбільш виражена вона у препаратів, які повільно виводяться з організму (напр. фенобарбітал).

Деякі снодійні речовини відносять до аліфатичних сполук. Одним з них є хлоралгідрат. Це перша синтетична речовина, яка застосована у практичній медицині. Виявляє виражений снодійний ефект до 8 год. На відміну від барбітуратів, практично не порушує структуру сну. У високих дозах викликає наркоз. Наркотична широта у хлоралгідрату невелика (швидко настає пригнічення центрів довгастого мозку). Застосовують його як снодійний, седативний та протисудомний препарат. При повторному введенні хлоралгідрату до нього виникає звикання, можлива залежність (психічна та фізична). Хлоралгідрат має низку негативних ефектів. До них належить можливий негативний вплив на паренхіматозні органи: печінку, нирки, серце. Виявляють ці токсичні ефекти головним чином на фоні патологічних змін цих органів, а також при передозуванні. Крім того, хлоралгідрат викликає виражену подразливу дію, тому його зазвичай призначають разом зі слизом. Найбільш ефективно короткострокове застосування хлоралгідрату (1–3 дні).

Контрольні запитання та завдання

Для засвоєння теми опрацювати матеріал з підручника «Фармацевтична хімія» за авторством Безуглого і на основі Державної Фармакопеї України по наступних лікарських засобах:

1. Діазепам
2. Оксазепам
3. Нітразепам
4. Хлосепід
5. Феназепам
6. Фенобарбітал
7. Етамінал-натрій
8. Хлоралгідрат

Студенти після опрацювання матеріалу повинні знати для вищеперерахованих препаратів:

- ✓ хімічну назву;
- ✓ вміти намалювати структурну формулу препарату;
- ✓ намалювати схему синтезу лікарського засобу;
- ✓ написати реакції ідентифікації (якісне визначення) лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ написати реакцію(і) для методу кількісного визначення лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ знати фармакологічну групу, форми та спосіб застосування, а також основні патологічні стани, при яких призначаються перераховані лікарські засоби.

Тема 2.6. Засоби для наркозу

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

Засоби для інгаляційного наркозу

Для загального знеболення (наркозу або загальної анестезії) анестезіологи використовують різні лікарські засоби. До засобів для інгаляційного наркозу відносять ряд рідин, які легко випаровуються: фторотан, метоксифлуран, діетиловий етер та деякі інші газоподібні речовини (наприклад, закис азоту).

Препарати цієї групи вводять в організм шляхом інгаляції. Інгаляційні наркозні засоби швидко всмоктуються і також швидко виводяться з організму через дихальні шляхи. Діетиловий етер, хлористий етил, хлороформ широко застосовувались для анестезії з початків її виникнення. Довгий час ці сполуки були домінуючими інгаляційними анестетиками проте в наш час вони витіснені менш токсичними сполуками – фторотан (галотан), тефлуран, та іншими галогенвмісними сполуками. Однією з важливих властивостей засобів для інгаляційного наркозу є їх ліпофільність. Ліпофільність речовини визначається як відношення концентрації цієї речовини в жировій тканині до концентрації її в водній фазі (при розподілі речовини між фазами). Механізм дії наркотичних речовин (загальних анестетиків) досі не з'ясований, але можна сказати, що існує залежність між мінімальною концентрацією, яка викликає анестезію та ліпофільністю загальних анестетиків.

Одним з найкращих засобом для інгаляційного наркозу є фторотан:



Також для інгаляційного наркозу застосовують галогенвмісні етери – метоксифлуран, енфлуран, ізофлуран:



Метоксифлуран



Енфлуран



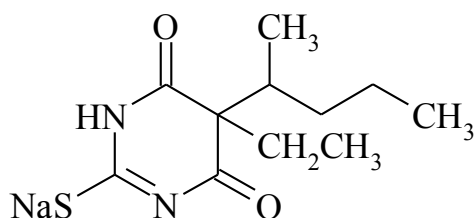
Ізофлуран

Засоби для неінгаляційного наркозу

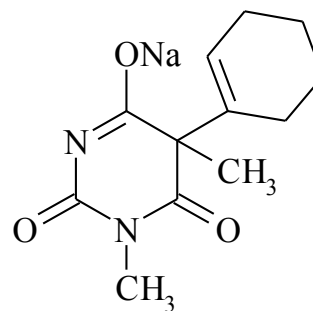
Відповідно до сучасної класифікації, лікарські засоби для неінгаляційного (ін'єкційного) наркозу поділяються на барбітурати (гексенал і тіопентал натрію) і небарбітурові препарати (дроперидол, кетамін, натрію оксибутират, предіон, сомбрівін). Тіопентал і гексенал пригнічують вищі відділи головного мозку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

