

Різак Г.В.

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ З  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

**ДЛЯ СТУДЕНТІВ ІV КУРСУ  
МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ  
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»**

**Ч.1.**  
***Навчально-методичне видання.***

Ужгород 2021

УДК 615:54](075.8)

*Р 49 Різак, Галина Вікторівна.*

*Конспект лекцій з фармацевтичної хімії : для студентів IV курсу мед. ф-ту спец. «Фармація». Ч. 1 / Г. В. Різак. - Ужгород : ФОП Сабов А. С., 2021. - 126 с.*

*Автор:*

Різак Галина Вікторівна, доцент кафедри органічної хімії хімічного факультету УжНУ, кандидат фармацевтичних наук

*Рецензенти:*

Торохтін Олександр Михайлович, професор, доктор медичних наук

Бисага Єлизавета Іванівна, доцент, доцент кафедри фармацевтичних дисциплін УжНУ, кандидат фармацевтичних наук

У конспекті лекцій з навчальної дисципліни «Фармацевтична хімія» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація» представлені теми, що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою дисципліни для студентів IV курсу у сьомому семестрі.

Для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація».

**ISBN 978-617-7798-66-7**

© Різак Галина Вікторівна

## Зміст

Вступ.....	5
<i>Лекція 1. Засоби, що впливають на аферентну нервову систему. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині .....</i>	<i>7</i>
1. Лікарські засоби, які регулюють функції периферичного відділу нервової системи .....	7
2. В'язучі засоби (танін, вісмуту субцитрат, кора дуба, шавлія лікарська тощо) .....	22
3. Обволікальні та адсорбівні засоби .....	24
4. Подразнювальні засоби .....	26
<i>Лекція 2. Засоби, що впливають на еферентну нервову систему. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.....</i>	<i>32</i>
1. Характеристика і класифікація .....	32
2. Холіноміетики .....	35
3. Антихолінестеразні засоби .....	39
4. Холіноблокатори .....	47
<i>Лекція 3. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси. Кардіотонічні засоби. Антиаритмічні засоби. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою та фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині .....</i>	<i>50</i>
1. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси .....	50
2. Кардіотонічні засоби .....	61
3. Антиаритмічні засоби .....	68

*Лекція 4. Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині ..... 77*

**1. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин, периферичні вазодилатори ..... 77**

**2. Антагоністи іонів кальцію ..... 92**

**3. Активатори калієвих каналів ..... 94**

**4. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему ..... 95**

**5. Ангіопротектори. Гіпотензивні тагіпертензивні засоби ..... 96**

**6. Антиоксиданти ..... 99**

*Лекція 5. Гіполіпідемічні засоби. Діуретичні засоби. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові. Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині ..... 110*

**1. Гіполіпідемічні засоби ..... 110**

**2. Діуретичні засоби ..... 116**

**3. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові ..... 121**

## Вступ

Конспект лекцій розроблено у відповідності до робочої програми вивчення навчальної дисципліни «Фармацевтична хімія» згідно з вимогами освітньо-професійної програми «Фармація» другого магістерського рівня галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація», навчального плану УжНУ.

Навчальна дисципліна «Фармацевтична хімія» належить до обов'язкових дисциплін циклу професійно-орієнтованої підготовки фахівців спеціальності «Фармація». Фармацевтична хімія, як наука, що базується на загальних закономірностях хімічних наук, вивчає методи одержання та створення, будову, хімічні і фізичні властивості лікарських засобів, взаємозв'язок між хімічною будовою та дією на організм, методи контролю якості та змін, що відбуваються при зберіганні. Дисципліна «Фармацевтична хімія» є основою для вивчення лікарських засобів, розуміння їх дії та практичної діяльності фахівців фармацевтичних спеціальностей.

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична хімія» є: надати системні знання щодо структури лікарських засобів, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку "структура – біологічна/фармакологічна активність" та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових синтетичних лікарських засобів та біологічно активних речовин.

Основними завданнями вивчення дисципліни «Фармацевтична хімія» є: набуття навичок в галузі надання якісної фармацевтичної опіки пацієнтам з урахуванням знань щодо фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей лікарських препаратів, основних закономірностей залежності «структура-активність», уникнення можливої взаємодії лікарських засобів в процесі їх виготовлення та застосування, встановлення доброякісності індивідуальних лікарських засобів, їх багатокомпонентних сумішей та забезпечення їх належного зберігання, набуття знань з основних методів синтезу лікарських засобів чи добування з природної сировини; в галузі фармацевтичного аналізу.

У конспекті лекцій представлені теми, що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою дисципліни для

студентів IV курсу у сьомому семестрі.

Конспект лекцій сприятиме більш успішному вивченню дисципліни і є актуальним для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація».

# Лекція 1

*Засоби, що впливають на аферентну нервову систему.  
Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою  
і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання,  
методи аналізу, застосування в медицині.*

## ПЛАН

1. Місцеві анестетики (тетракаїну гідрохлорид, прокаїн, бензокаїн, лідокаїну гідрохлорид, тримекаїн тощо).
2. В'яжучі засоби (танін, бісмуту нітрат основний, кора дуба, шавлія лікарська тощо).
3. Обволікальні та адсорбівні засоби (крохмаль, насіння льону, корінь алтеї лікарської, ентеросгель, активоване вугілля, альмагель, діосмектит).
4. Подразнювальні засоби (розчин амоніаку, препарати ментолу, гірчичники, перцевий пластир, олія терпентинова очищена та ін.). Місцева і рефлекторна дія.

Нервова система складається з двох відділів: центрального (головний і спинний мозок) і периферичного (чутливі, вегетативні і рухові нервові волокна). По чутливих (аферентних, доцентрових) нервах до головного і спинного мозку надходять імпульси, які несуть інформацію про стан організму та навколишнього середовища. По еферентних (відцентрових) нервах від центральної нервової системи надходять імпульси до смугастих м'язів і внутрішніх органів.

## 1. Лікарські засоби, які регулюють функції периферичного відділу нервової системи

Лікарські препарати, які регулюють функції периферичного відділу нервової системи, поділяють на засоби, які діють переважно у ділянці закінчень **аферентних нервів**, та препарати, які впливають на **еферентну** іннервацію.

До речовин, які діють у ділянці чутливих (**аферентних**) нервових закінчень, належать місцевоанестезуючі, в'яжучі, обволікаючі, ад-

сорбуючі і подразнюючі засоби.

**Місцевоанестезуючі засоби** - це речовини, які при нанесенні на периферичну нервову тканину мають здатність знижувати або повністю пригнічувати збудливість чутливих нервових закінчень та гальмувати проведення імпульсів по нервових волокнах: новокаїн (прокаїн), тримекаїн, анестезин (бензокаїн), дикаїн (тетракаїну гідрохлорид), лідокаїн (ксикаїн, ксилокаїн), артикаїн (ультракаїн), бумекаїну гідрохлорид (піромекаїн), бупівакаїну гідрохлорид (маркаїн). Лідокаїн та тримекаїн є похідними ароматичних амінів, а бензокаїн, прокаїн та дикаїн – похідні п-амінобензойної кислоти.

**Речовини, що захищають чутливі нервові закінчення від зовнішніх подразнень:**

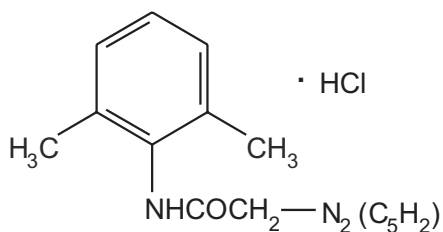
**В'язучі:** неорганічного походження — бісмуту нітрат основний та солі важких металів (міді сульфат, цинку сульфат, срібла нітрат — у низьких концентраціях); органічного походження (танін, лист шавлії, кора дуба, квітки ромашки, трава звіробою, супліддя вільхи).

**Обволікальні:** слиз із крохмалю, насіння льону, вівса, відвар з кореня алтеї.

**Адсорбувальні:** вугілля активоване, ентеросгель.

**Речовини, що подразнюють чутливі нервові закінчення:** розчин аміаку, гірчичники, ментол.

**Ксикаїн (Xucainum)  
Лідокаїн (Lidocainum)**

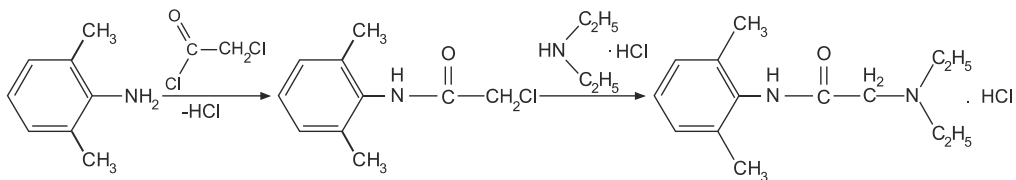


*Діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид*

**Одержання.** 2,6-Диметиланілін ацилюють хлорангідридом хлорцтової кислоти в оцтовокислому середовищі, каталізатор – натрію ацетат. Потім отриманий 2,6-диметилхлорацетанілід кип'ятять



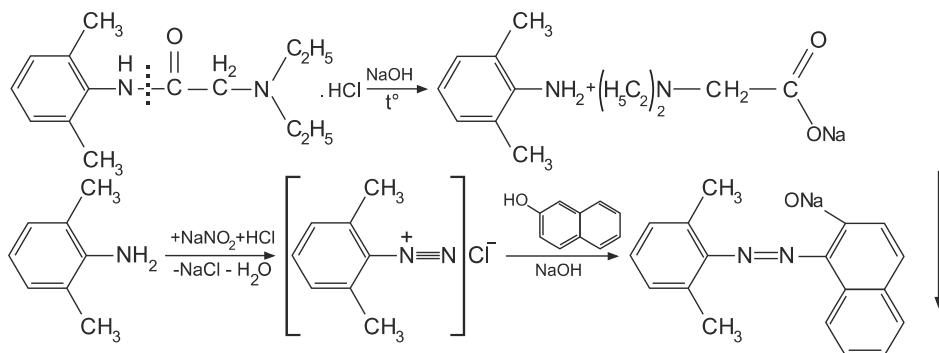
у бензолі з діетиламіном гідрохлоридом:



**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок гіркокого смаку. Легкорозчинний у воді, етанолі та хлороформі, нерозчинний в ефірі.

### Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Лужний гідроліз субстанції з наступною ідентифікацією 2,6-диметиланіліну. Утворення азобарвника (жовтогарячий або червоний коліори) при реакції діазотування з наступним азосполученням



(наявність первинної ароматичної аміногрупи).

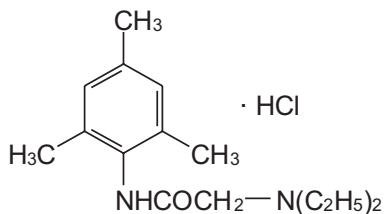
### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату, s = 1.
2. Аргентометрія, зворотне титрування, s = 1.
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, s = 1.
4. Нітриметрія після кислотного гідролізу, s = 1.

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

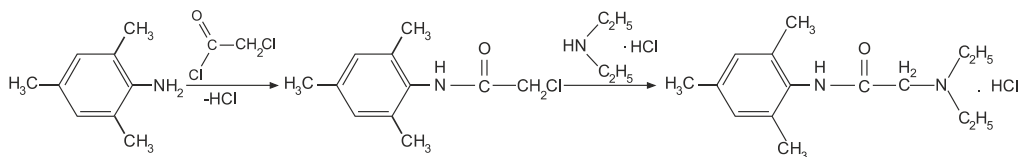
**Застосування.** Місцевий анестетик.

## Тримекаїн (Trimecainum) Trimecaine hydrochloride\*



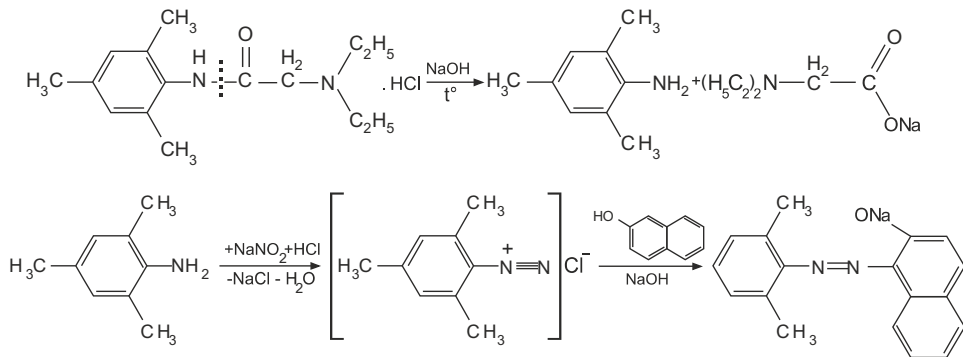
*Диетиламіно-2,4,6-триметилацетаніліду гідрохлорид*

**Одержання** аналогічне лідокаїну, а вихідною речовиною є 2,4,6-триметиланілін.



### **Ідентифікація:**

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. При гідролізі лікарської речовини (кислотному або лужному) утворюється мезидин, який дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу



### **Кількісне визначення.**

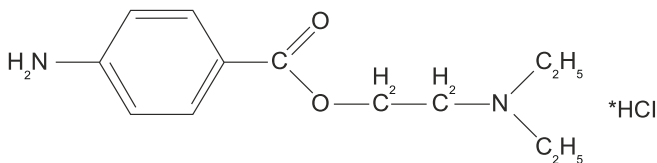
1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .

2. Аргентометрія, зворотне титрування  $s = 1$ .
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу,  $s = 1$ .
4. Нітриметрія після гідролізу лікарської речовини,  $s = 1$ .

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

**Застосування.** Місцевий анестетик. За силою і тривалістю дії перевершує прокаїну гідрохлорид.

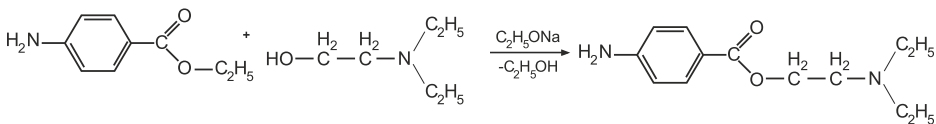
### Прокаїну гідрохлорид (Procaini hydrochloridum) (ДФУ) Новокаїн (N) Novocainum (N)



2-Діетиламіноетил-4-амінобензоату гідрохлорид

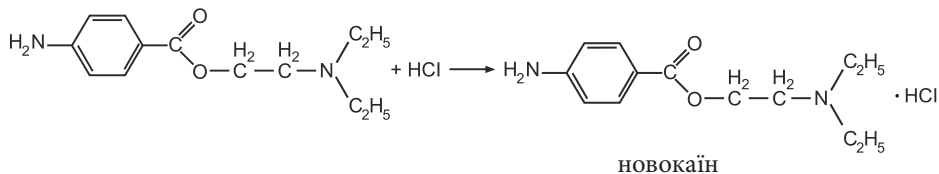
#### Одержання.

1. З анестезину реакцією алкоголізу з  $\beta$ -діетиламіноетанолом у присутності натрій алкоголяту:

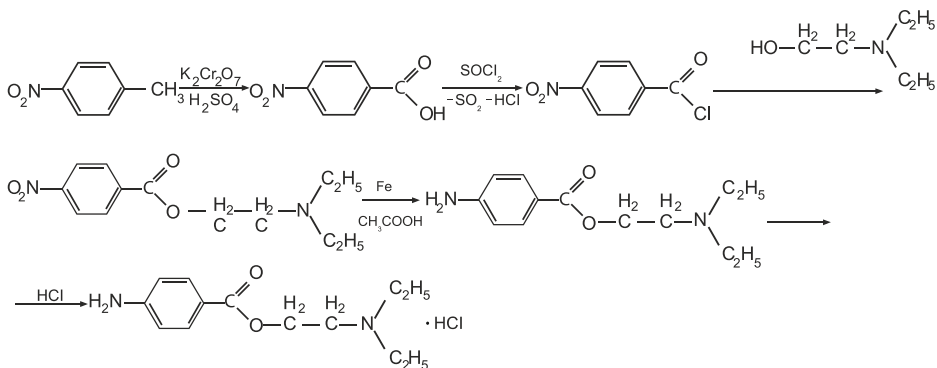


При взаємодії естерів зі спиртами відбувається переестерифікація – обмін спиртовими залишками.

Етанол  $C_2H_5OH$ , що утворився, легко відганяється, тому що його температура кипіння значно нижча за температуру кипіння діетиламіноетанолу. Одержану основу новокаїну переводять у сіль.



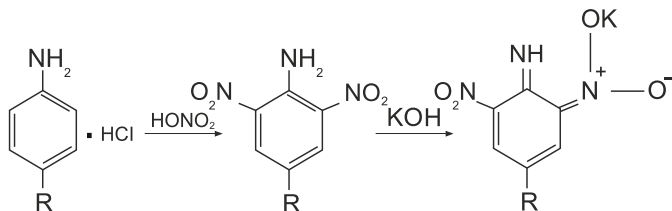
2. Прокаїну гідрохлорид синтезують за схемою із п – нітротолуолу:



### Ідентифікація (ДФУ).

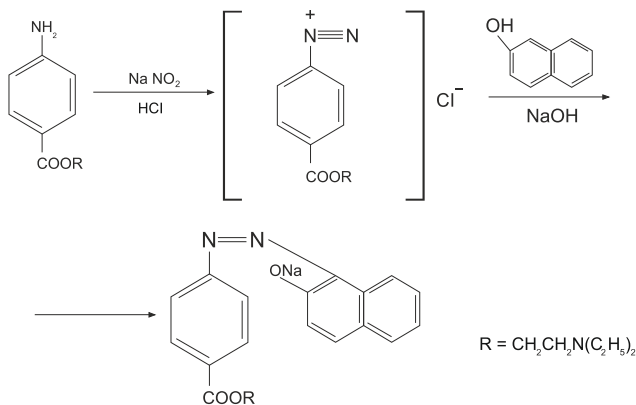
1. Взаємодія з кислотою нітратною концентрованою і спиртовим розчином калій гідроксиду (реакція на бензольне кільце).

До близько 5 мг субстанції додають 0,5 мл кислоти нітратної концентрованої (що димить) Р  $\text{HNO}_3$ , випарюють досуха на водяному нагрівнику, охолоджують і залишок розчиняють у 5 мл ацетону Р. До одержаного розчину додають 1 мл 0,1 М розчину калій гідроксиду спиртовий КОН; з'являється тільки коричнувато-червоне забарвлення.



2. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу (утворення азобарвника)

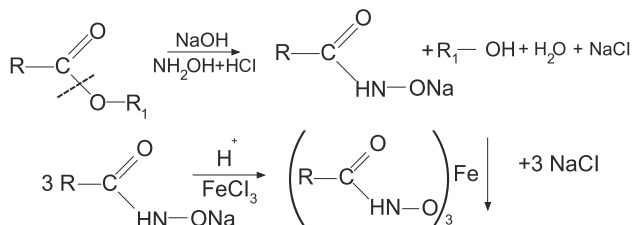
Деякі кристали випробовуваної субстанції розчиняють в 2 мл води Р, підкислюють кислотою хлоридною Р  $\text{HCl}$ , додають 0,2 мл розчину натрій нітриту Р  $\text{NaNO}_2$  і через 1–2 хв додають 1 мл лужного розчину  $\beta$ -нафтолу; з'являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, утворюється осад такого самого кольору.



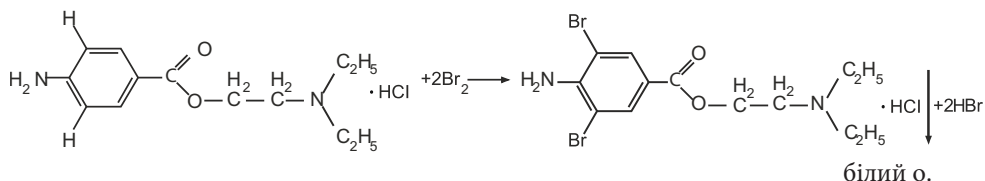
3. Субстанція дає реакцію на хлориди.

4. Нефармакопейні реакції: а) гідроксамова реакція (на естерну групу)

При лужному гідролізі естерів у присутності гідроксиламіну гідрохлориду NH<sub>2</sub>OH·HCl утворюються гідроксамові кислоти, які із солями важких металів (найчастіше солями Феруму(III)) утворюють забарвлені в червоний колір солі – гідроксамати:



б) реакція з бромною водою (на ароматичне кільце):



**Кількісне визначення.** 1) нітритометрія; 2) алкаліметрія за зв'язаною кислотою хлоридною в присутності хлороформу; 3) аргентометрія за Фольгардом.

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

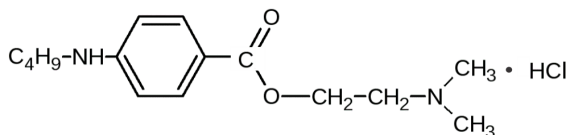
**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб.

За фізіологічною активністю прокаїну гідрохлорид (новокаїн) приблизно в 10 разів слабший за кокаїн, але приблизно в **10 разів** менш токсичний останнього. Широко використовують його для анестезії. Наркоманії не спричиняє.

Крім місцевоанестезуючої дії при всмоктуванні і безпосередньому введенні в кров виявляє загальний вплив на організм: зменшує утворення ацетилхоліну і знижує збудливість периферичних холінореактивних систем; виявляє блокуючий вплив на вегетативні ганглії; зменшує спазми гладкої мускулатури; знижує збудливість серцевого м'яза і моторних зон кори головного мозку.

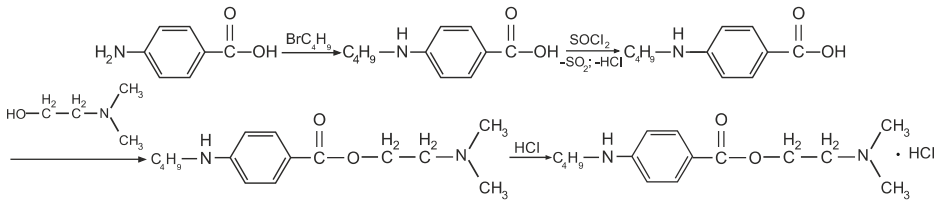
В організмі швидко гідролізує з утворенням інших біологічно активних речовин – *n*-амінобензойної кислоти (ПАБК, вітамін H, складова частина молекули фолієвої кислоти) і діетиламіноетанолу (помірні судинорозширювальні властивості). Тому **прокаїн є конкурентом сульфамідів**. Застосовується також для блокад.

### Тетракаїну гідрохлорид (Tetracaini hydrochloridum) (ДФУ) Дикаїн (Dicainum)



*β*-диметиламіноетилового естеру *n*-бутиламінобензойної  
кислоти гідрохлорид

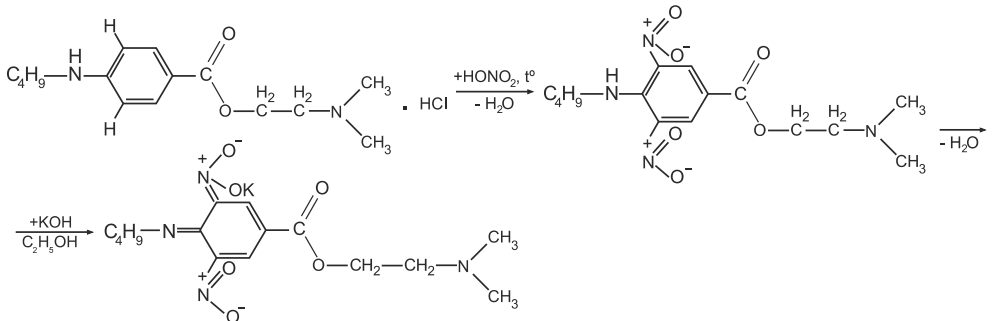
**Одержання.** Дикаїн одержують за такою схемою: *n*-амінобензойну кислоту нагрівають у лужному середовищі з *n*-бутилбромідом і одержану *n*-бутиламінобензойну кислоту взаємодією з тіонілхлоридом  $\text{SOCl}_2$  перетворюють у хлорангідрид, який конденсують з  $\beta$ -диметиламіноетанолом. Одержаний тетракаїн з кислотою хлористоводневою утворює тетракаїну гідрохлорид.



### Ідентифікація.

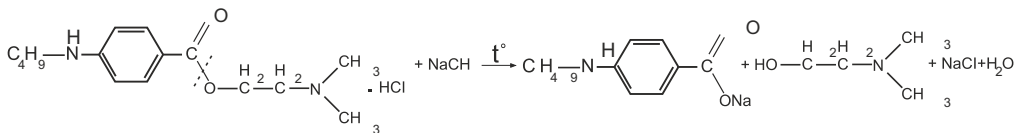
1. Нітрування дикаїну з наступним утворенням калієвої солі аци-нітроформи о-хіноїдної структури.

Для цього декілька кристалів субстанції поміщують у фарфорову чашку, змочують **2-3 краплями** кислоти нітратної концентрованої  $\text{HNO}_3$  і випарюють на водяному нагрівнику досуха. До охолодженого залишку додають декілька крапель 0,05 % спиртового розчину калій гідроксиду  $\text{KOH}$ ; з'являється криваво-червоне забарвлення (реакція на бензольне кільце).

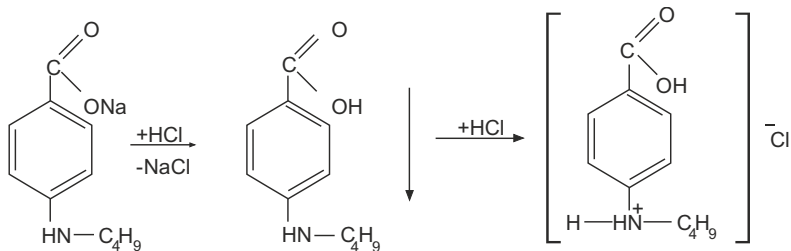


2. При додаванні натрій гідроксиду  $\text{NaOH}$  до водного розчину субстанції випадає осад дикаїн-основи, який при кип'ятінні розчиняється з утворенням натрієвої солі п-бутиламінобензойної кислоти:

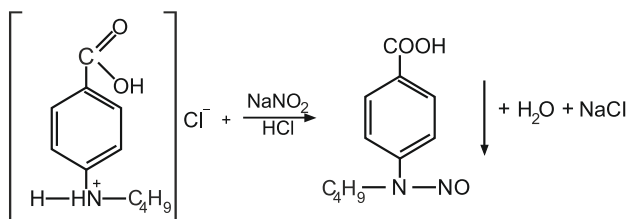
3. Взаємодія продукту гідролізу з хлоридною кислотою. При під-



кисленні продукту гідролізу хлоридною кислотою  $\text{HCl}$  випадає білий осад п-бутиламінобензойної кислоти, який розчиняється в надлишку  $\text{HCl}$ :



4. Утворення нітрозопохідного (реакція на вторинну ароматичну аміногрупу). При дії *натрій нітрит*  $\text{NaNO}_2$  у середовищі кислоти хлоридної розведеної  $\text{HCl}$  на *n*-бутиламінобензойну кислоту випадає осад *N*-нітрозопохідного цієї кислоти:



### **Кількісне визначення.**

1. Нітритометрія із зовнішнім або внутрішнім індикатором,  $s=1$ .
2. Алкаліметрія за звязаною кислотою хлоридною, в присутності хлороформу, індикатор – фенолфталеїн,  $s=1$ .
3. Аргентометрія за Фольгардом,  $s=1$ .

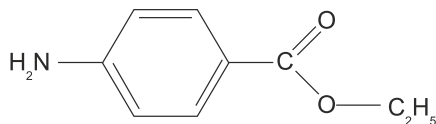
**Зберігання.** У закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Сильний місцевоанестезуючий засіб, тільки для поверхневої анестезії.

За фізіологічною дією тетракаїну гідрохлорид (дикаїн) близький до кокаїну і новокаїну, однак за активністю перевершує їх, але значно токсичніший (в 2 рази за кокаїн і у 10 разів – новокаїн). Тому препарат застосовують з обережністю і тільки для поверхневої анестезії – в основному при операціях в офтальмологічній (очній) практиці.



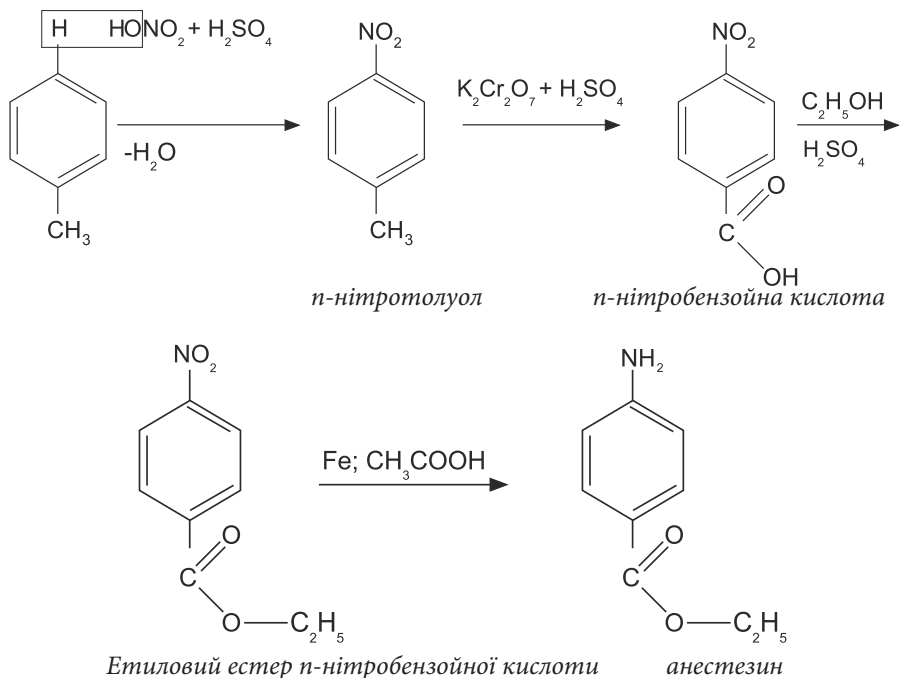
**Бензокаїн\* (Benzocaine)**  
**Анестезин Anaesthesinum (ДФУ)**  
**Aethylis aminobenzoas\***



*Етиловий естер *p*-амінобензойної кислоти*

**Одержання.**

Вихідною сировиною є **толуол**  $C_6H_5CH_3$ , який **нітрують** сумішшю **нітратної**  $HNO_3$  і **сульфатної**  $H_2SO_4$  **кислот**; потім **окиснюють метильну групу**  $-CH_3$  до карбоксильної  $-COOH$  **хромовою сумішшю** (розчин калій дихромату  $K_2Cr_2O_7$  у концентрованій сульфатній кислоті  $H_2SO_4$ ); **естерифікують етанолом**  $C_2H_5OH$  і **відновлюють нітрогрупу**  $-NO_2$  до аміногрупи  $-NH_2$  **залізом** у присутності **ацетатної кислоти**  $CH_3COOH$ .



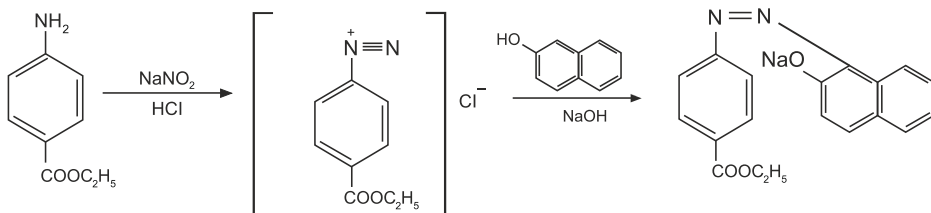
Одержаний продукт очищують перекристалізацією з розведеного спирту з активованим *вугіллям* і натрій гідрогенсульфітом  $\text{NaHSO}_3$ , щоб знебарвити розчинні забарвлені домішки шляхом відновлення.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Викликає на язичі почуття заніміння. Дуже мало розчинний у воді, легкорозчинний у спирті, ефірі, хлороформі, важкорозчинний у жирних оліях і кислоті хлористоводневій розведених.

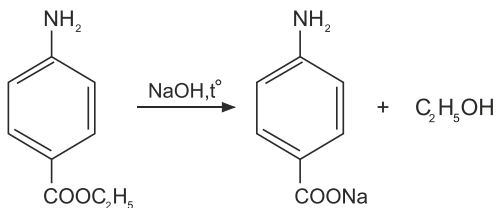
### Ідентифікація.

1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу (ДФУ) (діазотування з наступним азосполученням)

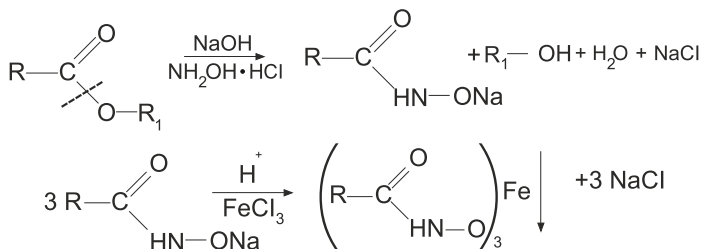
Декілька кристалів випробовуваної субстанції розчиняють в 2 мл води Р, підкислюють кислотою хлоридною Р  $\text{HCl}$ , додають 0,2 мл розчину натрій нітриту Р  $\text{NaNO}_2$  і через 1–2 хв додають 1 мл лужного розчину  $\beta$ -нафтолу; з'являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, утворюється осад такого самого кольору:



У результаті лужного гідролізу утворюється етанол, який можна виявити за йодоформною пробою:



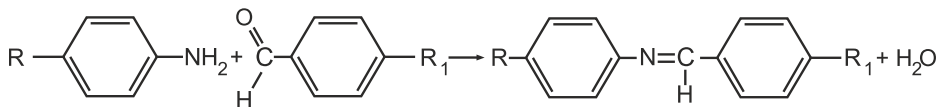
Нефармакопейні реакції. 1. Гідроксамова реакція (на естерну групу)



При лужному гідролізі естерів у присутності *гідроксиламіну гідрохлориду*  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  утворюються *гідроксамові кислоти*, які із солями важких металів (найчастіше солями Феруму(III)) утворюють забарвлені в червоний колір солі – *гідроксамати*.

2. Лігнінова проба (на первинну ароматичну аміногрупу, проводять реакцію на газетному папері).

На шматок газетного паперу наносять декілька кристалів субстанції і змочують розчином хлоридної кислоти  $\text{HCl}$ ; з'являється жовта пляма, яка згодом набуває оранжевого забарвлення.



Хімізм процесу можна зобразити так. Газетний папір містить лігнін, у якому є ароматичні альдегіди. При взаємодії з ароматичними амінами утворюються азометинові барвники (основи Шиффа) оранжевого кольору.

Група  $-\text{N}=\text{CH}-$  називається азометиновою групою; вона міститься в молекулах багатьох препаратів (нітрофуранового ряду – нітрофурал (фурацилін), нітрофурантоїн (фурадонін), фуразолідон; фтивазиду та ін.) і зумовлює жовте або оранжеве забарвлення субстанцій.

### **Кількісне визначення.**

#### **1. Нітритометрія, пряме титрування, $s=1$ .**

Близько **0,2 г** препарату (точне наважка) розчиняють в **10 мл води**  $P$  і **10 мл кислоти хлоридної розведеної**  $P \text{ HCl}$ .

Додають *води*  $P$  до загального об'єму **80 мл**, додають **1 г калій броміду**  $\text{KBr}$  і при постійному перемішуванні титрують **0,1 М розчином натрій нітриту**  $\text{NaNO}_2$ , додаючи його спочатку зі швидкістю **2 мл/**

хв, а наприкінці титрування (за 0,5 мл до точки еквівалентності) по 0,05 мл через хвилину.

Титрування проводять при температурі не вище 18–20 °С, а у деяких випадках потрібне охолодження до 0–10 °С.

Точки еквівалентності визначають трьома методами:

а) за допомогою **внутрішніх індикаторів**:

- тропеоліну 00 – до жовтого забарвлення;
- суміші тропеоліну 00 і метиленового синього – перехід червоно-фіолетового забарвлення до блакитного;
- нейтрального червоного – до синього забарвлення;

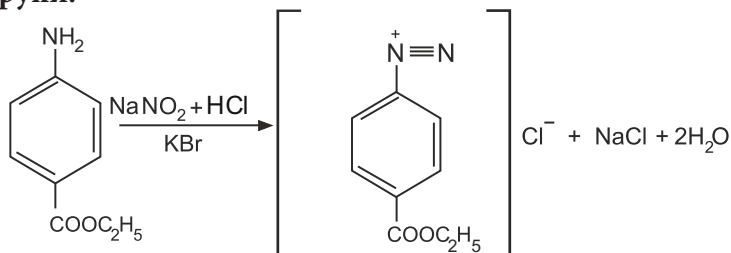
б) за допомогою **зовнішніх індикаторів**:

- йодкрохмального (йодидкрохмального) паперу (фільтрувальний папір, просочений розчином калій йодиду KI і крохмалю) – до синього забарвлення ;

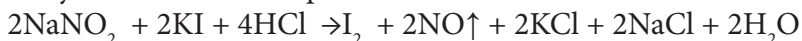
в) **потенціометрично**.

Паралельно проводять контрольний дослід.

В основі визначення лежить **діазотування вільної ароматичної аміногрупи**:



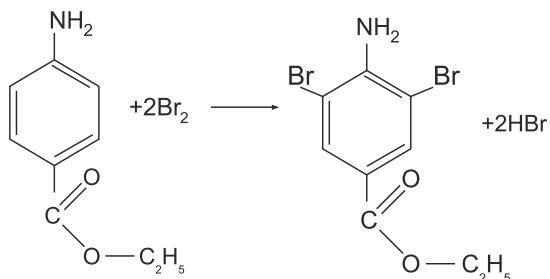
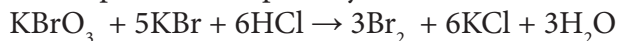
Надлишкова крапля титранта натрій нітриту  $\text{NaNO}_2$  реагує з калій йодидом KI йодкрохмального паперу в середовищі кислоти хлоридної HCl з утворенням йоду  $\text{I}_2$  і тому йодкрохмальний папір набуває синього забарвлення.



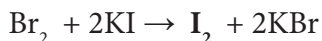
**2. Нефармакопейний метод. Броматометрія, зворотне титрування, з йодометричним закінченням,  $s=3/2$ .**

До певного об'єму досліджуваного розчину субстанції в колбі з притертим скляним корком додають надлишок стандартного розчину бромід-бромату (розчин калій бромату  $\text{KBrO}_3$  і калій броміду

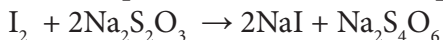
KBr), *кислоти хлоридної* P HCl, закривають корком, витримують протягом **30 хв**, періодично перемішуючи і залишають на **15 хв**.



У реакційну суміш додають кристалічний *калій йодид* KI. Не прореагований бром Br<sub>2</sub> реагує з *калій йодидом* KI з утворенням *йоду* I<sub>2</sub>:

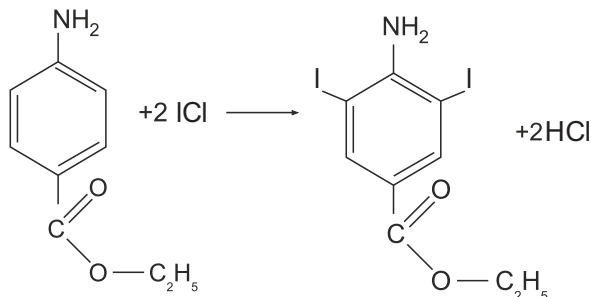


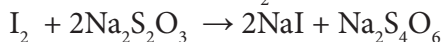
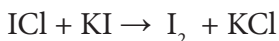
Йод I<sub>2</sub>, що виділився, титрують *стандартним розчином натрій тіосульфату* Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> у присутності *крохмалю* до зникнення *синього забарвлення* (додають крохмаль під кінець титрування):



### 3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, $s=1/2$ .

До певного об'єму досліджуваного розчину додають надлишок *стандартного розчину йодмоноклориду* ICl, який реагує з *анестезином* відповідно до рівняння (йодування йде в *орто-положення* від H<sub>2</sub>N-групи). У реакційну суміш додають кристалічний *калій йодид* KI. Не прореагований йодмоноклорид ICl реагує з *калій йодидом* KI з утворенням *йоду* I<sub>2</sub>, який титрують *стандартним розчином натрій тіосульфату* Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (індикатор – *крохмаль*).





Паралельно проводять *контрольний дослід*.

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

**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб.

Застосовують у вигляді 5–10 % мазі або присипки для знеболювання ран і виразок, при свербінні шкіри, а також 5–20 % олійних розчинів для анестезії слизових оболонок. Орально приймають по 0,25–0,3 г у порошках і таблетках при спазмах і болях у шлунку.

## 2. В'яжучі засоби (танін, вісмуту субцитрат, кора дуба, шавлія лікарська тощо)

В'яжучі — це такі засоби, які ущільнюють поверхневий шар слизових оболонок і шкіри, утворюючи плівку, що захищає від подразнень чутливі нервові закінчення. Вони проявляють:

болезаспокійливу дію (зменшення болю при запальних процесах);  
протизапальну дію (звуження судини, зниження їхньої проникності, зменшення проявів ексудативного процесу);  
зниження секреції травних залоз.

До в'яжучих належать препарати органічного (рослинного) походження (танін, кора дуба, трава звіробою, ягоди чорниці) і неорганічного (вісмуту нітрат основний, дерматол).

### Танін (Taninum)

**Властивості.** Аморфний порошок світло-жовтого або бурувато-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, терпкий на смак. Легкорозчинний у воді та спирті, дуже мало розчинний в ефірі, хлороформі й бензолі. Водні розчини мають кислу реакцію.

#### **Ідентифікація.**

1. Водний розчин таніну з рівним об'ємом кислоти сульфатної розведеної утворює об'ємний жовтуватий осад.

2. Розчин таніну з розчином феруму (III) хлориду дає чорне з синім відтінком забарвлення, що зникає від додавання кислоти сульфатної розведеної.

**Випробування на чистоту.** Домішки камеді, декстрину, цукру й

солей визначають, додаючи до розчину таніну спирт, а потім ефір. Розчин має залишатися прозорим.

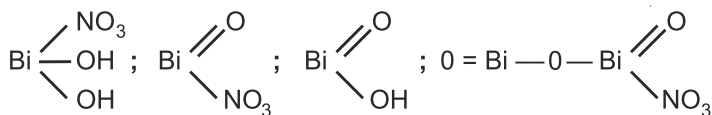
**Зберігання.** У закупореній тарі, в сухому місці.

**Застосування.** В'язучий і протизапальний засіб; для полоскання або для змащування при опіках.

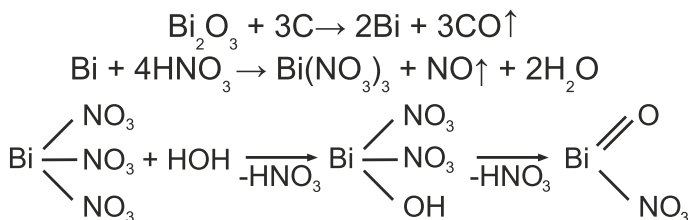
Оскільки танін із солями алкалоїдів і важкими металами утворює нерозчинні сполуки, його використовують як протиотруту при отруєннях цими речовинами (промивання шлунка 0,5 %-ним водним розчином).