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

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



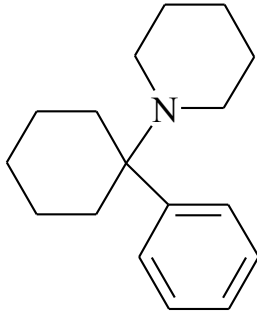
Тіопентал натрію



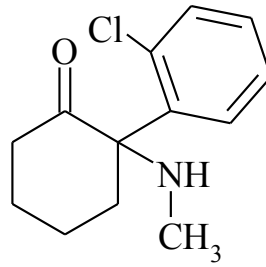
Гексенал (гексобарбітал)

Посилення наркотичної активності при таких модифікаціях барбітуратів пояснюється збільшенням ліпофільності їх молекул. Слід зазначити, що барбітурати є слабкими кислотами. Після введення вони розкладаються на велику кількість неіонізованих форм з високою ліпофільністю, і відповідно, з високою здатністю проникати через різні мембрани і гематоенцефалічний бар'єр. Як ін'єкційні анестетики барбітурати мають ряд переваг: на першому етапі розвитку наркозу вони діють заспокійливо, знімають у пацієнтів страх та знижують можливість наркозного шоку. Істотним недоліком ін'єкційних анестетиків є складність контролю за глибиною та тривалістю наркозу.

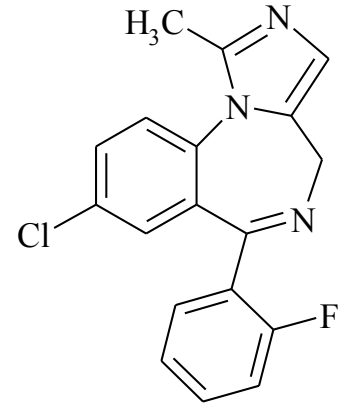
З інших загальних анестетиків слід відзначити похідні циклогексану – фенциклідин та кетамін, а також препарат бензодіазепінового ряду – мідазолам:



Фенциклідин



Кетамін
(2-(2-Хлорфеніл)-2-
(метилаіно)циклогексанон)



Мідазолам

Контрольні запитання та завдання

Для засвоєння теми опрацювати матеріал з підручника «Фармацевтична хімія» за авторством Безуглого і на основі Державної Фармакопеї України по наступних лікарських засобах:

1. Хлороформ
2. Етилхлорид
3. Фторотан
4. Хлоралгідрат
5. Ефір медичний (Діетиловий етер)

Студенти після опрацювання матеріалу повинні знати для вищеперерахованих препаратів:

- ✓ хімічну назву;
- ✓ вміти намалювати структурну формулу препарату;
- ✓ намалювати схему синтезу лікарського засобу;
- ✓ написати реакції ідентифікації (якісне визначення) лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ написати реакцію(ї) для методу кількісного визначення лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ знати фармакологічну групу, форми та спосіб застосування, а також основні патологічні стани, при яких призначаються перераховані лікарські засоби.

Тема 2.7. Психотропні лікарські засоби

Психотропні (грец. *psyche* – душа, свідомість, *tropos* – спорідненість) лікарські засоби вибірково регулюють психічні функції, передусім емоції, мислення, пам'ять, мотивацію поведінки, психомоторну активність, і призначені для застосування при порушеннях психічних функцій, у тому числі при граничних станах. Ці засоби широко призначають також хворим терапевтичного,

хірургічного, онкологічного та інших профілів. Сьогодні розрізняють такі класи психотропних засобів:

1. **Нейролептики** (антипсихотики) – антипсихотичні засоби, що застосовуються при шизофренії, психозах, галюцинаціях та інших розладах психіки.

2. **Транквілізатори** (анксиолітики) – засоби, що знімають патологічний страх, емоційне напруження, надмірне збудження.

3. **Психоседативні** засоби – препарати, що здійснюють недиференційну заспокійливу дію за рахунок зниження збудливості реактивності ЦНС до різних стимулів і концентрації гальмуючих процесів.

4. **Антидепресанти** (психічні енергізатори, тимолептики) – засоби, які покращують патологічно змінений настрій, повертають оптимізм при депресіях, підвищують продуктивність асоціативних процесів.

5. **Психомоторні стимулятори** – засоби, що підвищують розумову і фізичну працездатність, мобілізують енергетичні і функціональні ресурси організму.

6. **Актопротектори** – засоби, що стимулюють працездатність і підвищують резистентність організму в ускладнених умовах (гіпоксія, охолодження, гіпертермія тощо).

7. **Нормотиміки** – засоби, що мають антиманіакальну й антидепресивну дію при психозах, тобто мають бівалентну дію.

8. **Ноотропи** (психометаболічні стимулятори) – засоби, які мають мнемотропну дію (грец. *mneme* – пам'ять), покращують вищі інтегративні функції головного мозку (пам'ять, увагу, навчання тощо).

9. **Адаптогени** – препарати природного походження, які мають неспецифічну загальнотонізуючу дію на функції мозку, ендокринну регуляцію, обмінні процеси і підвищують адаптацію організму до несприятливих умов, що сприяє покращенню роботи ЦНС.

10. **Психодислептики** (галюциногени, психозоміметичні речовини). Як лікарські засоби в цей час не застосовуються, проте деякі з них (наркотичні анальгетики) мають виражену знеболюючу активність і тому застосовуються у медичній практиці.

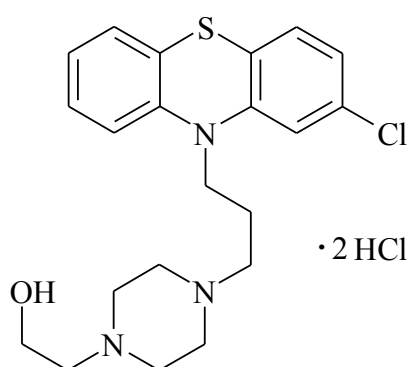
До засобів, що пригнічують функцію ЦНС, тобто депримуємих, належать препарати перших 3-х груп. До засобів, що стимулюють функції ЦНС, належать препарати 4–9-ї груп.

Нейролептичні (антипсихотичні) – психотропні препарати, які пригнічують психічну (вищу) нервову діяльність, емоційний стан, поведінку, усувають марення, галюцинації та інші прояви психозу, але не порушують при цьому свідомості. Разом з цим, вони суттєво пригнічують психомоторне збудження. Початок 50-х років ХХ ст. був відзначений найбільшим відкриттям у психофармакології. Першим таким препаратом була похідна фенотіазину –

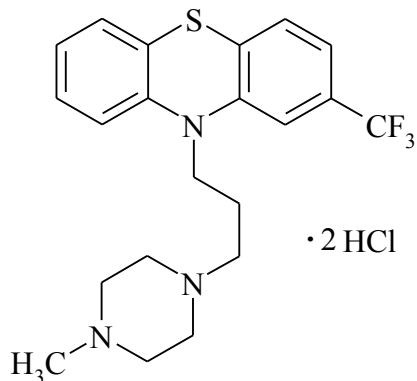
хлорпромазин (аміназин), ефективність застосування якого для лікування психіатричних хворих було встановлено J. Delay і P. Deniker. У 1957 р. вони ввели термін “нейролептики”, визначили їх ознаки. Це стало початком синтезу нових препаратів та широкого застосування їх не тільки у психіатричній практиці. Похідні фенотіазину були названі типовими нейролептиками, всі похідні інших хімічних груп – атиповими. У 1958 р. синтезовано перший антипсихотичний нейролептик із групи бутирофенону – галоперидол; у 1966 р. – родоначальник групи бензамідів – сульпірид; у 1968 р. – перший атиповий нейролептик – клозапін (відсутність екстрапірамідних розладів). Останнім часом у деяких країнах вважають за потрібне замінити назву “нейролептичні” на “антипсихотичні” засоби, оскільки саме нейролептичний синдром (розлад функції екстрапірамідної системи – явища паркінсонізму) є тяжким побічним, небажаним елементом дії цих засобів. Сьогодні у багатьох лабораторіях світу працюють над створенням антипсихотичних засобів, які б не мали згаданої побічної дії. За J. Delay і P. Deniker, до нейролептиків (антипсихотиків) відносяться лікарські засоби, які мають 5 таких ознак: антипсихотична дія; усувають психомоторне збудження різного генезу; переважно впливають на підкіркові структури мозку; можлива психодислептична дія без снодійного впливу; викликають характерні неврологічні і нейровегетативні реакції.