### Бісмуту нітрат основний (Bismuthi subnitras)

**Хімічний склад** бісмуту нітрату основного непостійний. Це суміш:



**Отримання.**



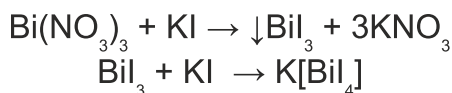
**Властивості.** Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок; практично нерозчинний у воді, спирті, розчинний у розчинах кислот хлористоводневої та нітратної.

Змочений у воді порошок забарвлює синій лакмусовий папір у червоний колір (рН<7).

**Ідентифікація.**

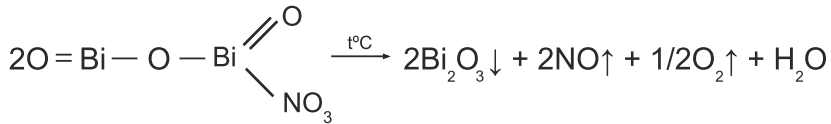
Реакції на бісмут (ДФУ).

Реакція з калію йодидом :

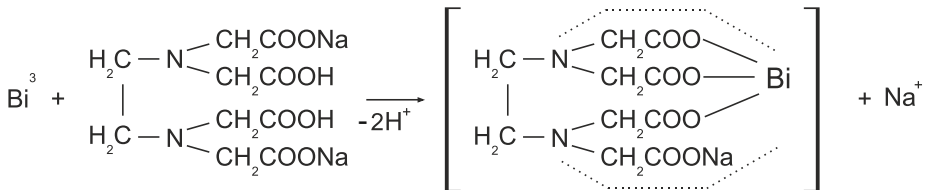
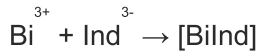


Утворюється чорний осад, розчинний в надлишку реактиву.

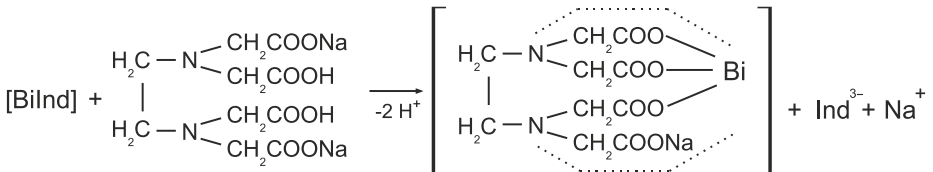
3. При прожаренні субстанції утворюються жовто-бурі пари і за-лишок яскраво-жовтого кольору.



**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування  $s=1$  у перерахунку на бісмут. В присутності індикатора ксиленолового оранжевого. Титрант - 0,1 М розчин натрію едетату. Точну нав-ку субстанції розчиняють в кислот нітратній.



В точці еквівалентності відбувається зміна забарвлення розчину від рожево - фіолетового до жовтого



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що оберігає від дії світла.  
**астосування.** В'яжучий, антисептичний засіб.

### 3. Обволікальні та адсорбівні засоби

**Обволікальні та адсорбівні засоби** (крохмаль, насіння льону, корінь алтеї лікарської, ентеросгель, активоване вугілля, альмагель, діосмектит). Обволікальні засоби — це індиферентні речовини рослинного походження, які здатні утворювати у воді клейкі рідини —



слизи, що вкривають захисною плівкою слизові оболонки або шкіру та захищають їх від подразнень.

Призначають обволікальні засоби:

при запальних та виразкових процесах на слизовій оболонці травного каналу;

при отруєннях кислотами, основами тощо;

для зменшення подразнювальної дії лікарських препаратів.

До обволікальних засобів належать: крохмаль, насіння льону, кореневища та коріння алтеї лікарської, а також продукти — молоко, яєчний білок, відвари з вівсяної крупи.

### **Вугілля активоване (Carbo activatus) (ДФУ)**

**Отримання.** Отримують піролізом деревини листяних порід без доступу повітря. Для збільшення адсорбційної здатності вугілля обробляють перегрітою парою при 800 °С. При цьому видаляються смолисті речовини. Потім проводять обробку вугілля розчинами цинку хлориду, магнію хлориду, натрію гідроксиду або кислоти фосфорної з подальшим нагріванням до 300–400°С. При цьому додані речовини розкладаються і відганяються, розпушуючи вугілля і збільшуючи поверхню пор. Далі вугілля ретельно промивають водою для очищення від домішок і висушують. У лікарському засобі є мікропори – видимі в мікроскоп  $d = 10^{-1}$  до  $10^{-3}$  см; ультрапори – невидимі в мікроскоп  $d = 9,2 \cdot 10^{-7}$  см.

Ультрапори відіграють головну роль в адсорбційних процесах. Загальна їх поверхня в 1 г активованого вугілля становить понад  $1000\text{м}^2$ .

**Випробування на чистоту.** Оскільки лікарський засіб застосовується у великих дозах, АНД приділяє велику увагу чистоті вугілля активованого. Регламентується вміст домішок *хлоридів, сульфатів, важких металів, феруму, арсену*. Не повинно бути сульфідів, ціанідів.

Визначають адсорбційну здатність вугілля активованого з метиленовим синім та ступінь подрібнення.

**Зберігання.** У закупореній тарі, в сухому місці.

**Застосування.** При диспепсії, харчових інтоксикаціях, отруєнні алкалоїдами, солями важких металів як адсорбційний засіб.

**Крохмаль** — адсорбувальний засіб у формі присипок і обволікальний — у вигляді слизу.

Показання до застосування: призначають для зовнішнього застосування у формі присипки і пасти для лікування дерматиту; всередину — у вигляді слизу для лікування виразок, запальних процесів у травному каналі; при отруєнні кислотами, лугами та солями важких металів; у формі мікстури — для зниження подразнювальної дії деяких ліків та уповільнення їх всмоктування.

**Насіння льону** справляє обволікальну, послаблювальну дію. Призначають для зовнішнього застосування у вигляді слизу при гострих запальних процесах (абсцес, фурункул, лімфаденіт, міозит, синовіт, буреїт, артрит та ін.); всередину — при гастриті, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки.

Протипоказання: активні форми туберкульозу; за наявності ранової поверхні та при кровотечі не можна робити припарки з насіння льону.

**Корінь алтеї** лікарської містить слизові та пектинові речовини, крохмаль тощо. Призначають у формі настою та мікстури. Виявляє обволікальну і протизапальну дію.

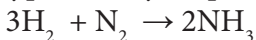
Показання до застосування: всередину по 1 столовій ложці настою або мікстури через кожні 2 год або 4-6 разів на день після їди при гострому ларингіті, фарингіті, трахеїті, гострому та хронічному бронхіті, бронхопневмонії, катарі верхніх дихальних шляхів, кашлюку.

#### 4. Подразнювальні засоби

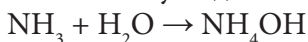
До подразнювальних засобів належать: розчин амоніаку, препарати ментолу, гірчичники, перцевий пластир та ін.

##### **Амоніаку розчин концентрований (Ammoniae solutio concentrata) (ДФУ) $\text{NH}_4\text{OH}$**

**Отримання.** Амоніак  $\text{NH}_3$  отримують взаємодією азоту з воднем при підвищених температурі й тиску в присутності каталізатора:



Отриманий амоніак розчиняють у воді:



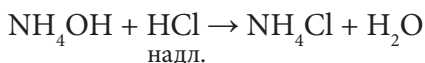
**Властивості.** Прозора безбарвна рідина з дуже лужною реакцією середовища. Змішується з водою і 96 %-ним етанолом.

**Ідентифікація.**

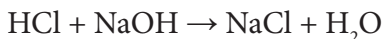
1. Відносна густина має бути від 0,892 до 0,910.
2. Субстанція має сильнолужну реакцію.
3. Субстанція дає характерні реакції на *солі амонію*.
4. При піднесенні до лікарського засобу скляної палички, змоченої розчином кислоти хлористоводневої, утворюється білий дим:



**Кількісне визначення.** Ацидиметрія, зворотне титрування, індикатор-метиловий червоний,  $s=1$ :



Надлишок кислоти хлористоводневої відтитровують розчином натрію гідроксиду:

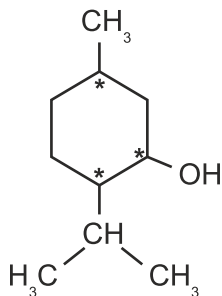


В КТТ-зміна забарвлення індикатора.

**Зберігання.** У закупореній тарі при температурі не вище 20°C.

**Застосування.** 10% розчин аміаку застосовують як засіб швидкої допомоги для збудження дихання та виведення хворого зі стану непритомності.

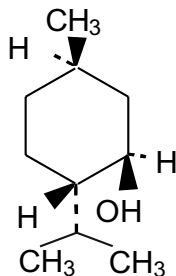
### Ментол рацемічний (*Mentholum racemicum*) (ДФУ)



Це суміш рівних частин (1R,2SR,5RS)-5-метил-2-(1-метилетил)-циклогексанолу.

Молекула ментолу містить 3 асиметричних атоми карбону, тобто існує  $2^3 = 8$  оптично активних ізомерів і 4 рацемати.

## Левоментол (Levomentholum) (ДФУ)



(1R,2S,5R)-5-метил-2-(1-метилетил)циклогексанол

Левоментол (ментол) зустрічається в ефірній олії перцевої м'яти у вільному стані і частково у вигляді естеру оцтової кислоти.

Вміст ментолу в ефірній олії залежить від сорту м'яти й місця та умов її зростання.

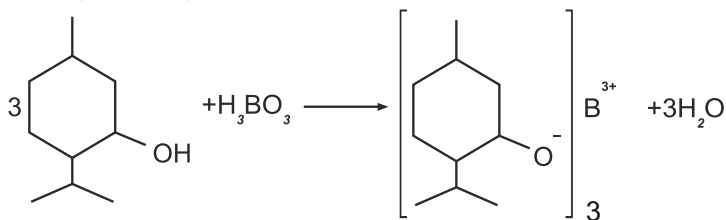
### Одержання.

Існує декілька методів виділення ментолу з ефірної м'ятної олії:

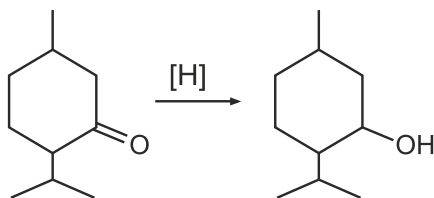
а) метод виморожування застосовується для ефірної олії з вмістом ментолу до 80 %. При фракційній перегонці м'ятної олії виділяють фракцію, яка кипить при 208–212 °С, при охолодженні її до –20 °С виділяються кристали ментолу;

б) боратний метод використовують для сортів м'ятної олії, де вміст ментолу становить 50–60 %. Ефірну олію нагрівають з кислотою борною під зниженим тиском:

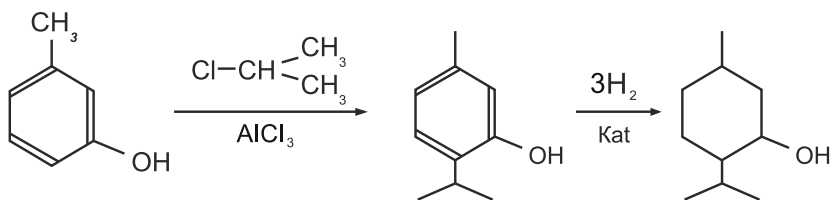
Отриманий ментоловий естер борної кислоти має високу температуру кипіння, що дозволяє відділити його від інших компонентів м'ятної олії. Потім при перегонці естеру з водяною парою в результаті гідролізу одержують ментол.



**Синтезувати** ментол (рацемат) можна відновленням ментону, який міститься в м'ятній олії:



У промисловості ментол (рацемат) отримують при взаємодії м-крезолу з ізопропілхлоридом з подальшим гідруванням тимолу під тиском у присутності каталізаторів:

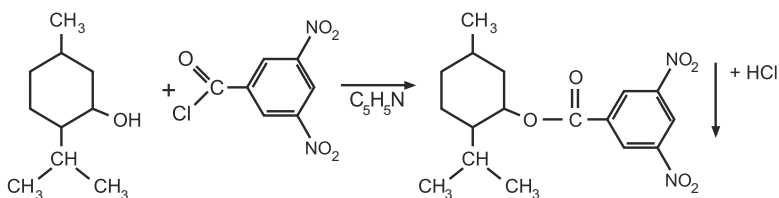


**Властивості.** Кристалічний порошок, сипкий або у вигляді агломератів; призматичні або голчасті безбарвні блискучі кристали з сильним запахом перцевої м'яти і смаком, що холодить. Леткий при кімнатній температурі (плавиться при температурі близько 34 °С), переганяється з водяною парою. Практично нерозчинний у воді, дуже легко розчинний у 96 %-ному етанолі, ефірі і петролейному ефірі, легкорозчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі, дуже мало розчинний у гліцерині. З камфорою, тимолом, фенолом, резорцином, хлоралгідратом утворює евтектичні суміші.

### Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: питоме оптичне обертання, тонкошарова і газова хроматографії.

2. За реакцією утворення естеру з динітробензоїлхлоридом у присутності безводного піридину, який ідентифікують за температурою плавлення:



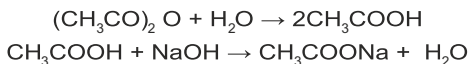
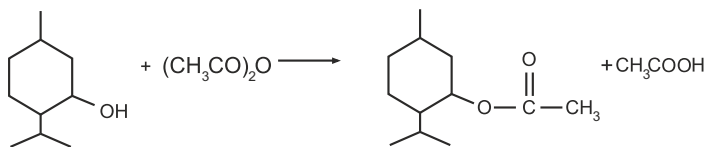
3. Нефармакопейна реакція. При дії розчину ваніліну в кислоті

сульфатній концентрованій спостерігається жовте забарвлення, яке при додаванні води переходить у малиново-червоне.

**Кількісне визначення.** ДФУ не вимагає проведення кількісного визначення субстанції.

Кількісний вміст ментолу можна визначити методом ацетилювання, зворотного титрування.

Лікарський засіб ацетилюють оцтовим ангідридом у середовищі безводного піридину (при нагріванні зі зворотним холодильником). Надлишок оцтового ангідриду розкладають водою до оцтової кислоти і титрують суму кислоти розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід,  $s=1$ :



В КТТ-зміна забарвлення індикатора.

**Зберігання.** У закупореній тарі, у прохолодному місці.

**Застосування.** Зовнішньо як знеболювальний, слабкий антисептичний засіб при невралгіях, міалгіях, сверблячих дерматозах, мігрені, запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів; внутрішньо як заспокійливий, рефлекторний судинорозширювальний засіб при легких формах стенокардії.

### Рекомендована 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.1. – 732 с.

2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гри-

ценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.

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

4. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.

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.

### Допоміжна література

1. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / [Безуглый П. А., Болотов В. В., Гриценко И. С. и др.]; под ред. В. П. Черныха – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.

2. 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.

3. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 615с.

4. Фармацевтическая химия: за ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 635 с.

5. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. - 740с.

6. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В. В. Медицинская химия // Фолио. – 2005.- 464с.

7. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384с.

8. Логинова Н.В., Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию [Электронный ресурс] - Электрон. текст. дан. (968 Кб). - Мн.: “Электронная книга БГУ”, 2004. — Режим доступа: <http://anubis.bsu.by/publications/elresources/Chemistry/Loginova.pdf>.

## Лекція 2

*Засоби, що впливають на еферентну нервову систему.  
Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою  
і фармакологічною дією, механізм дії,  
способи одержання, методи аналізу,  
застосування в медицині.*

### ПЛАН

1. Характеристика і класифікація.
2. Холіноміметики.
3. Антихолінестеразні засоби.
4. Холіноблокатори.

### 1. Характеристика і класифікація

Лікарські препарати, які регулюють функції периферичного відділу нервової системи, поділяють на засоби, які діють переважно у ділянці закінчень аферентних нервів, та препарати, які впливають на еферентну іннервацію.

Усі еферентні (відцентрові) нервові волокна поділяються на такі, що іннервують скелетні м'язи, і такі, що регулюють функції внутрішніх органів. Перші мають назву соматичних, другі - вегетативних нервів.

Класифікація лікарських засобів, які впливають на еферентну іннервацію.

Холінорецептори (спеціальні утворення на постсинаптичній мембрані) неоднаково чутливі до хімічних речовин. Розрізняють мускариночутливі, або М-холінорецептори, що чутливі до мускарину (алкалоїд грибів мухоморів), та нікотиночутливі, або Н-холінорецептори, що чутливі до нікотину (алкалоїд тютюну).

М-холінорецептори розташовані в постгангліонарній мембрані клітин ефекторних органів, на закінченнях холінергічних нервів, у ЦНС, екзокринних залозах.

Н-холінорецептори розташовані в гангліях (симпатичних і парасимпатичних), у мозковій речовині надниркових залоз, каротидних



синусах, на закінченнях соматичних нервів і в ЦНС.

**Класифікація препаратів, що впливають  
на холінергічні синапси**

<b>Засоби, що стимулюють холінорецептори</b>	<b>Засоби, що блокують холінорецептори</b>
<i>М-холіноміметики:</i> пілокарпіну гідрохлорид, ацеклідін	<i>М-холіноблокатори</i> (атропіно-подібні): атропіну сульфат, препарати красавки (беладони), скополаміну гідробромід, платифіліну гідротартрат, метацин, гастроцепін, тропікамід, іпратропію бромід (атровент), тровентол

**М-холіноміметичні засоби** — це лікарські препарати, які стимулюють мускариночутливі рецептори. Дія М-холіноміметичних засобів подібна до такої, яка виникає при збудженні парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

<i>Н-холіноміметики:</i> цититон, лобеліну гідрохлорид	<i>Н-холіноблокатори:</i> <i>Гангліоблокатори:</i> бензогексоній, пентамін, гігроній, пірилен, димеколін.
<i>Антихолінестеразні засоби:</i> прозерин (неостигміну метилсульфат), галантаміну гідробромід (нівалін), фізостигміну саліцилат, армін	<i>Міорелаксанти:</i> тубокурарину хлорид, ардуан (піпекуронію бромід), панкуронію бромід (павулон) диплацин, дитилін, меліктин

**Н-холіноміметичні засоби** — це лікарські препарати, що стимулюють нікотиночутливі холінорецептори подібно до нікотину.

**Антихолінестеразні засоби** — знижують активність ферменту ацетилхолінестерази і сприяють накопиченню в холінергічних си-

напсах ацетилхоліну, який стимулює М- і Н-холінорецептори. Під впливом препаратів підвищуються тонус і скоротлива активність гладких (непосмугованих) м'язів (циркулярні м'язи райдужки, м'язи бронхів, травного каналу, жовчовивідних шляхів тощо), розвивається брадикардія, функція серця та артеріальний тиск знижуються, підсилюється секреція залоз, а також виявляються нікотиноподібні ефекти: покращується передача збудження на скелетні м'язи та у вегетативних гангліях.

**М-холіноблокатори** — це засоби, що блокують М-холінорецептори і перешкоджають взаємодії з ними. **Атропін** — алкалоїд, що міститься в беладоні (*Atropa Belladonna*), **блекоті** (*Hyoscyamus niger*), **дурмані** (*Datura stramonium*).

У медичній практиці застосовують атропіну сульфат. Для нього характерні всі ефекти М-холіноблокаторів, крім того, він проникає через ГЕБ і чинить складний вплив на ЦНС.

**Н-холіноблокатори** — це речовини, що блокують нікотиночутливі холінорецептори. До них належать гангліоблокатори та міорелаксанти периферичної дії (курареподібні засоби).

**Гангліоблокатори** — це засоби, що блокують передачу збудження у вегетативних гангліях (парасимпатичних і симпатичних), а також Н-холінорецептори клітин мозкової речовини надниркових залоз. Унаслідок цього розширюються периферичні судини і покращується кровообіг, розширюються кровоносні судини (артеріальні і венозні) і знижується артеріальний тиск, погіршуються секреторна і моторна функції шлунка і кишок.

**Міорелаксанти** — це лікарські речовини, що блокують Н-холінорецептори скелетних м'язів і переривають нервово-м'язову передачу. Під їхнім впливом знижується тонус м'язів і настає їх розслаблення (релаксація) у певній послідовності. В першу чергу блокуються нервово-м'язові синапси м'язів обличчя та шиї, потім — кінцівок і тулуба; в останню чергу паралізується діафрагма, що супроводжується зупинкою дихання.

## Антидеполяризувальні міорелаксанти:

*Тубокурарину хлорид*

*Пінекуроній* (ардуан)

*Меліктин*

*Панкуроній* (павулон)

*Векуроній* (норкурон)

*Атракурій*

## Деполяризувальні міорелаксанти

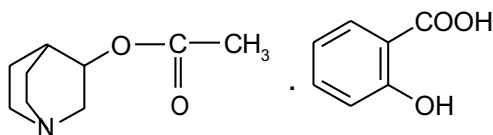
*Суксаметонію йодид* (дитилін, лістенон)

**Антидеполяризувальні препарати** — блокують Н-холінорецептори і перешкоджають деполяризувальному впливу ацетилхоліну.

Дитилін (лістенон) — застосовують при інтубації трахеї, під час ендоскопічних процедур, нетривалих операцій. Препарат спричинює сильне, але нетривале (8-10 хв) розслаблення м'язів. Застосовують його після переведення пацієнта на штучну вентиляцію легень.