Класифікація. Нейролептики за хімічною будовою поділяються на похідні (типові):

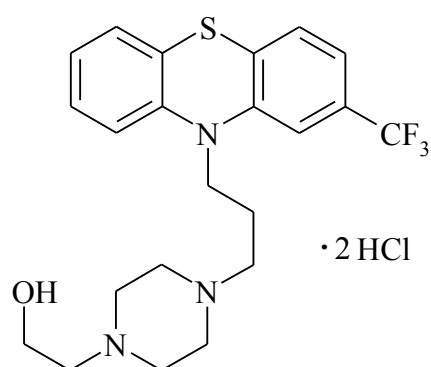
1) фенотіазину – аміназин, пропазин, лівомепромазин, етаперазин, трифтазин, периціазин (неулептил), фторфеназин та ін.;



Аміназин



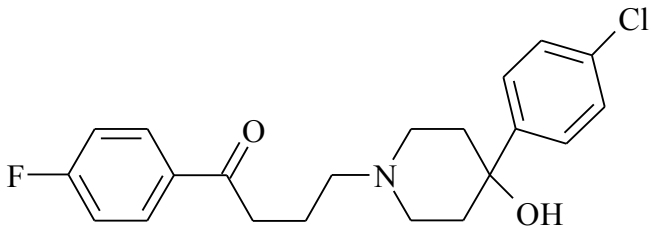
Пропазин



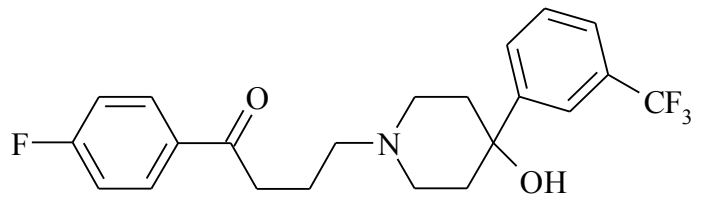
Лівомепромазин

2) тіоксантену – хлорпротиксен, тіотиксен (наван);

3) бутирофенону – галоперидол, дроперидол, трифлуперидол, клоперидол та ін.;



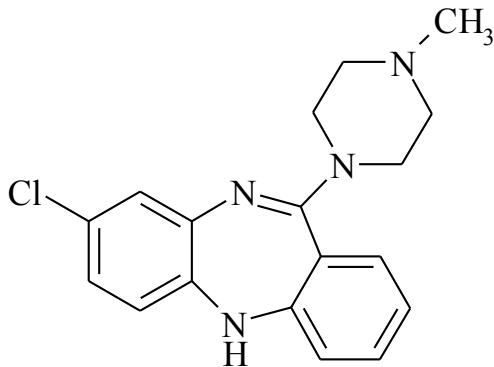
Галоперідол



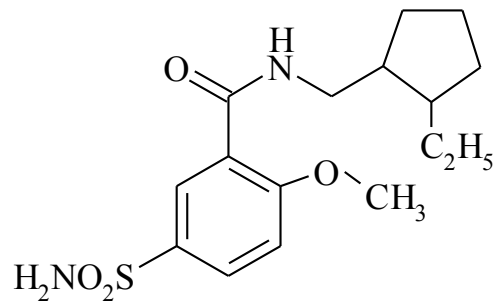
Трифлуперідол

4) бензаміду – сульпірид (еглоніл);

5) різних хімічних класів (нетипові) – клозапін (азалептин), сертиндол.



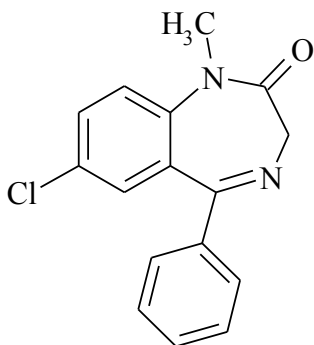
Азалептин



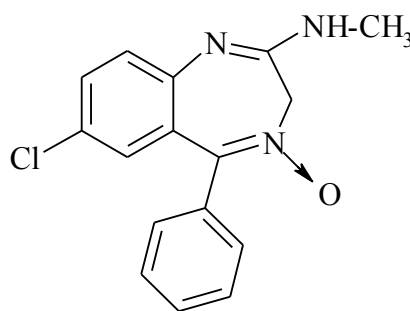
Сульпірид

Транквілізатори (в перекладі з латинської «tranquillo» – заспокоювати) – це психотропні заспокійливі препарати, які сприяють зниженню емоційної напруги, страху, тривоги, дратівливості, поліпшенню сну і нормалізації діяльності вегетативної нервової системи. Вони застосовуються для лікування багатьох захворювань, а саме в боротьбі з неврозами, психозами і т.д. Перший препарат був синтезований в 1951 році, а випробували його лише через кілька років (в 1955 році).