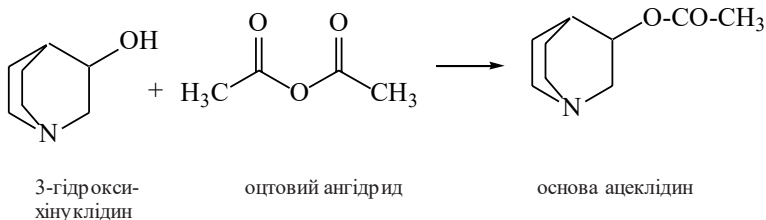
## 2. Холіноміметики

### Ацеклідін (Aceclidinum)



3-Ацетоксихінуклідину саліцилат

**Отримання.** Синтез здійснюють за такою схемою:



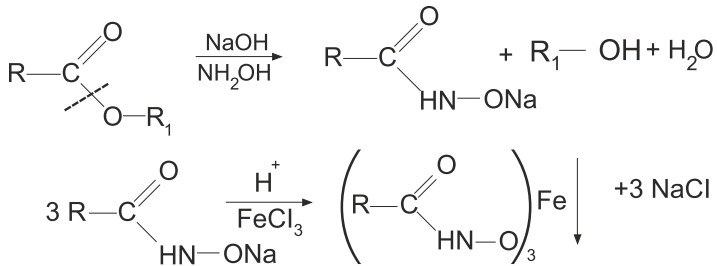
На основу ацеклідіну діють саліциловою кислотою та одержують ацеклідін.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

### Ідентифікація.

1. До ацеклідину додають кислоту лимонну, оцтовий ангідрид і струшують – з'являється зеленкувато-жовте забарвлення, що переходить у вишнево-червоне.

2. Гідроксамова проба на естерну групу після відділення кислоти саліцилової. Утворюється феруму гідроксамат червоно-бурого кольору:



3. Реакція на саліцилат-іони (фіолетове забарвлення з феруму (III) хлоридом).

### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

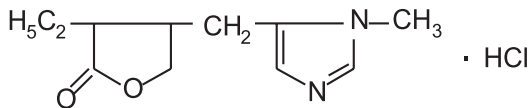
2. Алкаліметрія за зв'язаною саліциловою кислотою в присутності хлороформу,  $s=1$ .

3. Фотоколориметрія за забарвленим гідроксаматом феруму (III).

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, у сухому місці.

**Застосування.** Холіноміетичний (міотичний) засіб.

### Пілокарпіну гідрохлорид (Pilocarpini hydrochloridum)



*α*-Етил-β-(1-метилімідазоліл-5-метил)-γ-бутиролактону  
гідрохлорид

Активність має природний правообертальний цис-ізомер.

**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху. Гігроскопічний. Дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі.

**Ідентифікація.**

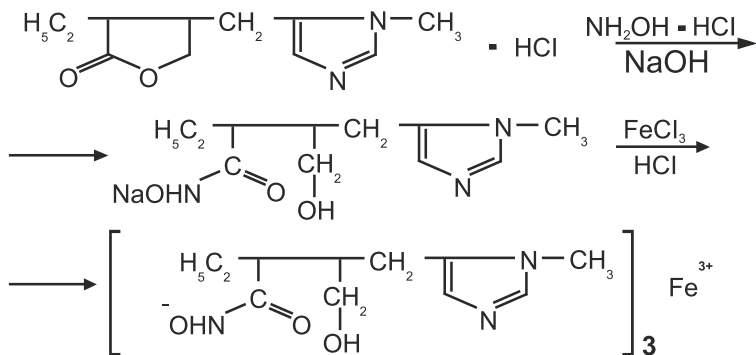
1. Субстанція дає реакції на хлориди.

2. Реакція утворення надхромових кислот (суміш гідрогену пероксиду, кислоти сульфатної концентрованої та калію дихромату), які в присутності пілокарпіну екстрагуються хлороформом і забарвлюють хлороформний шар у синьо-фіолетовий колір. За відсутності пілокарпіну забарвлений продукт хлороформом не екстрагується.

3. Питоме обертання від +88,5° до +91,0° (2 % водний розчин).

4. Реакція Легалья на лактонне кільце. З натрію нітропрусидом в лужному середовищі – вишневе забарвлення, яке не зникає при додаванні надлишку кислоти хлористоводневої. Цю реакцію можна застосовувати для фотоколориметричного визначення пілокарпіну в 1 %-них водних розчинах.

Гідроксамова проба ( $\gamma$ -бутиролактон):



утворюється червоно-фіолетово забарвлення.

**Кількісне визначення.**

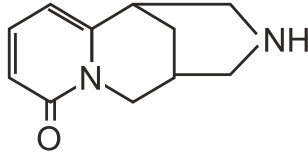
1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .

2. Алкаліметрія у спиртовому середовищі,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Холінолітичний (міотичний) засіб. Призначають у вигляді очних крапель або мазі для лікування глаукоми.

## Цитизин (Cytisinum)



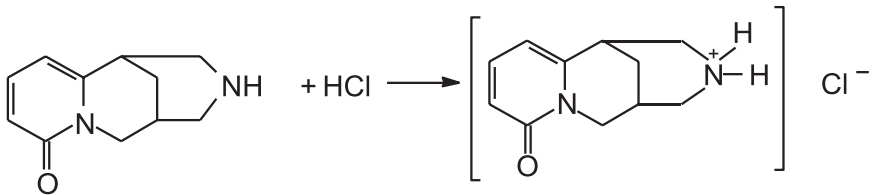
Можна розглядати як похідну 1,2,3,4-тетрагідрохінолізону-6, конденсованого з піперидином. Виділений з насіння рокитника і термопсиса.

**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, етанолі, хлороформі.

**Ідентифікація.**

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, питома обертання.
2. Реакція нітрування ароматичного кільця з подальшим відновленням нітрогрупи до аміногрупи й утворенням азобарвника.
3. З розчином кобальту (II) нітрату – осад блакитно-зеленого кольору.
4. З розчином феруму (III) хлориду – червоне забарвлення, яке зникає при додаванні води.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія у водному середовищі, пряме титрування, індикатор – метиловий червоний,  $s = 1$ :



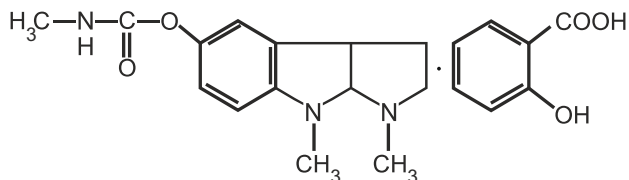
2. Алкаліметрія у спиртовому середовищі,  $s=1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії вологи.

**Застосування.** Стимулятор дихання і кровообігу.

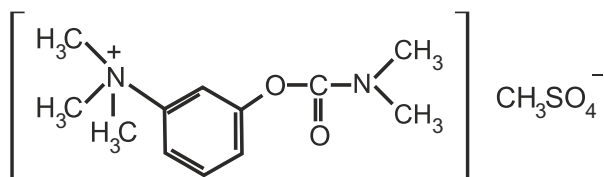
Із цитизину виготовляють 0,15 %-ний водний розчин для ін'єкцій – цититон.

**Фізостигміну саліцилат**  
**(Physostigmini salicylas)**  
**Eserini salicylas\***



Синтетичним замінником є прозерин.

**Прозерин (Proserinum)**  
**Neostigmine methylsulfate\***

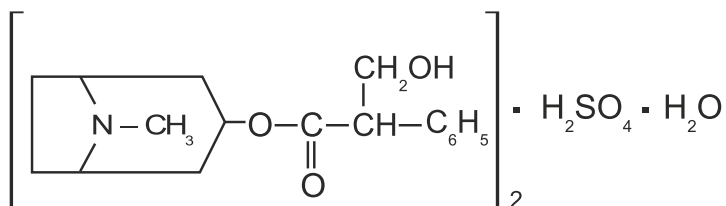


**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, оберігаючи від дії світла.

**Застосування.** Антихолінестеразний, міотичний засіб – при глаукомі. Прозерин використовують також при міастенії, порушеннях руху, невритах.

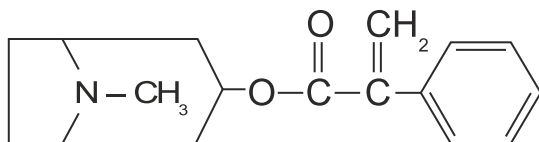
### 3. Антихолінестеразні засоби

**Атропіну сульфат (Atropini sulfas) (ДФУ)**



*Біс(1R,3R,5S)-3-[(RS)-(3-гідрокси-2-фенілпропіоніл)окси]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октану сульфат*

Атропін уперше виділено в 1833 році з беладонни. Однак у рослинах міститься лівообертальний ізомер гіосціамін і лише сліди атропіну. Атропін утворюється з гіосціаміну в результаті рацемізації при температурі 114–116 °С при вищій температурі утворюється апоатропін, який не має фармакологічної активності атропіну:



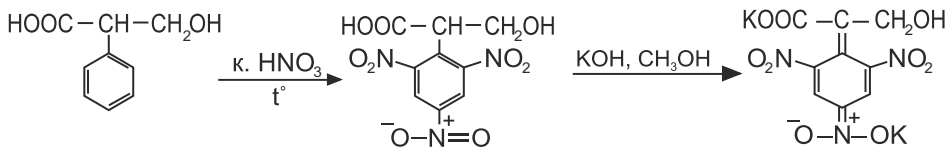
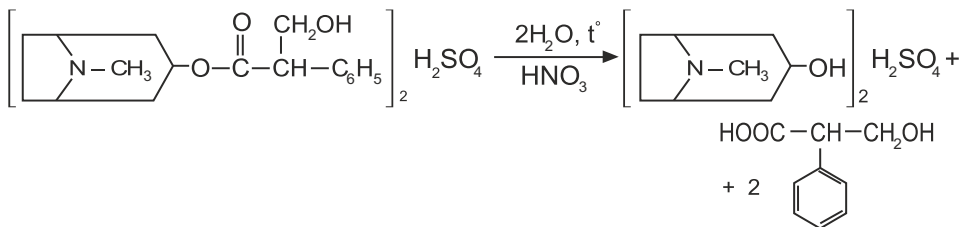
**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-ному етанолі, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190 °С із розкладанням.

**Ідентифікація.**

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія і оптичне обернення.

2. За температуру плавлення пікрату атропіну.

3. Реакція Віталі – Морена – групова реакція на похідні тропової кислоти. До субстанції у фарфоровій чашці додають кислоту нітратну димлячу й випаровують досуха – утворюється полінітросполука жовтого кольору, яку розчиняють в ацетоні й додають спиртовий розчин калію гідроксиду – з’являється фіолетове забарвлення:



4. Субстанція дає реакцію на сульфати.

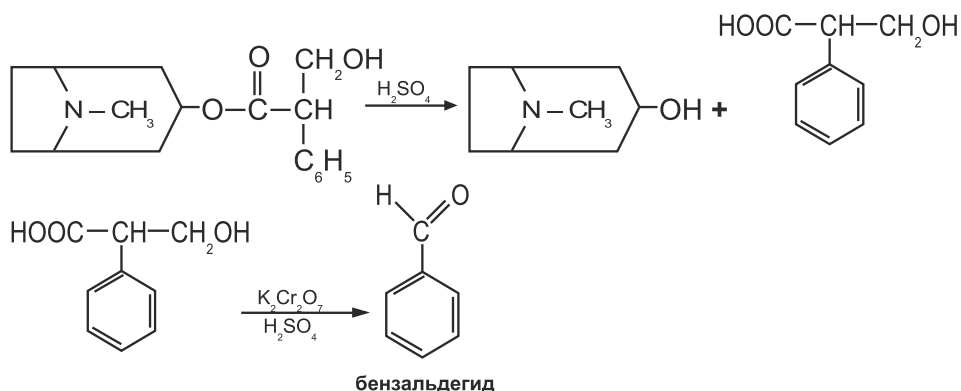


5. Субстанція дає загальну реакцію на алкалоїди – реакція з розчином калію йодбісмутату в кислому середовищі; утворюється оранжево-червоний осад.

Нефармакопейні реакції:

а) визначення температури плавлення основи атропіну (115-117°C) після осадження розчином амоніаку;

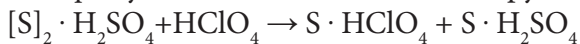
б) утворення бензальдегіду (запах гіркого мигдалю) при нагріванні атропіну з кислотою сульфатною концентрованою в присутності кристалика калію дихромату:



**Випробування на чистоту.** Сторонні алкалоїди і продукти розкладання визначають методом тонкошарової хроматографії, спектрофотометрично.

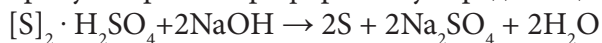
**Кількісне визначення:**

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



В кінцевій точці титрування - стрибок потенціалу.

2. Алкаліметрія у спирто-хлороформному середовищі,  $s = 1/2$ .

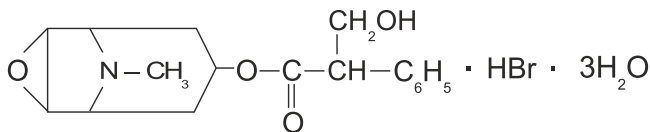


3. Фотоколориметрія за реакцією з пікриною кислотою.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

## Скополаміну гідробромід (Scopolamini hydrobromidum)



*Скопінового естеру(-)-тропової кислоти гідробромід, тригідрат*

**Властивості.** Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, дуже мало розчинний у хлороформі.

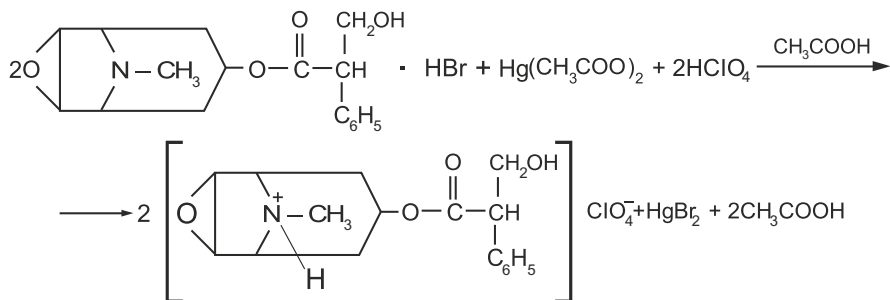
### **Ідентифікація.**

1. Субстанція дає реакції на броміди.
2. Реакція Віталі – Морена (на тропову кислоту).
3. Визначення температури плавлення (192–196 °С) і питомого обертання: від  $-22^\circ$  до  $-26^\circ$  (5 %-ний водний розчин).

**Випробування на чистоту.** При дослідженні чистоти визначають апоатропін, апоскополамін та інші відновлюючі речовини за реакцією з 0,02 М розчином калію перманганату – рожеве забарвлення не повинне зникати протягом 5 хв. Сторонні алкалоїди визначають додаванням розчину амоніаку – не повинно бути помутніння.

### **Кількісне визначення.**

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

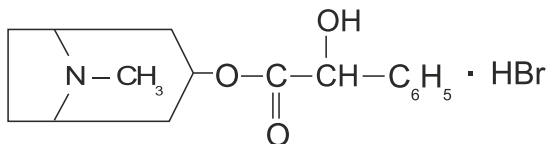


2. Аргентометрія за методом Фаянса в оцтовокислому середовищі, індикатор – бромфеноловий синій,  $s = 1$ .

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

**Застосування.** Холінолітичний засіб.

**Гоматропіну гідробромід  
(Homatropini hydrobromidum)**



*Тропінового естеру мигдалевої кислоти гідробромід*

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі, дуже мало розчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація.**

1. Субстанція дає реакції на броміди.
2. З розчином йоду – бурий осад перйодиду.
3. З розчином калію гідроксиду – білий осад, розчинний у надлишку реактиву.
4. Основа гоматропіну при нагріванні зі спиртовим розчином меркурію (II) хлориду дає жовте забарвлення, яке переходить у цегляно-червоне (відмінність від більшості алкалоїдів, за винятком атропіну і гіосціаміну).
5. Субстанція на відміну від інших алкалоїдів -похідних тропану не дає рекції Віталі–Морена.

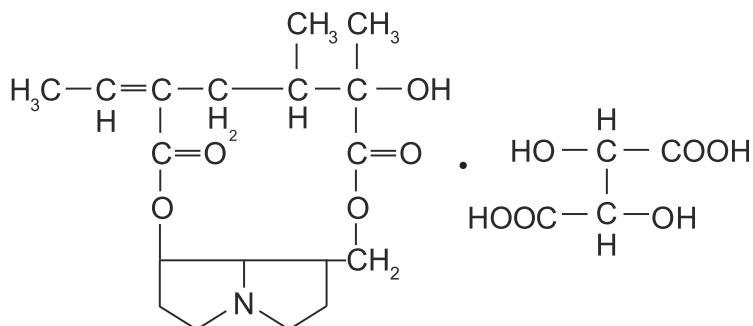
**Кількісне визначення.**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування у присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .
2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі в присутності хлороформу,  $s = 1$ .

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

**Застосування.** Холінолітичний (мідріатичний) засіб. Застосовують у вигляді очних крапель.

**Платифіліну гідротартрат**  
(Platyphyllini hydrotartras)



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі, практично нерозчинний у хлороформі та ефірі.

**Ідентифікація.**

1. Субстанція дає реакцію на тартрати із солями калію – утворюється білий кристалічний осад.
2. З реактивом Майєра утворює білий осад.
3. З  $\beta$ -нафтолом в присутності кислоти сульфатної концентрованої при нагріванні з'являється зелене забарвлення.
4. За реакцією утворення феруму (III) гідроксамату червоного кольору (естерна група).
5. Питоме обертання: від  $-38^\circ$  до  $-40^\circ$  (5 %-ний водний розчин).

**Випробування на чистоту.** Сенецифілін – недопустима домішка: не повинно бути помутніння при додаванні 5 %-ного розчину амоніаку.

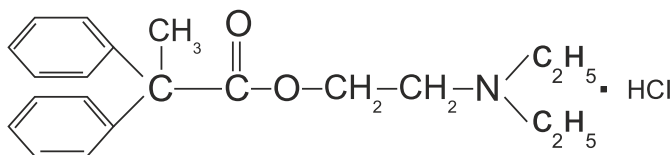
**Кількісне визначення.**

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .
2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі,  $s = 1/2$ .
3. Фотоколориметрія – визначення платифіліну гідротартрату в розчині для ін'єкцій і таблетках за реакцією з тропеоліном 000-II.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

## Апрофен (Aprophenum) Aprofene\*



*β*-діетиламіноетиловий естер

2,2 - дифенілпропіонової кислоти гідрохлорид

**Одержання.** Реакцією взаємодії дифенілпропіонової кислоти і β-діетиламіноетилхлориду.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, 96 %-ному етанолі і хлороформі, важко розчинний в ацетоні і бензолі.

### **Ідентифікація.**

1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. При розчиненні субстанції в кислоті сульфатній концентрованої з'являється зеленувато-жовте забарвлення. Після збовтування розчин протягом тривалого часу не стікає зі стінок пробірки, залишаючи їх забарвленими.
3. До субстанції додають розчин калію дихромату в кислоті сульфатній. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусиду, краплею піперидину і нагрівають. З'являється синя пляма.
4. Реакція утворення гідроксаматів феруму (III) (естерна група).
5. При додаванні розчинів купруму (II) сульфату і амонію тіоціанату виділяється бурий осад.
6. При взаємодії з реактивом Маркі (розчин формальдегіду в концентрованій кислоті сульфатній) утворюється жовте забарвлення.
7. При взаємодії з розчином амонію ванадату в кислоті сульфатній концентрованої утворюється зелене забарвлення, що переходить у коричневе.

### **Кількісне визначення.**

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

2. У розчині для ін'єкцій (Solutio Apropheni 1 % pro injectionibus) і таблетках (Tabulettae Apropheni 0,025) апрофен визначають алкаліметрично, прямим титруванням, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .

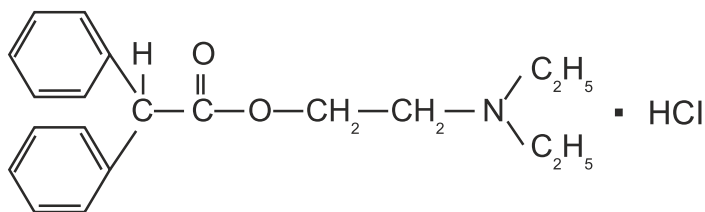
3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування,  $s = 1$ .

4. Меркуриметрія,  $s = 2$ .

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

**Застосування.** Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

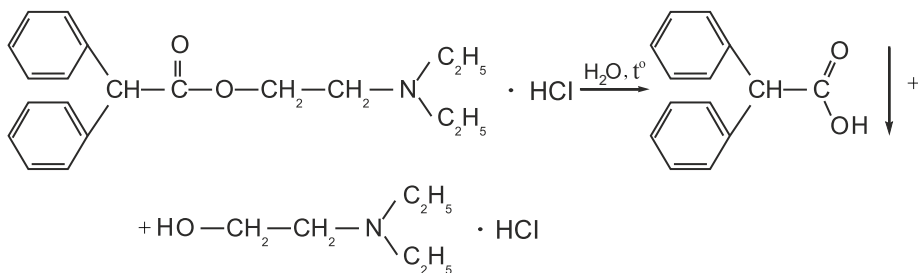
### Спазмолітин (Spasmolytinum) Adiphenine hydrochloride\*



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або з ледь відчутним запахом. Легкорозчинний у воді та спирті, важкорозчинний у хлороформі.

**Ідентифікація.**

1. Після гідролізу субстанції дифенілоцтову кислоту екстрагують ефіром і визначають температуру її плавлення:



2. Субстанція дає реакцію на хлориди.

**Кількісне визначення.**

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію(II) ацетату,  $s = 1$ .

2. Алкаліметрія в присутності органічного розчинника, що не змішується з водою,  $s = 1$ .

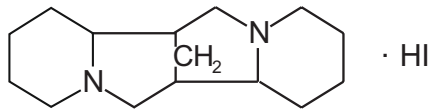
3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла та вологи.

**Застосування.** Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

## 4. Холіноблокатори

### Пахікарпіну гідройодид (*Pachycarpini hydroiodidum*)



*d*-Спартеїну гідройодид

Пахікарпін міститься в надземних частинах софори товстоплідної.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у хлороформі, розчинний в етанолі та воді, важкорозчинний в ефірі й ацетоні.