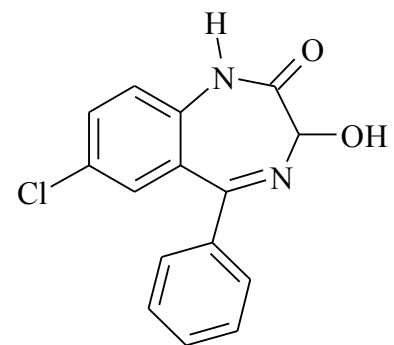
Найбільш ефективні транквілізатори відносять до бензодіазепінового ряду:



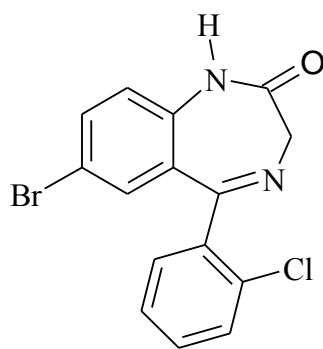
Сибазол (Діазепам)



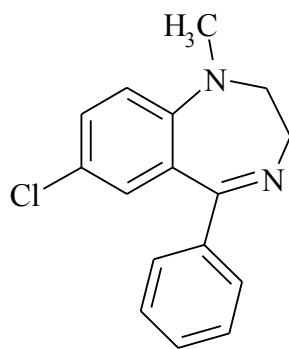
Хлозепід



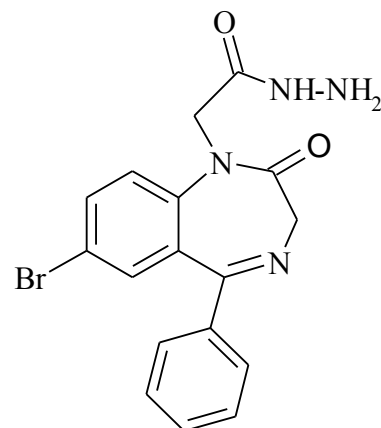
Нозепам



Феназепам



Медазепам



Гідезепам

Аналептики – лікарські засоби, що чинять загальну стимулювальну дію на ЦНС. Підсилюють процеси збудження шляхом полегшення синаптичної передачі або пригнічують гальмівні механізми. У терапевтичних дозах підвищують активність життєво важливих центрів довгастого мозку – дихального і судинорухового, якщо вона знижена. А. збуджують усі рівні ЦНС, при підвищенні дози викликають генералізацію процесів збудження і судомні («судомні отрути»), виявляють «пробуджувальний» ефект при наркозі.

Аналептики **класифікують** за переважною локалізацією стимулювальної дії в ЦНС (на кору великих півкуль – кофеїн; на центри довгастого мозку – коразол, бемеGRID, етимізол, камфора, нікетамід (кордіамін), лобелін, цититон, у т.ч. вибірково на дихальний центр – вуглекислий газ; на спинний мозок – стрихнін) і за механізмом збудження ЦНС (прямий вплив – у більшості препаратів; рефлекторний – у лобеліну і цититону шляхом збудження Н-холінорецепторів у сонній пазусі; змішаний – у кордіаміну і вуглекислого газу, що діють як безпосередньо на ЦНС, так і на хеморецептори в сонній артерії).

У клініці особливо важливий вплив аналептиків на дихальний центр (підвищення збудливості, чутливості до CO_2 і аферентних нервових імпульсів, що викликає прискорення і поглиблення дихання), а також на судиноруховий центр (підвищення тону судин і АТ). Скоротність міокарда підвищують кофеїн, камфора та її водорозчинний препарат сульфокамфокаїн. Кардіотонічний ефект камфори не супроводжується значним підвищенням потреби міокарда в кисні. Камфора поліпшує легеневий кровообіг і альвеолярну вентиляцію, при місцевій дії на шкіру виявляє подразнювальний, протизапальний і помірний антисептичний ефекти. Кофеїн зумовлює психостимулювальний ефект та залежність від ЛП; збільшує потребу серця в кисні; розширює судини головного мозку, скелетних м'язів, серця, нирок; підвищує секрецію шлункового соку, збільшує діурез, гальмує агрегацію тромбоцитів. Етимізол відрізняється від інших А. відсутністю судомного ефекту, наявністю гіпноседативної, бронходилативної, протизапальної та протиалергічної дії, здатністю підсилювати синтез сурфактанта в легенях.