#### **Ідентифікація.**

1. Субстанція дає реакції на йодиди.

2. Виділення основи пахікарпіну, яку ідентифікують:

а) за утворенням пікрату пахікарпіну (температура плавлення);

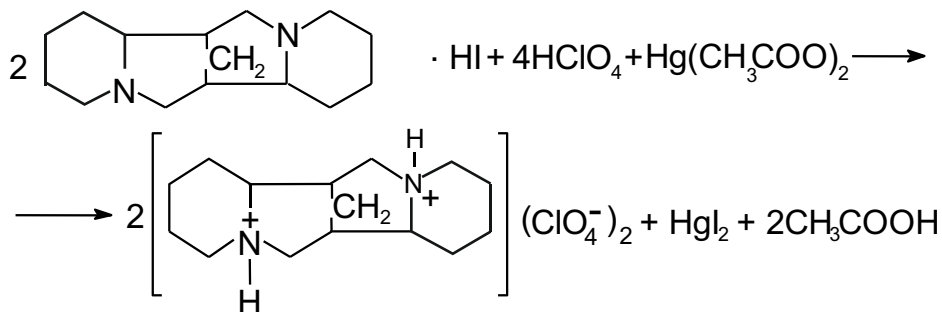
б) за реакцією взаємодії на фільтрувальному папері з парами брому і амоніаку – після нагрівання з'являється рожеве забарвлення.

3. З лужним розчином натрію нітропрусиду – червоно-коричневий дрібнокристалічний осад, який розчиняється в надлишку кислоти хлористоводневої.

4. Питоме обертання від  $+8,6^\circ$  до  $+9,6^\circ$  (7 %-ний розчин в етанолі).

#### **Кількісне визначення.**

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1/2$ :



2. Аргентометрія, метод Фаянса, індикатор – натрію еозинат,  $s = 1$ .
3. Алкаліметрія в спиртовому середовищі за тимолфталейном,  $s = 1$ .
4. Фотоколориметрія.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Гангліоблокатор; засіб, який стимулює мускулатуру матки.

### Рекомендована 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.1. – 732 с.
2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.
3. 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.
4. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.
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.

### Допоміжна література

1. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / [Безуглый П. А., Бо-



лотов В. В., Гриценко И. С. и др.]; под ред. В. П. Черныха – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.

2. 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.

3. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 615 с.

4. Фармацевтическая химия: за ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 635 с.

5. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. - 740 с.

6. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В. В. Медицинская химия // Фолио. – 2005.- 464 с.

7. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.

8. Логинова Н.В., Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию [Электронный ресурс] - Электрон. текст. дан. (968 Кб). - Мн.: “Электронная книга БГУ”, 2004. — Режим доступа: <http://anubis.bsu.by/publications/elresources/Chemistry/Loginova.pdf>.

## Лекція 3

*Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси.*

*Кардіотонічні засоби. Антиаритмічні засоби.*

*Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою та фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.*

### ПЛАН

1. Засоби, що діють на адренергічні процеси.
2. Кардіотонічні засоби.
3. Антиритмічні засоби.

### 1. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси

Залежно від впливу на певні адренорецептори і спрямованості ефектів, що виникають, адренергічні засоби поділяються на такі групи:

I. Адреноміметики:

1.  $\alpha$ - і  $\beta$ -Адреноміметики (адреналіну гідрохлорид, норадреналіну гідротартрат).
2. Дофаміно-,  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноміметики (дофамін).
3.  $\alpha$ -адреноміметики (мезатон, нафтизин, галазолін).
4.  $\beta$ -адреноміметики (ізадрин, сальбутамол, фенотерол, тербуталін, добутамін).

II. Симпатоміметики (ефедрину гідрохлорид).

III. Адреноблокатори:

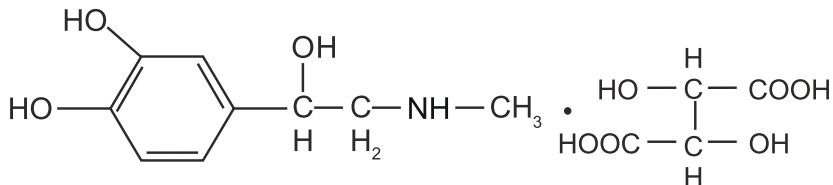
1.  $\alpha$ -Адреноблокатори (фентоламін, тропафен, празозин, доксазолин).
2.  $\beta$ -Адреноблокатори (анаприлін, атенолол, метопролол, талінолол, ацебутолол).
3.  $\alpha$ - і  $\beta$ -Адреноблокатори (лабетолол).

IV. Симпатолітики (резерпін, октадин).

Залежно від хімічної будови, адреноміметичні речовини можна поділити на дві групи. Перша - речовини, які мають гідроксильну

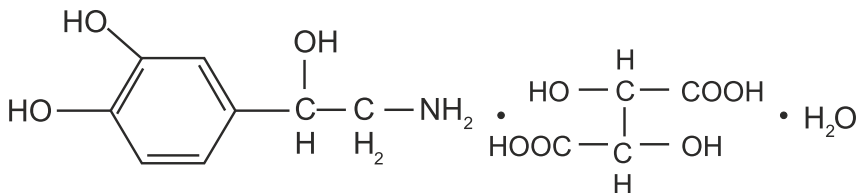
групу в положенні 3 і 4 бензольного кільця. Вони називаються кате-  
холамінами. До них належать норадреналін, адреналін, дофамін, іза-  
дрин. Друга група - некатехоламінові речовини (мезатон, ефедрин).

**Адреналіну тартрат (Adrenalini tartras)(ДФУ)**  
**Epinephrine bitartrate\***



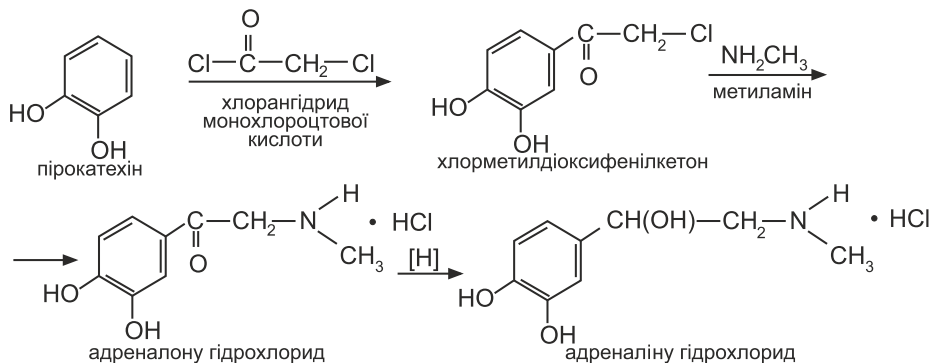
(-)-1-(3',4'-Дигідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанолу тартрат

**Норадреналіну гідротартрат (ДФУ)**  
**(Noradrenalini hydrotartras)**  
**Levarterenol bitartrate\***



(-)-(3',4'-Дигідроксифеніл)-2-аміноетанолу гідротартрат

**Одержання.** Адреналін і норадреналін синтезують за такою схе-  
мою:



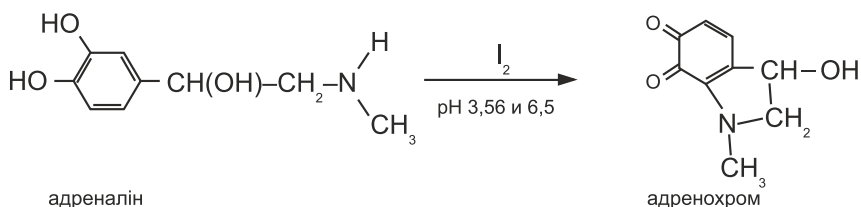
Отриманий у результаті синтезу рацемат розділяють за допомогою винної кислоти, використовуючи різну розчинність гідротартратів у спирті.

**Властивості.** Адреналіну і норадреналіну гідротартрати – білі або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини без запаху. Легкорозчинні у воді, практично нерозчинні в ефірі й хлороформі. В етанолі адреналіну і норадреналіну гідротартрати малорозчинні. Подібно до інших фенолів, ці сполуки розчиняються в розчинах лугів, здатні окиснюватись. Під дією світла та кисню повітря утворюють забарвлені продукти окиснення.

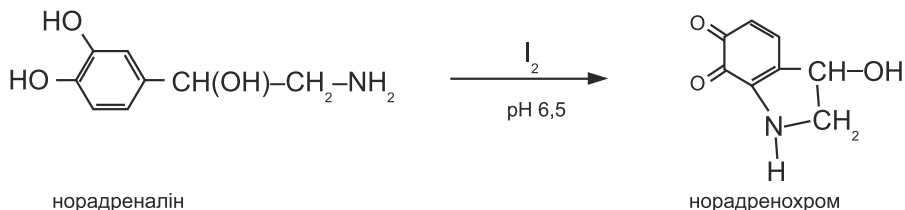
### Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: визначення питомого обертання після попереднього переведення у хлористоводневу сіль, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

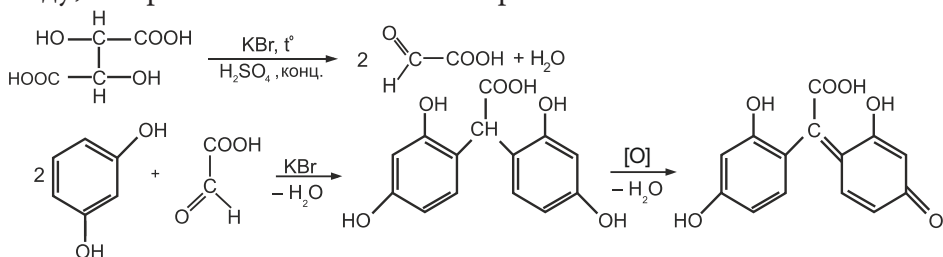
2. Розрізнити адреналін і норадреналін рекомендується за реакцією окиснення 0,1 М розчином йоду в буферних розчинах, які мають рН 3,56 і 6,5. Адреналін у цих умовах утворює адренохром, котрий надає розчину темно-червоне (рН 3,56) (ДФУ) або червоно-фіолетове (рН 6,5) забарвлення:



3. Норадреналін утворює норадренохром (червоно-фіолетового кольору) тільки в розчинах, які мають рН 6,5:



4. Реакція на тартрати: субстанцію нагрівають з калій бромідом і резорцином в присутності кислоти сульфатної концентрованої; з'являється темно-синє забарвлення. Після охолодження додають воду; забарвлення змінюється на червоне:

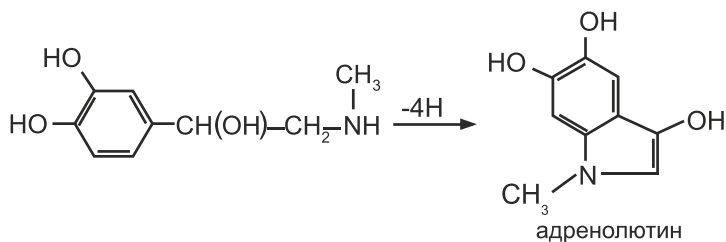


Нефармакопейні реакції:

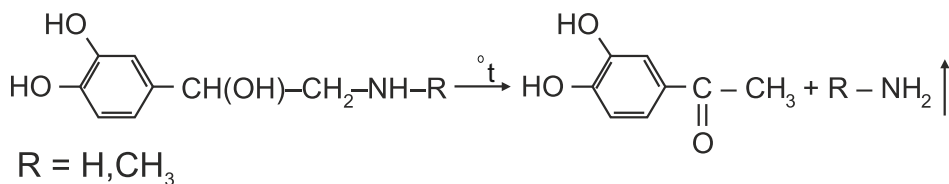
а) з розчином феруму (III) хлориду адреналін і норадреналін утворюють смарагдово-зелене забарвлення, що переходить від додавання краплі розчину аміаку у вишнево-червоне, потім в оранжево-червоне;

б) для виявлення тартрат-іона використовують реакцію з солями калію;

в) у лужному середовищі розчин адреналіну окиснюється киснем повітря з утворенням адренолітину – з'являється жовто-зелена флуоресценція:



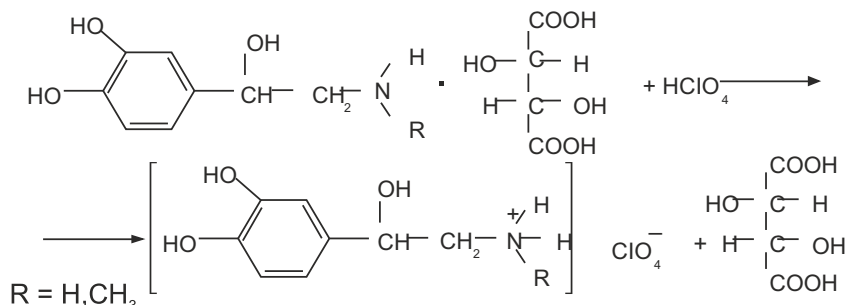
г) при нагріванні з натрію або калію гідроксидом адреналін і норадреналін зазнають гідрамінового розщеплення, утворюючи 3,4-дигідроксиацетофенон і метиламін або амоніак:



**Випробовування на чистоту.** УФ- спектрофотометрично визначають в адреналіну тартраті адреналон, в норадреналіну гідротартраті – норадреналон; в адреналіну тартраті норадреналін визначають методом ТШХ.

**Кількісне визначення** адреналіну та норадреналіну гідротартратів.

1.(ДФУ) Ацидиметрія в неводному середовищі. Пряме титрування в середовищі безводної ацетатної кислоти, індикатор - кристалічний фіолетовий титрують до блакитно-зеленого забарвлення),  $s=1$ .



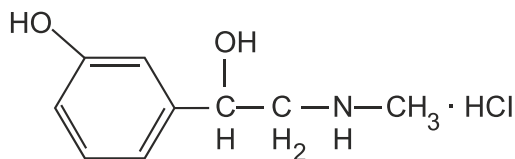
2. Вміст адреналіну і норадреналіну гідротартратів у розчинах для ін'єкцій визначають методом фотоколориметрії.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці, в повітронепроникному контейнері. Легко окиснюється під дією світла і кисню повітря, тому для стабілізації ін'єкційних розчинів адреналіну і норадреналіну гідротартратів додають відновник - 0,1% розчин натрію метабісульфіту (дисульфїту)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ .

**Застосування.** Адреналіну і норадреналіну гідротартрати використовують як адреноміметичні (судинозвужувальні) засоби. Їх препарати призначають при колапсі, різкому зниженні артеріального тиску в результаті травм, отруєнь, при хірургічних втручаннях, для зменшення кровотеч і при втратах крові.

Адреналіну гідротартрат вводять п/шк у вигляді 0,18% розчину по 0,1-0,5 мл; норадреналіну гідротартрат – в/в у вигляді 0,2% розчину. В очній (розширяє зіницю) і лор-практиці використовують 0,1% розчин адреналіну.

**Фенілефрину гідрохлорид**  
**(Phenylephrini hydrochloridum) (ДФУ)**  
**Мезатон (Mesatonum)**  
**Phenylephrine hydrochloride\***



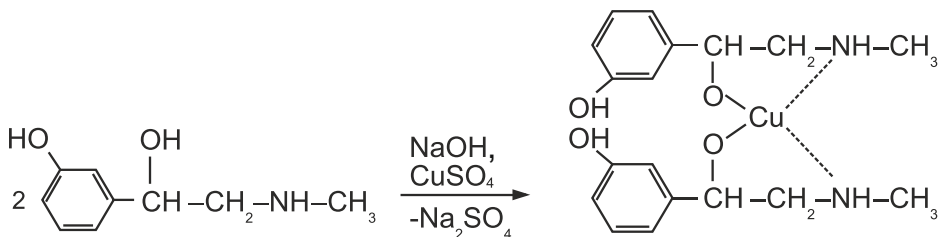
(-)-1-(3'-Гідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанолю гідрохлорид

**Властивості.** Білий або білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, 96 %-ному етанолі і практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація.**

1. Розчин мезатону від додавання розчину феруму (III) хлориду забарвлюється у фіолетовий колір (реакція на фенольний гідроксил).

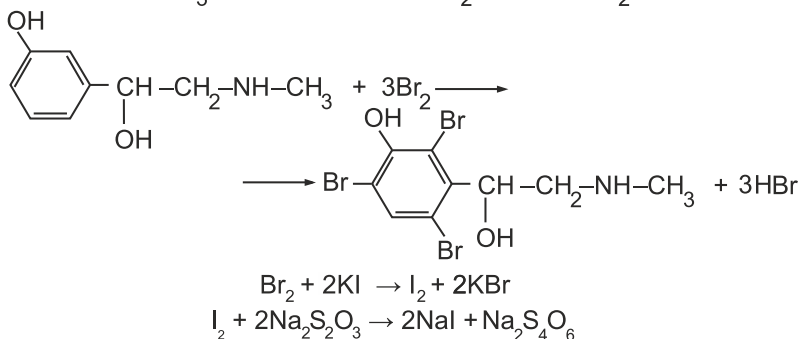
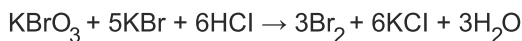
2. При взаємодії з розчином купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду мезатон утворює комплекс синьо-фіолетового кольору, який, на відміну від ефедрину, не розчиняється в ефірі:



3. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

4. Питоме оптичне обертання, температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.

**Кількісне визначення.** Броматометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід:

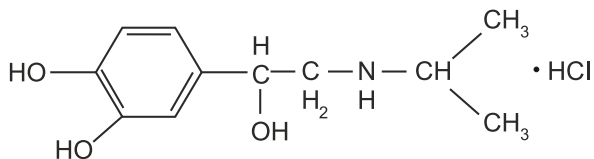


Мезатон кількісно можна визначити також методом ацидиметрії в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату або за зв'язаною кислотою хлористоводневою методами алкаліметрії, аргентометрії, меркуриметрії.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці, у герметично закупореній із темного скла або в запаяних ампулах.

**Застосування.** Мезатон використовують як адреноміметичний (судинозвужуючий) засіб.

### Ізопреналіну гідрохлорид. Ізадрин (Isoprenalini hydrochloridum)



(-)-1-(3',4'-діоксифеніл)-2-ізопропіламіноетанолу гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді. Температура плавлення 167-169 °С. Під дією кисню повітря та світла легко окиснюється і стає рожевим.

**Ідентифікація.**

1. ІЧ- і УФ-спектроскопія.
2. Реакції на хлориди.



3. З  $\text{FeCl}_3$  – зелене забарвлення, яке при додаванні  $\text{NaHCO}_3$  переходить в синє, а потім у червоне.

4. Утворення ізопропіладренохрому. Препарат розчиняють у двох буферних розчинах, рН яких дорівнює 3,5 і 6,5.

При змішуванні цих розчинів з 0,05 М розчином йоду і знебарвленні надлишку йоду через 5 хв. перший розчин стає інтенсивно-червоним, а другий – червоно-фіолетовим (відмінність від нордреналіну).

5. Реакція азосполучення (на фенольний гідроксил) – вишнево-червоне забарвлення.

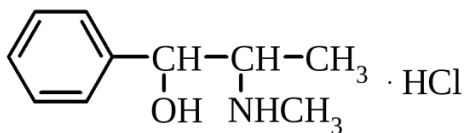
6. З лужним розчином  $\text{CuSO}_4$  – комплекс темно-зеленого кольору.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування,  $s=1$ .

**Зберігання.** У щільно закупореній тарі в захищеному від світла місці.

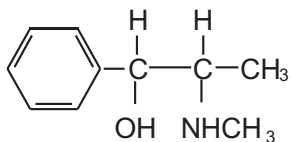
**Застосування.** Адреноміметичний засіб. На відміну від адреналіну, сильно розширяє бронхи, слабо звужує судини. Застосовують при бронхіальній астмі. Вводять інгаляційно по 1 мл 0,5% розчину.

**Ефедрину гідрохлорид**  
(*Ephedrini hydrochloridum*)

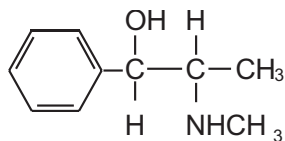


(-)-1-Феніл-2-метиламінопропанолу-1 гідрохлорид

**Одержання.** Ефедрин та його ізомер псевдоефедрин знаходяться в різноманітних видах ефедри. Зараз добувають синтетично. Природний алкалоїд є лівообертальним еритро-ізомером ефедрину.



ефедрин  
(еритро-ізомер)



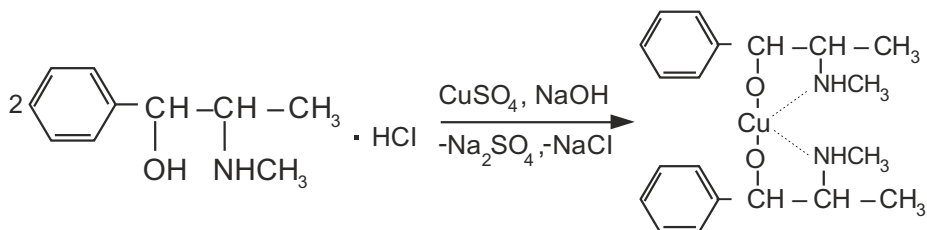
псевдоефедрин  
(трео-ізомер)

**Властивості.** Безбарвні голчаті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, практично нерозчинний у ефірі.

Основа ефедрину розчинна у воді, тому під дією лугів на розчин його солі осад не випадає. Цим ефедрину гідрохлорид відрізняється від багатьох інших солей алкалоїдів.

### Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. При додаванні до розчину субстанції розчину купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду утворюється комплексна сполука синього кольору:



3. Питоме обертання: від  $-33^{\circ}$  до  $-36^{\circ}$  (5 % водний розчин), температура плавлення.

### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .
2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі,  $s = 1$ .
3. Аргентометрія за пов'язаною кислотою хлористоводневою,  $s = 1$ .

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

**Застосування.** Симпатоміметичний (судинозвужуючий, бронхо-розширюючий) засіб.

## Зв'язок «структура – активність» у ряду модуляторів адренергічних рецепторів

Втрата ОН-групи зменшує спорідненість до рецепторів.

Зв'язок з  $\alpha$ -рецепторами забезпечує наявність ОН-груп у 3,4-положеннях арильного кільця. Спорідненість до  $\beta$ -рецепторів пов'язана з наявністю ОН-груп у 3,5-положеннях арильного кільця.

Подовження бокового ланцюга та його розгалуження сприяє підвищенню ефективності та метаболічній стабільності.

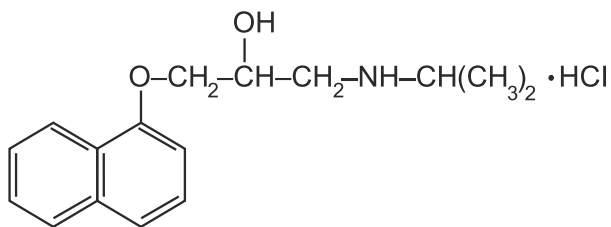
Підвищення об'єму замісника біля атома Нітрогену підвищує спорідненість до рецепторів, сприяє прояву адренолітичної активності.

R конфігурація С-1 атома та S конфігурація С-2 атома у боковому ланцюзі забезпечує спорідненість до рецепторів.

Введення атомів галогенів в арильне кільце сприяє збереженню активності, але підвищує токсичність.

Відсутність ОН-груп та зміна замісників в аміногрупі веде до впливу на ЦНС (амфетаміни).

### Анаприлін (Anaprilinum)

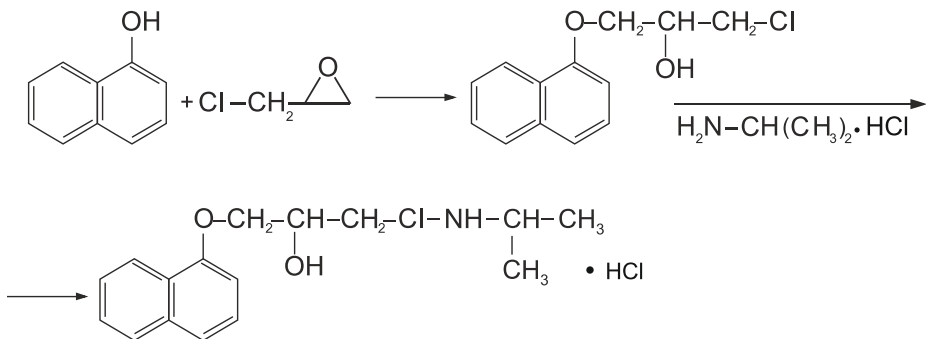


*(1-ізопропіламіно-3-(1'-нафтокси)-2-пропанолу гідрохлорид*

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, розчинний у воді та етанолі. Т.пл. 161-164°C.

**Одержання.** Синтезують взаємодією з 1-нафтолу з епіхлоргідридом або в лужному, або в нейтральному середовищах.

Наступна взаємодія з ізопропіламіном гідрохлоридом утворює анаприлін (пропронолол):



### **Ідентифікація.**

1. УФ- і ІЧ – спектроскопія.
2. При обробці лугами виділяється основа, яку екстрагують ефіром і визначають  $T. пл. 92-97^{\circ}C$ .
3. Субстанція дає реакцію на хлориди.

### **Кількісне визначення.**

1. Пряме титрування у неводному середовищі (в льодяній оцтовій кислоті) в присутності меркурію (II) ацетату розчином кислоти хлорної в присутності індикатора кристалічного фіолетового до блакитного забарвлення.

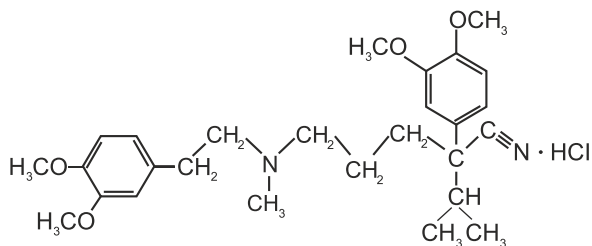
2. Алкаліметрія, пряме титрування спиртового розчину субстанції розчином натрію гідроксиду в етанолі з потенціометричним визначенням точки еквівалентності.

3. Спектрофотометрично при довжині хвилі 290 нм.

**Зберігання.** В захищеному від світла місці при кімнатній температурі, у закупореній тарі.

**Застосування.**  $\beta_1$  -адреноблокатор, довготривалої дії. Антиаритмічний, гіпотензивний та антиагінальний засіб.

## Верапамілу гідрохлорид (Verapamili hydrochloridum)



(RS)-5-[2-(3',4'-Диметоксифеніл)етил]метиламіно-2-(3'',4''-диметоксифеніл)-2-ізопропілвалеронітрилу гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок, розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі;  $T_{пл} = 144^{\circ}\text{C}$ .

**Ідентифікація.** За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; за характерною реакцією на хлориди.

**Кількісне визначання.** Методом неводного титрування в безводній оцтовій кислоті в присутності меркурій (II) ацетату, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

**Зберігання.** У щільно закупореній тарі.

**Застосування.** Антиангінальний, антиаритмічний, антигіпертензивний засіб з діуретичною дією.

## 2. Кардіотонічні засоби

**Фармакотерапія** хронічної серцевої недостатності здійснюється за допомогою таких груп ліків:

Серцеві глікозиди.

Неглікозидні кардіотонічні засоби.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II.

Діуретики.

Периферичні вазодилататори.

$\beta$ -адреноблокатори.

Метаболічні засоби.

Ці препарати в ідеалі повинні задовольняти такі вимоги: зменшувати смертність, покращувати якість життя, покращувати перебіг

хвороби і зменшувати частоту госпіталізації, сповільнювати прогресування захворювання, збільшувати толерантність до фізичного навантаження.

Із перелічених груп препаратів до кардіотонічних речовин, тобто тих, які здатні безпосередньо підсилювати серцеву діяльність, належать серцеві глікозиди та неглікозидні кардіотонічні засоби.

Серцеві глікозиди – біологічно активні речовини, що містяться в деяких видах рослин або виділеннях деяких видів жаб і здатні в малих дозах проявляти специфічну дію на серцевий м'яз.

Цукри, що входять до складу серцевих глікозидів, окрім глюкози і рамнози, є специфічними для цієї групи речовин. Це 6-дезоксигексози (L-рамноза), 2,6-дидезоксигексози (D-дигітоксоза) або їх 3-О-метилові етери (D-цимароза, L-олеандроза).

Аглікони (геніни) серцевих глікозидів мають стероїдну структуру, тобто є похідними циклопентанпергідрофенантрону.

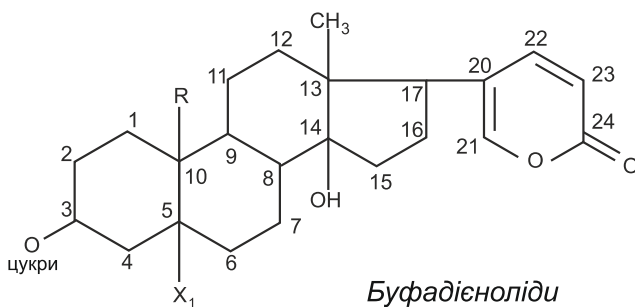
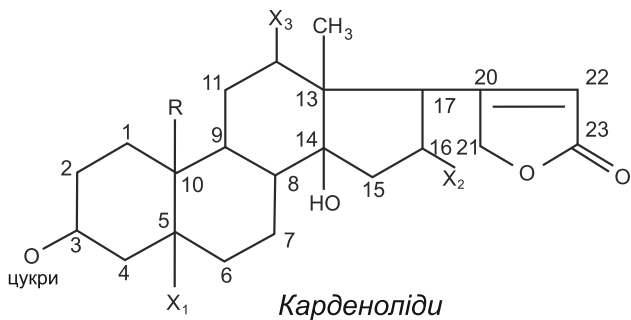
За хімічною будовою аглікони можна поділити на дві групи, що відрізняються структурою приєднаного в положенні 17 лактонного циклу. Серцеві глікозиди, що містять п'ятичленне лактонне кільце, прийнято називати карденолідами, а такі, що містять шестичленне лактонне кільце з двома подвійними зв'язками, – буфадієнолідами.

### ***Зв'язок між будовою і дією серцевих глікозидів.***

Носієм біологічної активності є аглікон. Цукровий компонент, приєднаний в положенні 3 до аглікону, впливає на швидкість всмоктування, а відповідно, на тривалість дії. Чим більше залишків цукрів молекулі глікозиду, тим активніше він діє.

Специфічна дія глікозиду на серце зумовлена наявністю в молекулі аглікону лактонного циклу в положенні 17 і гідроксилу в положенні 14. На кардіотонічну дію великий вплив має замісник у положенні 10. Для більшості агліконів це метильна або альдегідна група. Окислення альдегідної групи до карбоксильної значно послаблює дію на серцевий м'яз.

Заміна стероїдного циклу агліконів похідними бензену, нафталіну, а також як і лактонного циклу іншими радикалами і навіть зміна характеру зв'язку між стероїдним ядром і лактоном, призводить до втрати фізіологічної активності. Це вказує на специфічність структури молекули аглікону серцевих глікозидів і на складність одержання їх синтетичним шляхом.



**Радикали агліконів деяких кардієнолідів**

Аглікони	Радикали			
	R	X <sub>3</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>1</sub>
Дигітоксигенін	-CH <sub>3</sub>	-	-	-
Гітоксигенін	-CH <sub>3</sub>	-ОН	-	-
Дігоксигенін	-CH <sub>3</sub>	-	-ОН	-
Олеандригенін	-CH <sub>3</sub>	-ОСОСН <sub>3</sub>	-	-
Строфантин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	-	-	-ОН

**Хімічний склад лікарських препаратів  
серцевих глікозидів**

Лікарський препарат	Аглікон	Цукрова частина
Дигітоксин	Дигітоксигенін	3 молекули D-дигітоксози
Дигоксин	Дигоксигенін	3 молекули D-дигітоксози
Целанід	Дигоксигенін	3 молекули D-дигітоксози
Убаїн	Убагенін(строфан-тидол)	D-глюкоза, ацетилди-гітоксоза, 2 молекули D-дигітоксози
Конвалітоксин	Строфантин	L-рамноза
Коргликон К	Строфантин	L-рамноза
К-строфантин-β	Строфантин	D-глюкоза, D-цимароза
К-строфантозид	Строфантин	Дві молекули D-глюкози, D-цимароза

**Ідентифікація:** Для ідентифікації серцевих глікозидів можуть бути використані загальні реакції:

Перша група кольорових реакцій дозволяє підтвердити наявність у молекулі *стероїдного циклу*. До них належать:

Реакція Лібермана – Бурхардта: невелику кількість речовини розчиняють у декількох краплях кислоти оцтової льодяної й змішують з сумішшю оцтового ангідриду і кислоти сульфатної концентрованої. Повільно з'являється забарвлення, що переходить від рожевого до зеленого або синього. Цю реакцію дають глікозиди, які при обробці сильними кислотами здатні до дегідратації.

Реакція Розенхейма: до хлороформного розчину речовини додають 96 %-ну кислоту трихлороцтову – з'являється забарвлення, яке поступово змінюється від рожевого до лілового і синього. Ця реакція характерна для стероїдів, які містять дієнову групу або здатні утворювати її під впливом реактиву.

Друга група кольорових реакцій ґрунтується на виявленні *n'*-тичленного лактонного циклу в молекулі карденолідів. До їх числа належать:

Реакція Легалія – при взаємодії в лужному середовищі з натрію ні-



тропрусидом з'являється і поступово зникає червоне забарвлення.

Реакція Раймонда – в лужному середовищі з м-динітробензолом з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

Реакція Бальєта – з лужним розчином кислоти пікринової з'являється оранжево-червоне забарвлення. Для підтвердження шестичленного лактонного кільця в буфадієнолідах використовують розчин стибію (III) хлориду; при нагріванні з'являється лілове забарвлення.

Третя група реакцій полягає у виявленні *цукрового компонента*. З цією метою, після кислотного гідролізу можуть бути використані притаманні цукрам реакції, що ґрунтуються на їх відновних властивостях (реакції з реактивом Фелінга, “срібного дзеркала” і т. ін.). Специфічними для 2-дезоксичукрів, що містяться в молекулах більшості серцевих глікозидів, є:

Реакція Келлера – Кіліані: розчин глікозиду в кислоті оцтової льодяній, що містить феруму (III) хлорид, нашаровують на кислоту сульфатну концентровану. На межі двох шарів з'являється лілово-червоне або буре кільце, верхній шар забарвлюється в синій або синьо-зелений колір. Реакція відбувається тільки тоді, коли дезоксицукор знаходиться у вільному стані або займає крайнє положення в молекулі глікозиду.

Реакція Пезеца: при нагріванні глікозиду з ксантгідролом або антроном у присутності кислоти оцтової льодяної з наступним додаванням декількох крапель кислоти сульфатної або фосфорної з'являється червоне або зелене, синьо-зелене забарвлення. У ході реакції під дією кислот концентрованих цукровий компонент утворює фурфурол або його похідні, які конденсуються з ксантгідролом або антроном.

Ідентифікувати лікарські речовини з групи серцевих глікозидів можна за питомим обертанням. Перспективний також спосіб, що базується на побудові хроматографічних діаграм, які показують залежність  $R_f$  від системи розчинників. Використовують також ІЧ- і УФ-спектроскопію.

**Кількісне визначення.** Проводять спектрофотометрично, фотоколориметрично за продуктами взаємодії в лужному середовищі з нітропохідними ароматичного ряду. Якісну і кількісну оцінку серце-

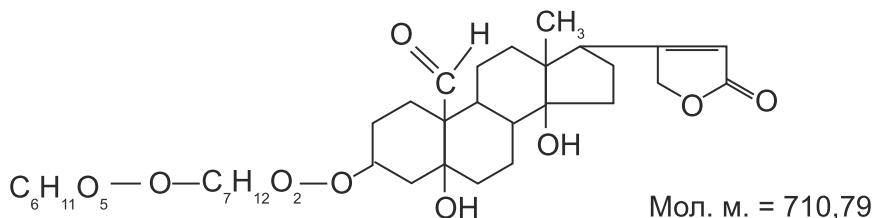
вих глікозидів проводять також за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), що дозволяє визначити не тільки основні, але й супутні глікозиди.

Біологічним методом контролю встановлюють найменші дози стандартної і досліджуваної речовин, що викликають систолічну зупинку серця піддослідних тварин. Потім розраховують вміст жаб'ячих одиниць дії (ЖОД), котячих (КОД), голубиних (ГОД) в одному грамі речовини, що досліджується, в одній таблетці або в одному мілілітрі розчину.

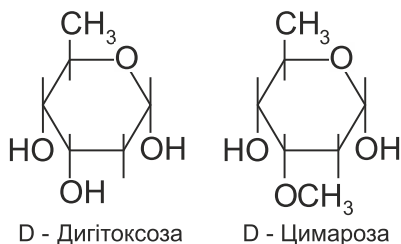
**Зберігання.** Серцеві глікозиди та їх препарати зберігають у закупореній тарі, що оберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Як кардіотонічні засоби. Відрізняються вони за силою, тривалістю, швидкістю проявлення дії, впливом на центральну нервову систему.

### Строфантин (Strophanthinum)



Строфантин (К-строфантин-β) являє собою строфантобіозид строфантидину. Аглюконом (карденолідом) цього глікозиду є строфантидин, який містить три гідроксильні, одну метильну і одну альдегідну групи. Цукрову частину глікозиду становить дисахарид строфантобіоза, яка є D-цимарозидо-β-D-глюкозою, тобто складається з D-цимарози і D-глюкози. Цукор цимароза належить до групи дезоксицукрів і являє собою 3-0-метиловий ефір дигітоксози:



Строфантин добувають з насіння рослини *Strophanthus Kombe*

родини барвінкових (Аросупасеae). Насіння екстрагують спиртом, спирт з екстракту відганяють, залишок розчиняють у воді, фільтрують і осаджують з нього баластні речовини ацетатом свинцю. Після відфільтрування осаду видаляють надлишок свинцю сірководнем, фільтрат насичують карбонатом кальцію і випарюють що малого об'єму. З залишку осаджують серцеві глюкозиди сульфатом амонію та розділяють їх на хімічні індивідуальні речовини хроматографічним методом або фракційною кристалізацією. Так добувають генуїнний глюкозид К-строфантозид та продукти його часткового гідролізу — К-строфантин- $\beta$  і цимарин.

Стероїдний цикл у карденолідах виявляють також флуориметричним методом, використовуючи як реактив суміш кислот фосфорної і сульфатної з феруму (III) хлоридом; розчин феруму перхлорату в кислоті сульфатній і т. ін.

### 3. Антиаритмічні засоби

Протиаритмічні засоби - це препарати, які використовують для зняття та профілактики серцевих аритмій. Причинами виникнення серцевих аритмій (порушень частоти, ритмічності та послідовності збудження і скорочення відділів серця) бувають найрізноманітніші кардіальні та екстракардіальні фактори. До перших належать міокардити, кардіоміопатії, міокардіодистрофії, ІХС, до других - нейрорефлекторні впливи на серцево-судинну систему, нейроциркуляторна дистонія, захворювання центральної і вегетативної нервової системи, порушення електролітного балансу, гіпоксія і гіпоксемія, вплив токсичних речовин (оксиду вуглецю, алкоголю, нікотину тощо), інтоксикації ліками (серцевими глікозидами,  $\beta$ -адреноміметиками та ін.). Крім того, деякі протиаритмічні препарати за певних умов можуть проявляти аритмогенну дію - посилювати вихідну аритмію або викликають нові порушення серцевого ритму.

Патофізіологічні механізми аритмій бувають трьох видів: а) зумовлені порушенням автоматизму, тобто утворення імпульсу; б) зумовлені порушенням проведення імпульсу; в) при комбінації цих двох факторів.

Аритмії поділяють на тахіаритмії та брадіаритмії. Існує декілька основних механізмів виникнення тахіаритмій серця. Вони можуть бути пов'язані із збільшенням швидкості спонтанної діастолічної деполяризації (кальцієвого типу) у Р-клітинах синусового вузла (автоматизм Р-клітин синусового вузла пов'язаний із надходженням  $\text{Ca}^{2+}$  всередину клітин по "повільних" кальцієвих каналах). Такий тип порушень ритму серця часто розвивається під впливом надлишкової кількості катехоламінів, зокрема при тиреотоксикозі.

В інших випадках спостерігається виникнення натрієвого («швидкого») типу спонтанної деполяризації в елементах провідної системи серця, які в нормальних умовах не мають автоматизму. Це призводить до появи ектопічного вогнища збудження і спостерігається при порушеннях іонного балансу (гіпокаліємії, гіпомагніємії), ішемії, гіпоксії міокарда, інтоксикації серцевими глікозидами та ін. **В основі механізму дії протиаритмічних препаратів I класу лежить здатність блокувати «швидкі» натрієві канали у мембранах клітин міокарда із гальмуванням надходження  $\text{Na}^+$  всередину клітин.**

## Класифікація протиаритмічних препаратів

(за: Вільямс і Харрісон, 1970, 1981, з доповненнями)

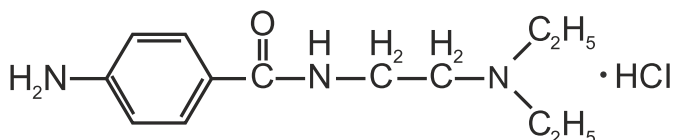
Клас	Механізм дії	Препарати
1	Мембраностабілізуючі, блокатори натрієвих каналів	
1 A	Помірно сповільнюють вхід в клітини (фаза 0 потенціалу дії), значно подовжують (за рахунок фази 3) потенціал дії і тривалість реполяризації	Хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, аймалін, імипрамін, праймалін та ін.
1 B	Слабо впливають на вхід $Na^+$ , вкорочують тривалість реполяризації і потенціал дії	Лідокаїн, тримекаїн, мексилетин, токаїнід, дифенін
1 C	Значно пригнічують вхід $Na^+$ , але майже не впливають на період реполяризації і тривалість потенціалу дії	Флекаїнід, енкаїнід, етмозин, етацизин, алапінін, пропафенон
2	Блокатори бета-адренергічних рецепторів	Анаприлін, надолол, есмолол, атенолол, метопролол, бісопролол
3	Подовжують реполяризацію і потенціал дії (блокатори калієвих каналів)	Аміодарон, бретиліум, d-соталол, нібентан
4	Блокатори кальцієвих каналів	Верапаміл, галопаміл, дилтіазем, бепридил
Деякі автори виділяють ще 2 класи:		
5	Брадикардичні агенти	Алінідин
6	Стимулятори пуринергічних рецепторів	Аденозин, АТФ

У механізмі протиаритмічної дії препаратів 2-го класу головну роль відіграє блокада  $\beta$ -адренорецепторів серця, оскільки кате-холаміни мають сильну аритмогенну активність. Препарати зменшують швидкість спонтанної діастолічної деполяризації, що сприяє зниженню автоматизму та збудливості міокарда, гальмують проведення імпульсів по провідній системі серця.