Седативними засобами вважають речовини, які мають загальну недиференційовану заспокійливу дію на організм. Вони посилюють процеси гальмування в центральній нервовій системі, зменшують її рефлекторну збуджуваність, усувають дратівливість, тривогу, психоемоційну нестійкість, що виражається в загальному заспокоєнні.

Седативні засоби **класифікують** за походженням на:

1. Речовини рослинного походження: кореневища з коренями валеріани та їхні комбінації з іншими рослинними речовинами; пустирник, пасифлора, півонія, синюха блакитна (кореневища з коренями), хміль звичайний (шишки), ін.

2. Броміди – натрію бромід, калію бромід, бромкамфора.

Для препаратів цієї групи характерна гарна переносимість, відсутність серйозних побічних явищ і вікових обмежень. У звичайних дозах не викликають міорелаксації, атаксії, явищ психічної і фізичної залежності, у зв'язку з чим часто застосовуються в амбулаторних умовах. У стоматології седативні засоби застосовують для премедикації та комплексного лікування терапевтичної та хірургічної патології на фоні невротичних розладів.

Контрольні запитання та завдання

1. Який гетероцикл знаходиться в основі хімічної структури нейролептиків аміназину, пропазину. Написати його і вказати нумерацію атомів.

2. Написати структурні формули, хімічні і латинські назви аміназину, пропазину, галоперидолу та діазепаму.

3. Написати схему синтезу похідних бензодіазепіну.

4. Написати хімізм реакцій ідентифікації похідних фентіазину.

5. Охарактеризувати фармакопейний метод кількісного визначення аміназину та діазепаму. Вказати титрант та індикатор, пояснити умови титрування та навести формулу розрахунку відсоткового вмісту.

6. За допомогою яких реакцій можна відрізнити похідні фентіазину.

7. Для засвоєння теми опрацювати матеріал з підручника «Фармацевтична хімія» за авторством Безуглого і на основі Державної Фармакопеї України по наступних лікарських засобах – нейролептиках:

- Аміназин;
- Промазин;
- Галоперидол;
- Діазепам;
- Нозепам.

Студенти після опрацювання матеріалу повинні знати для вищеперерахованих препаратів:

- ✓ хімічну назву;
- ✓ вміти намалювати структурну формулу препарату;

- ✓ намалювати схему синтезу лікарського засобу;
- ✓ написати реакції ідентифікації (якісне визначення) лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ написати реакцію(ї) для методу кількісного визначення лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ знати фармакологічну групу, форми та спосіб застосування, а також основні патологічні стани, при яких призначаються перераховані лікарські засоби.

8. Який гетероцикл знаходиться в основі хімічної структури антидепресантів амітриптиліну, сиднофену. Написати їх і вказати нумерацію атомів.

9. Написати структурні формули, хімічні і латинські назви іпроніазиду, ніаламіду, серталіну.

10. Написати хімізм реакцій ідентифікації лікарських засобів похідних літію.

11. Охарактеризувати фармакопейний метод кількісного визначення амітриптиліну та літій карбонату. Вказати титрант та індикатор, пояснити умови титрування та навести формулу розрахунку відсоткового вмісту.

12. За допомогою яких реакцій можна відрізнити літій карбонат та літій оксибутират.

13. Для засвоєння теми опрацювати матеріал з підручника «Фармацевтична хімія» за авторством Безуглого і на основі Державної Фармакопеї України по наступних лікарських засобах – антидепресантах:

- Іпроніазид;
- Іміпрамін;
- Ніаламід;
- Піразидол;
- Сіднофен;
- Амітриптилін;
- Літію карбонат.

Студенти після опрацювання матеріалу повинні знати для вищеперерахованих препаратів:

- ✓ хімічну назву;
- ✓ вміти намалювати структурну формулу препарату;
- ✓ намалювати схему синтезу лікарського засобу;
- ✓ написати реакції ідентифікації (якісне визначення) лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ написати реакцію(ї) для методу кількісного визначення лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ знати фармакологічну групу, форми та спосіб застосування, а також основні патологічні стани, при яких призначаються перераховані лікарські засоби.

14. Який гетероцикл знаходиться в основі хімічної структури пуринових алкалоїдів. Написати його і вказати нумерацію атомів.

15. Написати структурні формули, хімічні і латинські назви камфори, сульфокамфокаїну.

16. Написати хімізм реакцій ідентифікації похідних ксантину.

17. Охарактеризувати фармакопейний метод кількісного визначення натрію та калію броміду. Вказати титрант та індикатор, пояснити умови титрування та навести формулу розрахунку відсоткового вмісту.

18. За допомогою яких реакцій можна відрізнити похідні ксантину.

19. Написати рівняння реакції кофеїну-бензоату натрію.

20. Для засвоєння теми опрацювати матеріал з підручника «Фармацевтична хімія» за авторством Безуглого і на основі Державної Фармакопеї України по наступних лікарських засобах – аналептиках:

- Камфора;
- Сульфокамфокаїн;
- Кофеїн;
- Кофеїн-бензоат натрію;
- Натрію бромід;
- Калію бромід;
- Бромкамфора.

Студенти після опрацювання матеріалу повинні знати для вищеперерахованих препаратів:

- ✓ хімічну назву;
- ✓ вміти намалювати структурну формулу препарату;
- ✓ намалювати схему синтезу лікарського засобу;
- ✓ написати реакції ідентифікації (якісне визначення) лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ написати реакцію(ї) для методу кількісного визначення лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ знати фармакологічну групу, форми та спосіб застосування, а також основні патологічні стани, при яких призначаються перераховані лікарські засоби.

Тема 2.8. Засоби для лікування паркінсонізму

Протипаркінсонічні препарати – група ЛП, які застосовують для лікування хвороби Паркінсона та паркінсонізму різного походження. При цьому захворюванні в базальних ядрах головного мозку, а також у чорній субстанції знижується вміст дофаміну, який чинить переважно гальмуючий вплив на неостріатум. Останній бере участь у регуляції функцій спинного мозку. За сучасними уявленнями, зниження рівня дофаміну є найбільш вірогідною причиною рухових та психічних порушень, які характеризують синдром

паркінсонізму. У розвитку паркінсонізму провідне місце посідає виникнення дисбалансу між дофамінергічною та глутаматергічною системами головного мозку. На цьому фоні превалює стимулювальний вплив глутаматергічних нейронів. Це призводить до порушень рухових та психічних функцій. Виникають акінезія, тремор, ригідність. Таким чином, терапія хвороби Паркінсона спрямована на відновлення динамічної рівноваги між різними медіаторними системами, які регулюють функції базальних ядер. Один з основних шляхів фармакотерапії паркінсонізму полягає в усуненні дефіциту дофаміну у відповідних ядрах.

Препарати для лікування паркінсонізму **класифікують за механізмом дії на ЛЗ**, які

- 1) **активують дофамінергічні впливи** – попередник дофаміну леводопа, комбінований препарат – карбидопа;
- 2) **препарати, що стимулюють дофамінові рецептори** – бромокриптин, селегілін;
- 3) **препарати, що пригнічують глутаматергічні впливи** – амантадин (мідантан), глудантан;
- 4) **препарати, що пригнічують холінергічні впливи** – тригексифенідил (циклодол), дифенілтропіну гідрохлорид, триперидин, діетазин.

Основним фармакологічним ефектом протипаркінсонічних препаратів є усунення симптомів паркінсонізму: зниження ригідності та скрутості скелетних м'язів (тригексифенідил, триперидин, леводопа, амантадин, глудантан, бромокриптин); усунення тремору (леводопа, глудантан); слинотечі (леводопа, триперидин, тригексифенідил); пітливості та сальності шкіри дифенілтропін, діетазин). Для амантадину і глудантану характерний протівірусний ефект.

Контрольні запитання та завдання

1. Для засвоєння теми опрацювати матеріал з підручника «Фармацевтична хімія» за авторством Безуглого і на основі Державної Фармакопеї України по наступних лікарських засобах:

- Леводопа;
- Амантадин (мідантан);
- Глудантан.

Студенти після опрацювання матеріалу повинні знати для вищеперерахованих препаратів:

- ✓ хімічну назву;
- ✓ вміти намалювати структурну формулу препарату;
- ✓ намалювати схему синтезу лікарського засобу;
- ✓ написати реакції ідентифікації (якісне визначення) лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;

✓ написати реакцію(і) для методу кількісного визначення лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;

✓ знати фармакологічну групу, форми та спосіб застосування, а також основні патологічні стани, при яких призначаються перераховані лікарські засоби.

2. Знати хімічні назви та вміти намалювати структурну формулу препаратів: бромокриптин, селегілін, тригексифенідил (циклодол), дифенілтропіну гідрохлорид, триперидин, діетазин.

Тема 2.9. Протисудомні та протиепілептичні засоби

Протиепілептичні препарати (лат. *antiepileptica*) – ЛП, які застосовуються для лікування епілепсії. Протисудомні препарати (інша назва антиконвульсанти, від лат. *convulsio* – судоми) – фармацевтичні препарати протисудомної дії, що використовують для лікування епілепсії, а також судомних станів не пов'язаних з епілепсією як захворюванням, тобто для зняття м'язових судом різноманітного походження (наприклад, при інтоксикаціях, правцевих судом, судамах іншого генезу).