### Прокаїнамід гідрохлорид (ДФУ)

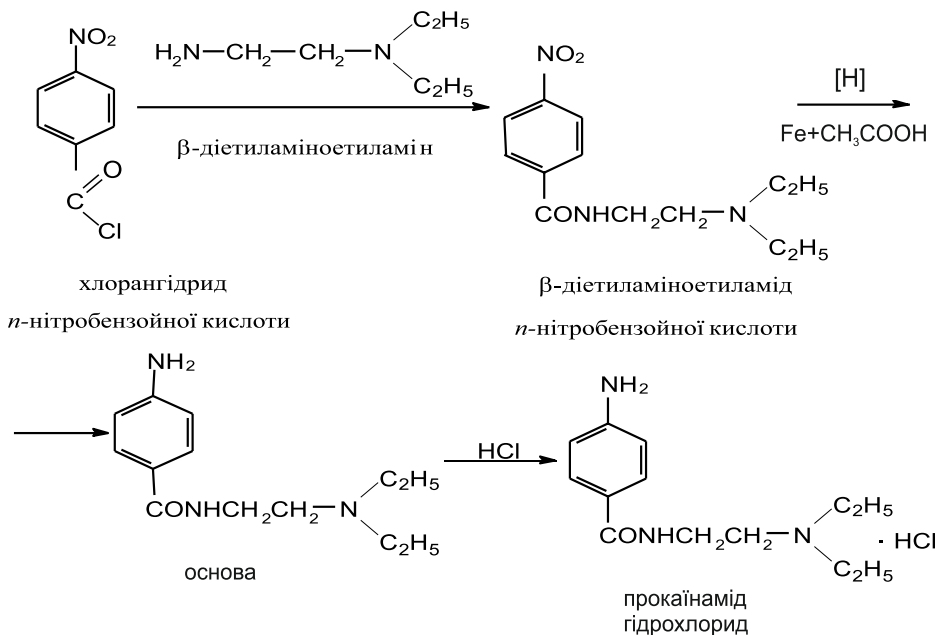
#### Procainamidi hydrochloridum

#### Новокаїнамід (N) Novocainamidum (N)



4-Аміно-N-[2-(діетиламіно)етил]бензамід гідрохлорид

**Одержання.** Здійснюють за схемою:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-етанолі, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація.**

1. За фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.
2. Субстанція дає реакції на хлориди.
3. Субстанція дає реакції на первинні ароматичні аміни.

Нефармакопейна реакція з амонію ванадатом. До розчину лікарського засобу додають амонію ванадат  $NH_4VO_3$ , кислоту сульфатну концентровану і нагрівають – з'являється вишнево-червоне забарвлення (на відміну від прокаїну гідрохлориду).

**Кількісне визначення.** 1. Нітриметрія,  $s=1$ .

2. Алкаліметрія в присутності хлороформу,  $s=1$ .

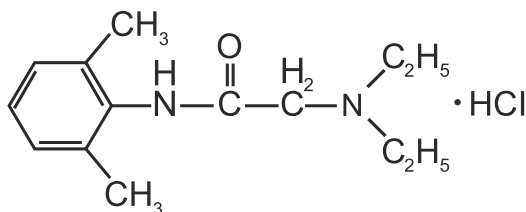
3. Аргентометрія за Фольгардом,  $s=1$ .

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла.

**Застосування.** Антиаритмічний засіб. За хімічною будовою близький до прокаїну гідрохлориду; замість естерної групи – RCOOR– прокаїнаміду гідрохлорид містить амідну групу –CO-NH–.

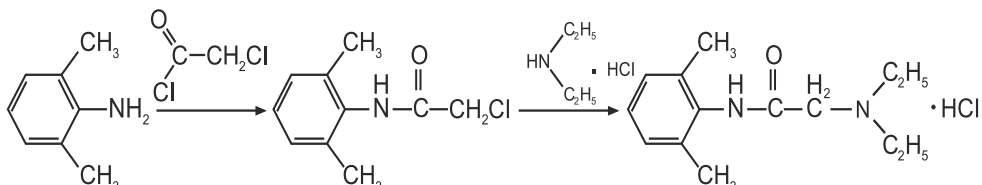
Тому прокаїнаміду гідрохлорид стійкіший, ніж прокаїну гідрохлорид, повільніше розкладається ферментами і менш токсичний. Виявляє незначну місцевоанестезуючу дію, однак найбільш важливою фармакологічною особливістю є його здатність знижувати збудливість і провідність серцевого м'язу при розладах серцевого ритму.

### Лідокаїну гідрохлорид (Lidocaini hydrochloridum) (ДФУ) Ксикаїн (Xycainum)



*β-діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид*

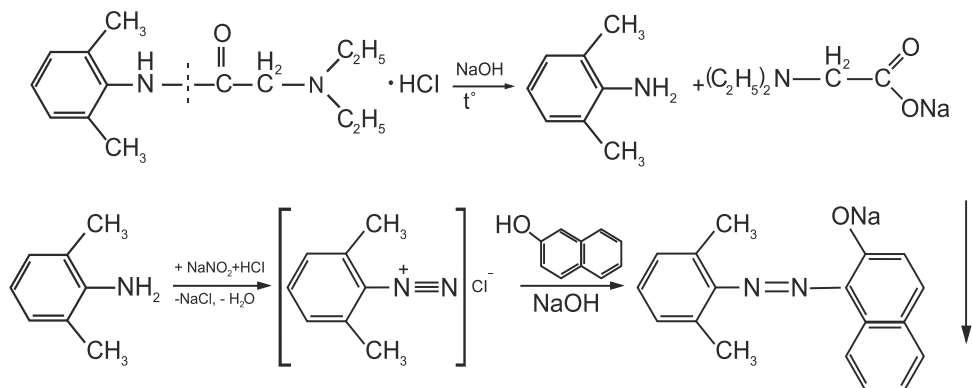
**Одержання.** 2,6-Диметиланілін ацилюють хлорангідридом хлороцтової кислоти в оцтовокислому середовищі, каталізатор – натрію ацетат. Потім отриманий 2,6-диметилхлорацетанілід кип'ятять у бензолі з діетиламіном гідрохлоридом.



### Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Лужний гідроліз субстанції з наступною ідентифікацією 2,6-диметиланіліну. Утворення азобарвника (жовтогарячий або червоний кольори) при реакції діазотування з наступним азосполучен-

ням (наявність первинної ароматичної аміногрупи):



### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .

2. Аргентометрія, зворотне титрування,  $s = 1$ .

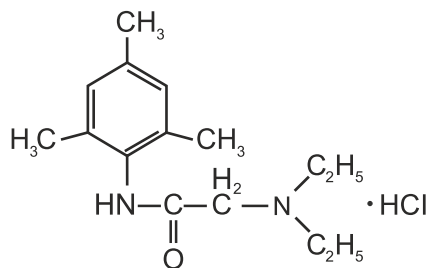
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу,  $s = 1$ .

4. Нітриметрія після кислотного гідролізу,  $s = 1$ .

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

**Застосування.** Місцевий анестетик. На відміну від прокаїну гідрохлориду, не є антагоністом сульфаніламідних лікарських засобів. Має антиаритмічну дію.

### Тримекаїн (Trimecainum) Trimecaine hydrochloride\*

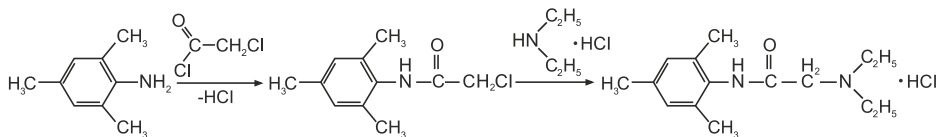


$\beta$  - Діетиламіно-2,4,6-триметилацетаніліду гідрохлорид



**Одержання.** Аналогічно ксикаїну. Взаємодія хлорангідриду хлорацетатної кислоти

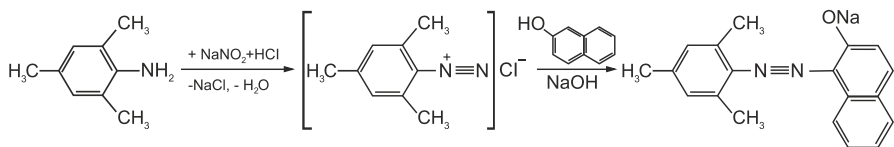
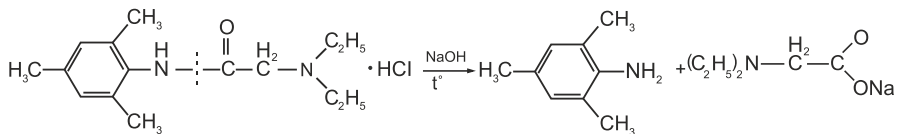
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$  з 2,4,6-триметиланіліном (мезидином), а потім конденсація з діетиламіном  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$  у присутності хлоридної кислоти  $\text{HCl}$ :



**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у етанолі та хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

### Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Кислотний або лужний гідроліз субстанції з наступною ідентифікацією 2,4,6-триметиланіліну (наявність первинної ароматичної аміногрупи):



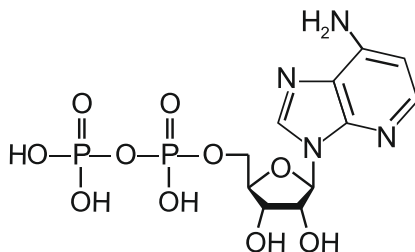
### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .
2. Аргентометрія, зворотне титрування  $s = 1$ .
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу,  $s = 1$ .
4. Нітриметрія після гідролізу лікарської речовини,  $s = 1$ .

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

**Застосування.** Місцевий анестетик. За силою і тривалістю дії перевершує прокаїну гідрохлорид.

## Кислота аденозинтрифосфорна (Acidum adenosintri-phosphoricum) АТФ Fosfobion



Аденозин-5' - трифосфорна кислота або трифосфорний естер  
9-β-D-рибофуранозиду

АТФ – природна складова частина тканин організму людини і тварин, утворюється при реакціях окиснення і в процесі гліколітичного розщеплення вуглеводів. Бере участь у багатьох процесах обміну речовин.

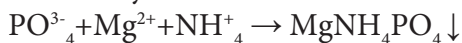
**Властивості.** Білий кристалічний гігроскопічний порошок. Для медичного застосування випускається розчин натрію аденозинтрифосфату 1 %-ний для ін'єкцій (Solutio Natrii adenosintri-phosphatis 1 % pro injectionibus) – безбарвна або злегка жовтувата рідина з рН = 7,0–7,3.

### Ідентифікація.

1. Залишок рибози виявляють, діючи на речовину розчином феруму (III) хлориду в кислоті хлористоводневій концентрованій і розчином орцину. Після нагрівання на киплячому водяному нагрівнику протягом 20 хвилин суміш набуває зеленого забарвлення.

2. Іон натрію визначають за забарвленням полум'я в жовтий колір.

3. Фосфати виявляють при нагріванні речовини на водяному нагрівнику з магnezіальною сумішшю:



**Випробування на чистоту.** Виявляють наявність домішок інших похідних пурину.

**Кількісне визначення** натрію аденозинтрифосфату двозаміщеного проводять спектрофотометрично після попереднього відділення хроматографічним методом домішок аденозину, аденозинмонофос-

фату і аденозиндифосфату.

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці, при кімнатній температурі.

**Застосування.** При дистрофії й атрофії м'язів, спазмах периферичних судин, при хронічній коронарній недостатності у вигляді 1%-ного розчину.

### Рекомендована 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.1. – 732 с.

2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.

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

4. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.

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.

### Допоміжна література

1. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / [Безуглый П. А., Болотов В. В., Гриценко И. С. и др.]; под ред. В. П. Черныха – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.

2. 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.

3. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 615 с.

4. Фармацевтическая химия: за ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 635 с.
5. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. - 740 с.
6. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В. В. Медицинская химия // Фолио. – 2005.- 464 с.
7. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
8. Логинова Н.В., Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию [Электронный ресурс] - Электрон. текст. дан. (968 Кб). - Мн.: “Электронная книга БГУ”, 2004. — Режим доступа: <http://anubis.bsu.by/publications/elresources/Chemistry/Loginova.pdf>.

## Лекція 4

*Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему.  
Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і  
фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання,  
методи аналізу, застосування в медицині.*

### ПЛАН.

1. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин, периферичні вазодилатори.
2. Антагоністи йонів кальцію.
3. Активатори калієвих каналів.
4. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.
5. Ангіопротектори, гіпотензивні та гіпертензивні засоби.
6. Антиоксиданти.

### **1. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин, периферичні вазодилатори.**

Кровопостачання та метаболізм в міокарді, найважливіші фактори, які забезпечують нормальне функціонування серцево-судинної системи. Їх порушення призводять до ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда.

Одною з форм прояву ішемічної хвороби серця є стенокардія.

#### ***Принципи медикаментозного лікування стенокардії***

Своєчасне зняття нападу стенокардії.

Досягнення ремісії у період загострення захворювання.

Попередження ускладнень і прогресування захворювання, розвитку інфаркту міокарда і раптової смерті.

Для досягнення цих завдань використовують різні групи лікарських препаратів, які здатні підсилити вінцевий кровообіг, знизити потребу міокарда в кисні, покращити реологічні властивості крові та метаболічні процеси у серцевому м'язі. Головною з них є група антиангінальних засобів.

*Антиангінальні, або коронароактивні, засоби* - це група лікарських препаратів, які за рахунок різних механізмів вирівнюють невідповідність між потребою міокарда в кисні та його постачанням по

вінцевих судинах. Клінічно це проявляється зняттям або попередженням нападів стенокардії, тобто покращенням перебігу захворювання, та підвищенням толерантності хворих до фізичного навантаження.

Сучасні антиангінальні препарати поділяють на такі групи:

Нітрати й близькі до них сидноніміни.

Бета-адреноблокатори.

Антагоністи іонів кальцію.

Активатори калієвих каналів.

Крім того, для лікування хворих на стенокардію використовують інгібітори АПФ, антиагреганти і антикоагулянти, засоби метаболічного впливу на міокард.

### ***Периферичні вазодилататори***

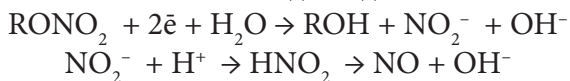
Найбільше значення у лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця мають такі нітрати: нітрогліцерин, ізосорбід динітрат і ізосорбід-5-мононітрат.

Усі нітрати мають спільний механізм дії. Потрапляючи всередину клітин гладеньких м'язів судин, вони взаємодіють із сульфгідрильними (-SH) групами (нітратними рецепторами). При цьому стимулюється утворення ендотеліального фактора релаксації судин (ЕФР, ERF), який за своєю хімічною природою є оксидом азоту (NO). Під впливом NO у клітинах гладеньких м'язів судин знижується вміст іонізованого Ca<sup>2+</sup>, що призводить до їх розслаблення і вазодилатації, у тому числі вінцевих судин.

Нітрогліцерин іноді застосовують для так званої короткочасної профілактики нападу стенокардії.

До пролонгованих форм нітрогліцерину належать тринітролонг, сустак та нітронг.

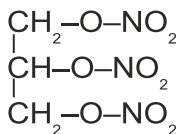
Слід відзначити, що нітрати – це джерело NO. Вони викликають спазмолітичну дію в різних м'язах (шлунково-кишкового тракту, жовчних шляхів, сечових протоків, бронхів). Трансформація нітратів в NO потребує процесу відновлення, який, певно, і *in vitro* і *in vivo*, відбувається за наступною загальною схемою (ē –електрон; перенос електронів – обов'язкова стадія відновлювального процесу):



Із групи сиднонімінів у клінічній практиці використовують *молсидомін* (корватон, сиднофарм), який належить до периферичних вазодилататорів і за механізмом дії подібний до нітратів. При потрапленні в організм молсидомін метаболізується у печінці з утворенням сполуки, що містить вільну групу NO, яка спонтанно відщеплюється. Цей процес не потребує попередньої взаємодії препарату із сульфгідрильними групами. Оксид азоту, який утворився, стимулює гуанілатциклазу, що активує синтез цГМФ.

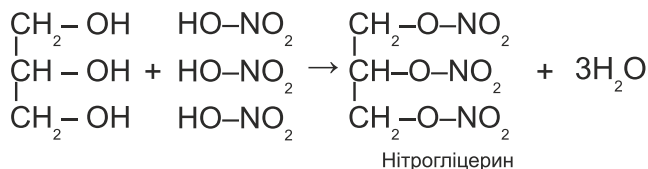
**Гліцерину тринітрату розчин (ДФУ)  
(Glyceroli trinitratis solutio)**

**Розчин нітрогліцерину (Solutio Nitroglycerini)**



*Пропан-1,2,3-триїлу тринітрат*

**Одержання.** Синтезують нітрогліцерин при  $-15^\circ\text{C}$ , пропускаючи (тонким струменем) безводний гліцерин через суміш кислот сульфатної та нітратної концентрованих:

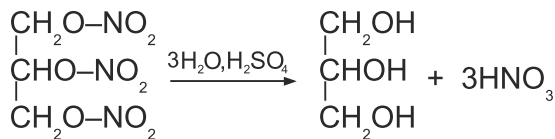


**Властивості.** Етанольний розчин гліцерину тринітрату є прозорою, безбарвною або світло-жовтого кольору рідиною. Змішується з ацетоном і етанолом. (Чистий гліцерину тринітрат – безбарвна рідина. Легко розчинний в етанолі, змішується з ацетоном і не змішується з водою).

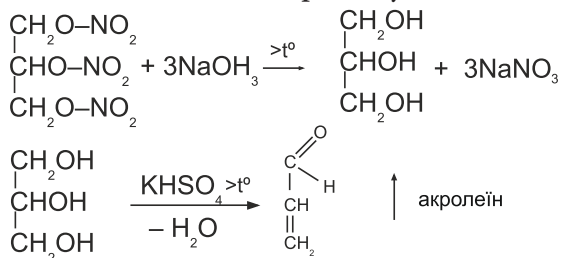
**Ідентифікація.**

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

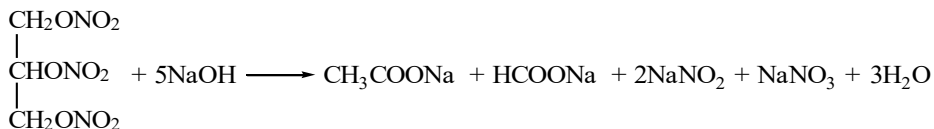
2. Нефармакопейні реакції: а) з розчином дифеніламіну в кислоті сульфатній концентрованій (залишки кислоти нітратної) утворюється синє забарвлення (див. ідентифікація нітратів).



б) реакція на залишок гліцерину після лужного гідролізу лікарської речовини – спирт відганяють, залишок нагрівають з калію гідросульфатом – з'являється запах акролеїну.



**Кількісне визначення.** Абсорбційна спектрофотометрія у видимій області спектра ( $\lambda = 540$  нм). Метод базується на визначенні оптичної густини забарвленого продукту, який утворюється після лужного гідролізу речовини взаємодією з розчином кислоти сульфанілової у кислому середовищі і розчином нафтилетилендіаміну дигідрохлориду (ДФУ, доповнення):



Вміст гліцерину тринітрату, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$\frac{A_T \cdot m_S \cdot C}{A_R \cdot m_T \cdot 60,8 \cdot 100}$$

де:  $A_T$  – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл випробуваного розчину;

$m_T$  – маса наважки субстанції, у міліграмах;

$C$  – вміст  $\text{NaNO}_2$  в натрію нітриті, у відсотках;

$A_R$  – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл розчину порівняння;

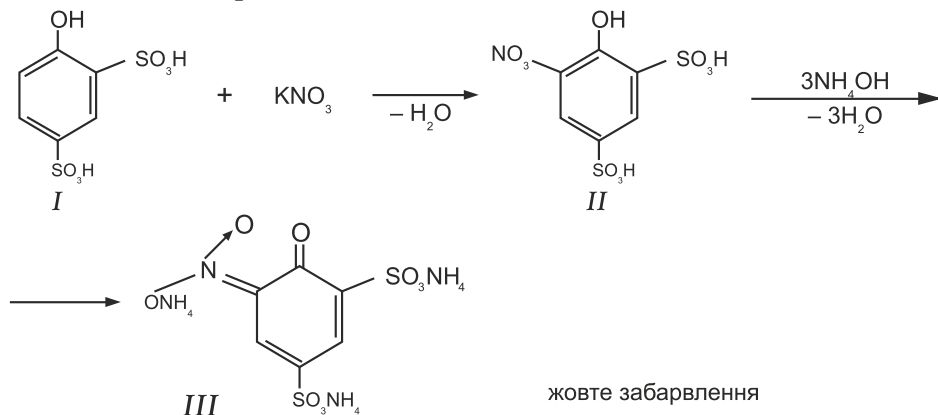


60,8 – коефіцієнт перерахунку натрію нітриту на нітрогліцерин з урахуванням мольних співвідношень.

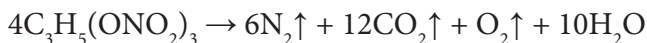
$m_s$  – маса наважки натрію нітриту, у міліграмах.

2. Алкаліметрія у неводному середовищі (у піридині), титрант-тетрабутиламоній гідроксид (ДФУ). Титрують потенціометрично ( $s=1/3$ ).

3. Фотометрія, яка базується на вимірюванні світлопоглинання ( $\lambda = 410$  нм) продукту взаємодії нітратів, утворених у результаті гідролізу нітрогліцерину з фенол-2,4-дисульфокислотою. Концентрацію нітрогліцерину визначають за допомогою калібрувального графіка, який побудовано за продуктом взаємодії реактиву з хімічно чистим калію нітратом:



**Зберігання.** Розведені розчини зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від 2°C до 15 °C. Більш концентровані розчини зберігають у захищеному від світла місці, при температурі від 15 °C до 20 °C. При одержанні і зберіганні лікарського засобу необхідно бути обережним, оскільки при нагріванні до 180 °C або від удару він вибухає:

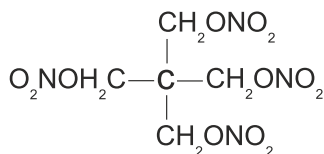


Розлиті нітрогліцерин або його розчин необхідно відразу ж залити лугом!

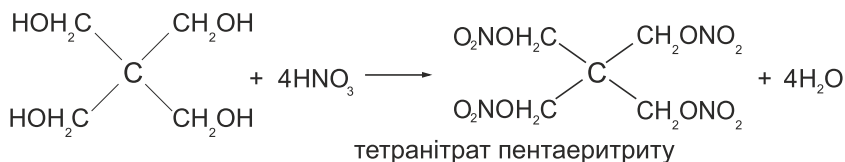
При контакті зі шкірою може викликати головний біль.