За хімічною будовою сучасні протиепілептичні препарати можна класифікувати наступним чином:

- 1) похідні барбітурової кислоти – фенобарбітал, бензоїлбарбаміл, бензобарбітал, примідон;
- 2) похідні бурштинової кислоти – етосуксимід, пуфемід;
- 3) похідні хлорпропіонової кислоти – бекламід;
- 4) похідні іміностильбену – карбамазепін;
- 5) похідні гідантоїну – фенітоїн;
- 6) похідні бензодіазепіну – клоназепам;
- 7) похідні оксазалидиндіону – триметин;
- 8) дипропілоцтової кислоти – вальпроєва кислота;
- 9) похідні інших хімічних груп – ламотриджин.

Механізм дії протиепілептичних препаратів складний. Вони вибірково пригнічують активність деяких центрів головного мозку, відповідальних за рухову активність (рухові зони кори і підкірки), обмежують поширення збудження на ЦНС за рахунок гальмівного впливу на передачу збудження в синаптичних контактах певних зон мозку. П.п. чинять протисудомну дію. Крім того, вони проявляють седативний (фенобарбітал, бензоїлбарбаміл), снодійний (фенобарбітал, бензобарбітал, бензоїлбарбаміл, примідон), транквілізуючий (вальпроєва кислота, етосуксимід, клоназепам), антидепресивний (карбамазепін), антиаритмічний (фенітоїн) ефекти.

Контрольні запитання та завдання

1. Для засвоєння теми прошу опрацювати матеріал з підручника «Фармацевтична хімія» за авторством Безуглого і на основі Державної Фармакопеї України по наступних лікарських засобах:

- Фенобарбітал;
- Бензоїлбарбаміл;
- Бензобарбітал;
- Примідон;
- Карбамазепін.

Студенти після опрацювання матеріалу повинні знати для вищеперерахованих препаратів:

- ✓ хімічну назву;
- ✓ вміти намалювати структурну формулу препарату;
- ✓ намалювати схему синтезу лікарського засобу;
- ✓ написати реакції ідентифікації (якісне визначення) лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ написати реакцію(ї) для методу кількісного визначення лікарського засобу згідно підручника та згідно Державної Фармакопеї України;
- ✓ знати фармакологічну групу, форми та спосіб застосування, а також основні патологічні стани, при яких призначаються перераховані лікарські засоби.

2. Знати хімічні назви та вміти намалювати структурну формулу препаратів: етосуксимід, пуфемід, бекламід, фенітоїн, клоназепам, триметин, вальпроєва кислота, ламотриджин.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основна література

1. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т.1. 1128 с.; Т.2. 724 с.; Т.3. 732 с.
2. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг ред. І.С. Гриценка. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. 552 с.
3. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.: за ред. П.О. Безуглого. Вінниця: Нова книга, 2017. 456 с.
4. Цуркан О.О., Ніженковська І.В., Глушаченко О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. К.: ВСВ «Медицина», 2012. 152 с.
5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянц. Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. 552 с.
6. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник для студентів хімічних спеціальностей вищих педагогічних навчальних закладів. Вінниця: ТОВ «Нілан–ЛТД», 2018. 194 с.

Допоміжна література

1. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003. 464 с.
2. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. Укрмедкнига, 2003. 740 с.
3. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. М.: Медицина, 1987. 303 с.
4. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. В.Г. Беликова. М.: Высшая школа, 1989. 375 с.
5. Мазор Л. Методы органического анализа. М.: Мир, 1986. 584 с.
6. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ; пер. с нем. Л.: Химия, 1981. 624 с.

Навчально-методичне видання

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

Частина I

Укладачі: **Кадикало Елла Максимівна**
Голота Сергій Миколайович
Салієва Леся Миколаївна

Друкується в авторській редакції

Підписано до друку 29. 10. 2021. Формат 60×84 ¹/₁₆
Ум. друк. арк. 4.375. Зам. № 123. Тираж 50
Папір офсетний. Гарнітура Times. Друк офсетний
Друк П “Зоря–плюс” ВОО ВОІ СОІУ
43025, м. Луцьк, вул. Степана Бандери, 20
Свідоцтво гол. упр. внутр. політики
та зв’язків з громад. Волиноблдержадміністрації
ВЛн № 49 від 17.10.2011 р.