**Застосування.** Спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб. Лікарські засоби нітрогліцерину пролонгованої дії – сустанг, нітронг.

## Ериніт (Erynitum) Pentaerythritol tetranitrate



**Синтез.** Реакцією естерифікації пентаеритриту кислотою нітратною:



**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, ефірі та ацетоні.

### **Ідентифікація.**

1. Після гідролізу реакція на нітрати з дифеніламіном .
2. Спиртовий фрагмент ериніту після гідролізу виявляють реакцією бензоїлування. Одержаний пентаеритриту тетрабензоат має температуру плавлення 99–101 °С.

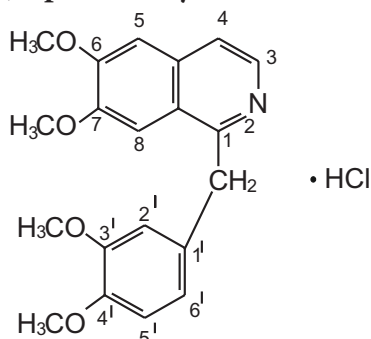
**Кількісне визначення** ериніту в таблетках проводять гравіметрично після екстракції ацетоном і упарювання розчину. При розрахунку беруть до уваги вміст стеаринової кислоти (допоміжна речовина), яку відтитровують натрію гідроксидом у ДМФА або ацетоні.

**Зберігання.** У закупореній тарі, в прохолодному, захищеному від світла місці.

*Ериніт*, як і нітрогліцерин, – вибухонебезпечна речовина.

**Застосування.** Спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб.

**Папаверину гідрохлорид (ДФУ)**  
**(Papaverini hydrochloridum)**

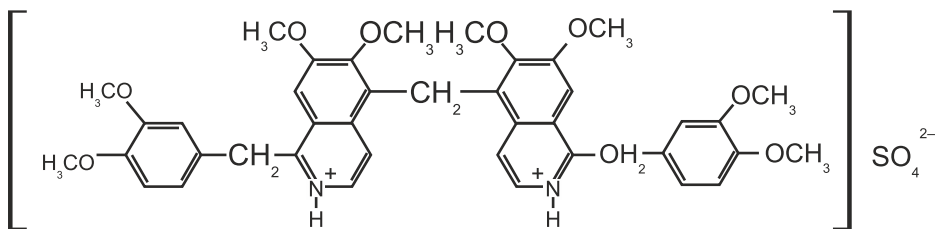


*1-(3',4'-Диметоксibenзил)-6,7-диметоксиизохіноліну гідрохлорид*

**Ідентифікація.**

1. Фізико-хімічними методами: УФ-спектроскопія.
2. За температурою плавлення основи папаверину після осадження розчином амоніаку.
3. Після нагрівання субстанції з оцтовим ангідридом та кислотою сульфатною розчин забарвлюється у жовтий колір із зеленою флуоресценцією.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Нефармакопейні реакції:
  - а) з кислотою нітратною концентрованою утворюється жовте забарвлення, що переходить в оранжеве при нагріванні (реакцію проводять у фарфоровій чашці);
  - б) при нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою субстанція забарвлюється у фіолетовий колір;
  - в) з реактивом Маркі спочатку утворюється червоне забарвлення, потім жовте і яскраво-оранжеве. Під дією бромної води та амоніаку з'являється фіолетовий осад, який розчиняється в спирті і дає фіолетово-червоне забарвлення.

У ході реакції утворюється метиленбіспапаверину сульфат, який потім окиснюється:



Цю реакцію можна використовувати для кількісного визначення папаверину гідрохлориду методом фотоколориметрії.

**Кількісне визначення.**

1. Алкаліметрія у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування,  $s = 1$  (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (див. хімію гідрохлорид).

2. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату,  $s=1$ .

3. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі без використання хлороформу, бо папаверин – дуже слабка основа,  $s = 1$ .

4. Спектрофотометрія (в лікарських формах).

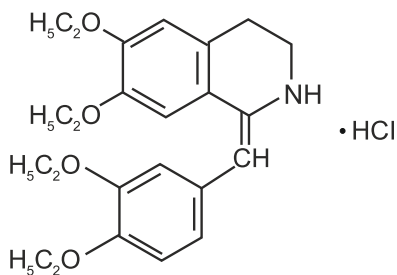
**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Спазмолітичний засіб з гіпотензивним ефектом.

Близьким за структурою і фармакологічною дією до папаверину гідрохлориду є дротаверину гідрохлорид.

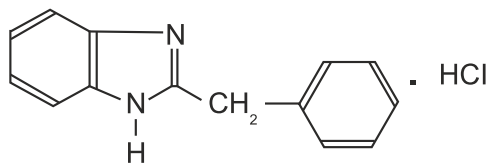
**Дротаверину гідрохлорид (Drotaverini hydrochloride\*)**

**НО-ШПА (Nospanum)**



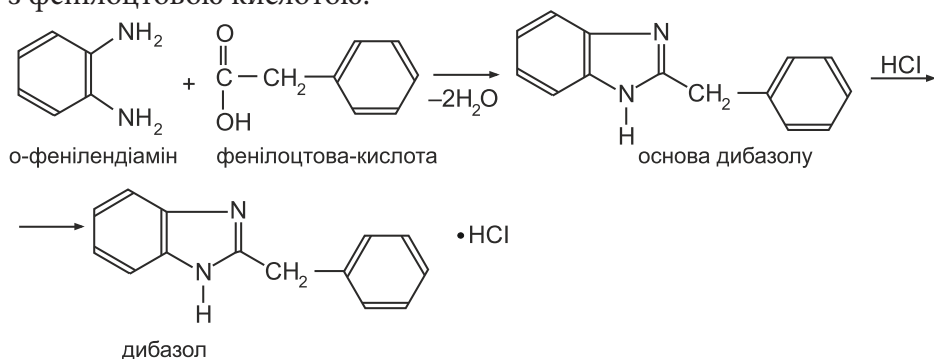
1-(3',4'-Діетоксibenзиліден)-6,7-діетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

## Дибазол (Dibazolium) Bendazol\*



2-Бензилбензімідазолу гідрохлорид

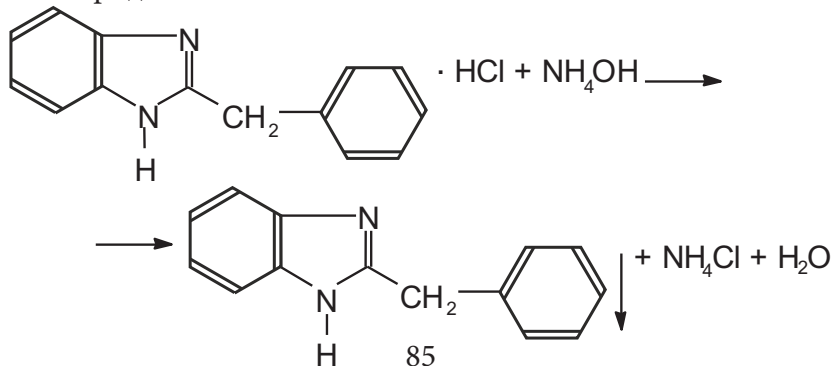
**Одержання.** Дибазол синтезують конденсацією о-фенілендіаміну з фенілоцтовою кислотою:



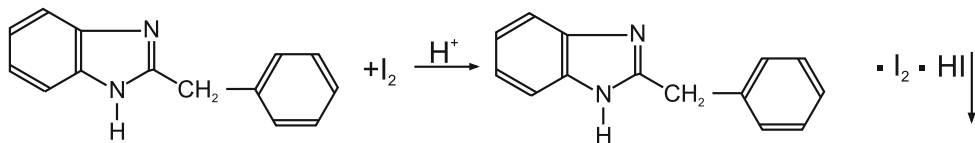
**Властивості.** Білий, іноді з ледь сіруватим чи жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гірко-солоний на смак. Гігроскопічний. На відміну від інших гідрохлоридів, важкорозчинний у воді, легкокорозчинний у спирті і важкорозчинний у хлороформі, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний у ефірі.

### Ідентифікація.

1. УФ-спектроскопія.
2. Після осадження основи дибазолу амоніаком у фільтраті визначають хлориди:

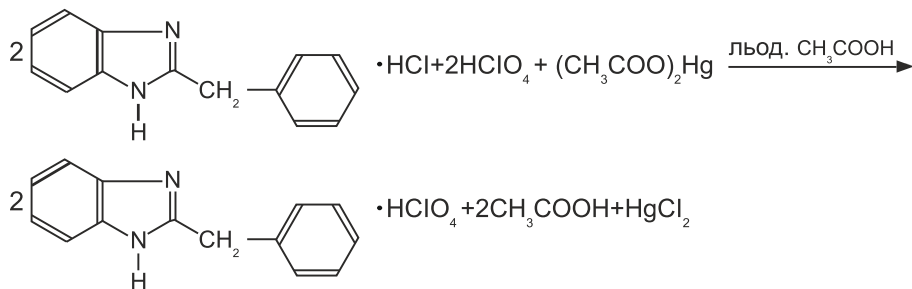


3. Наявність гетероциклічних атомів нітрогену зумовлює реакцію з розчином йоду в кислому середовищі – утворюється осад червоно-сріблястого кольору (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 25 °С):



4. Субстанція взаємодіє зі спиртовим розчином кобальту (II) нітрату з утворенням блакитного забарвлення.

5. В присутності хлороформу дибазол взаємодіє з розчином амонію ванадату в кислоті сульфатній концентрованій. Шар хлороформу поступово забарвлюється у вишневий колір.



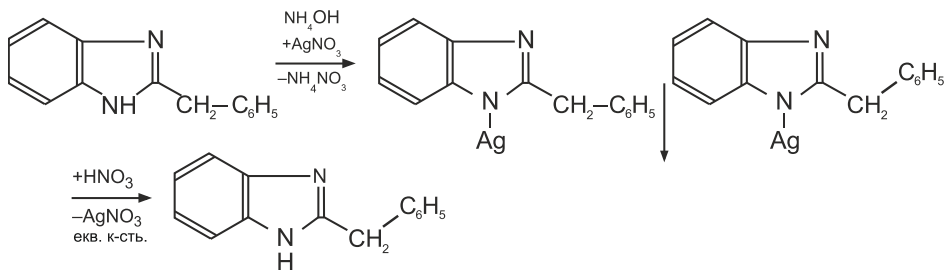
**Випробування на чистоту.** Специфічну домішку – о-фенілендіамін визначають реакцією з феруму (III) хлоридом у кислому середовищі – не повинно з'являтися рожеве забарвлення.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Тіоціанатометрія за замісником. При дії на спиртовий розчин субстанції розчином аргентуму нітрату концентрованим у присутності амонію гідроксиду утворюється білий осад аргентумової солі дибазолу

Осад на фільтрі розчиняють в кислоті нітратній. Еквівалентну кількість аргентуму нітрату, що утворився, титрують розчином амонію тіоціанату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат,  $s = 1$ .



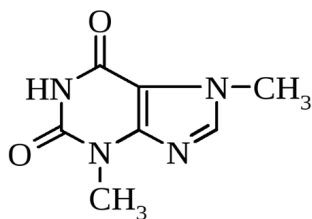
3. Аргентометрія, пряме титрування в присутності ацетону та розчину натрію ацетату, індикатор – калію хромат,  $s = 1/2$ .

4. Алкаліметрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У тарі, яка оберігає від дії світла та вологи.

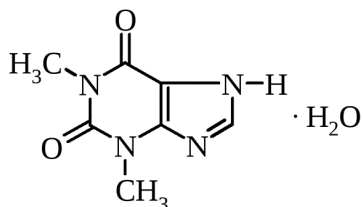
**Застосування.** Дибазол – синтетичний аналог папаверину. Застосовується як спазмолітичний засіб при спазмах кровоносних судин (при коронарній недостатності, гіпертонічних кризах, виразковій хворобі шлунка, спазмах кишечника) у вигляді таблеток по 0,02 г та ін'єкційних розчинів (1–2 % підшкірно). Має гіпотензивну дію; останнім часом уживають як імуностимулятор.

### Теобромін (Theobrominum) (ДФУ)



3,7-диметилксантин

### Теофілін моногідрат (Theophyllinum monohydricum) (ДФУ)

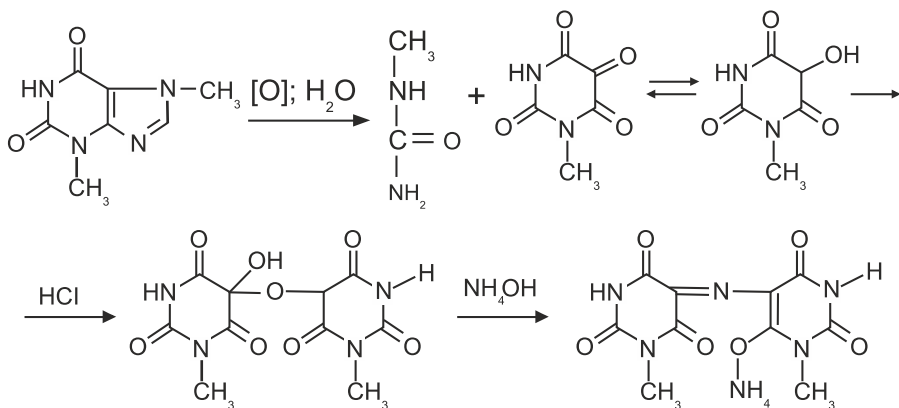


1,3-диметилксантин

### Властивості.

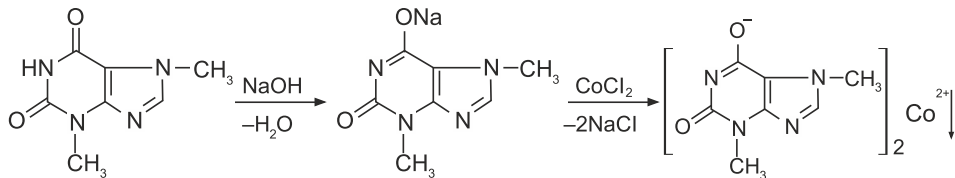
**Теобромін і теофілін** – амфотерні сполуки з переважанням кислотних властивостей (за рахунок рухомого атома гідрогену при нітрогені в положенні 1 або 7).

**Ідентифікація:** Групова фармакопейна реакція – реакція на ксантини (мурексидна проба або реакція на алкалоїди пуринового ряду). Субстанцію у фарфоровій чашці обробляють окисником ( $H_2O_2$ ,  $Br_2$ , конц.  $HNO_3$  або ін.) і випарюють на водяному нагрівнику досуха. При змочуванні залишка 1–2 краплями розчину амоніаку з'являється пурпурово-червоне забарвлення.



### Теобромін:

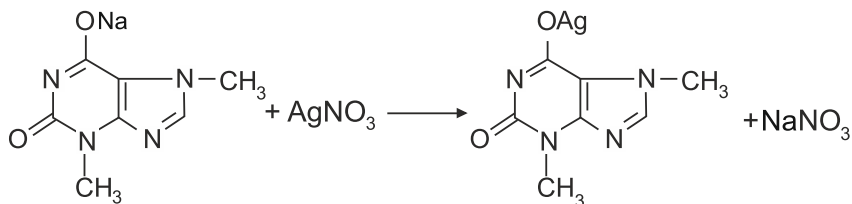
1. Реакція його натрієвої солі, отриманої при взаємодії натрію гідроксиду з надлишком теоброміну (використовують фільтрат), з розчином кобальту (II) хлориду – з'являється інтенсивне фіолетове забарвлення, яке швидко зникає, і утворюється осад сірувато-блакитного кольору:



2. Реакція натрієвої солі теоброміну з розчином аргентуму нітрату – утворюється густа желатиноподібна маса (аргентумова сіль), яка



розріджується при нагріванні до 80° С і знову застигає при охолодженні.

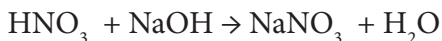


### Теофілін:

1. Реакція натрієвої солі теофіліну з розчином кобальту (II) хлориду – утворюється білий з рожевим відтінком осад кобальтової солі.
2. З лужним розчином натрію нітропрусиду утворюється зелене забарвлення, яке зникає при додаванні надлишку кислоти хлористоводневої.

#### **Кількісне визначення.**

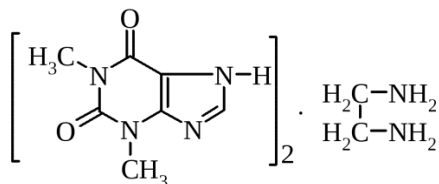
Теобромін і теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником (непряма алкаліметрія), який ґрунтується на утворенні солей аргентуму із виділенням еквівалентних кількостей кислоти нітратної, котру відтитровують розчином натрію гідроксиду, індикатор – феноловий червоний,  $s = 1$ :



**Зберігання.** Лікарські засоби пуринових алкалоїдів зберігають у закупореній тарі. Теофілін оберігають від дії світла.

**Застосування.** Теобромін і теофілін – спазмолітичні (судино-, бронхорозширювальні) та діуретичні засоби.

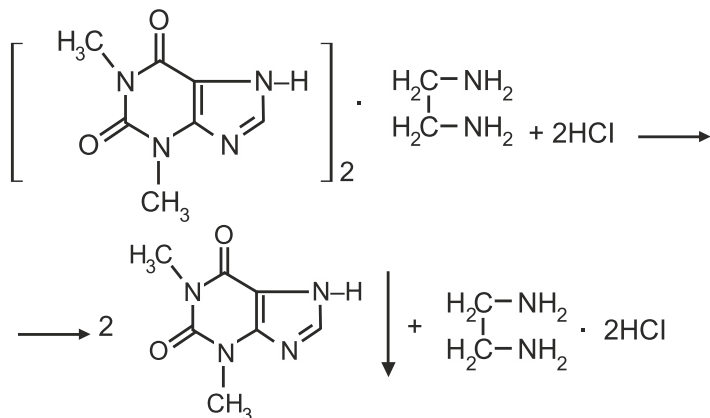
### Еуфілін (Euphyllinum) Aminophylline\*



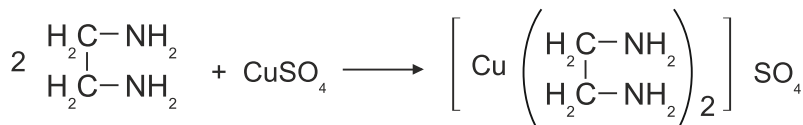
Теофілін з 1,2 - етилендіаміном

**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок з слабким амоніачним запахом. На повітрі поглинає вуглекислоту, при цьому зменшується його розчинність. Розчинний у воді, водні розчини мають лужну реакцію.

**Ідентифікація.** Теофілін в еуфіліні ідентифікують: а) мурексидною пробою; б) за температурою плавлення теофіліну (269 – 274°C) після підкислення кислотою хлоридною до рН 4-5.

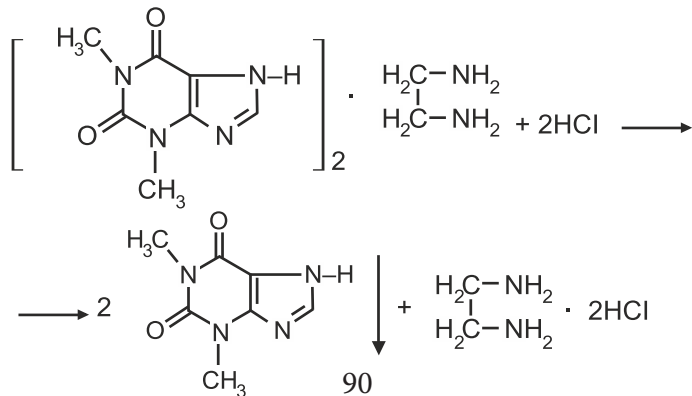


2. Етилендіамін ідентифікують з розчином купруму (II) сульфату утворюється яскраво-фіолетове забарвлення:



**Кількісне визначення:**

1. Етилендіамін визначають ацидиметрично, індикатор – метиловий оранжевий, s = 1/2:



Етилендіаміну в еуфіліні має бути 14–18 % або в еуфіліні для ін'єкцій– 18–22 %.

2. Теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником після висушування наважки в сушильній шафі при 125–130 °С до зникнення запаху амінів,  $s = 1$ .

Вміст безводного теофіліну в еуфіліні має бути 80,0–85,0 %, в еуфіліні для ін'єкцій – 75–82 %.

У лікарських формах еуфілін найчастіше визначають за етилендіаміном з урахуванням його нормативного відсоткового вмісту в речовині.

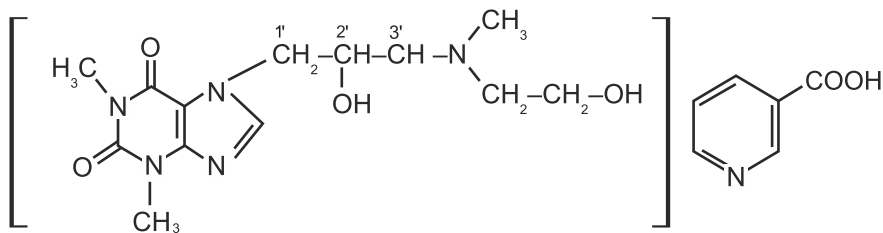
**Зберігання.** Враховуючи здатність поглинати вуглекислий газ, зберігають у закупореній заповненій доверху тарі, оберігаючи від дії світла і вологи.

**Застосування.** Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб. Вживають перорально, внутрішньом'язово (12 і 24%-ні розчини) і внутрішньовенно (2,4 %-ний розчин).

Близькі до теофіліну за дією і структурою синтетичні речовини – дипрофілін і ксантинолу нікотинат.

### Ксантинолу нікотинат (Xantinoli nicotinas)

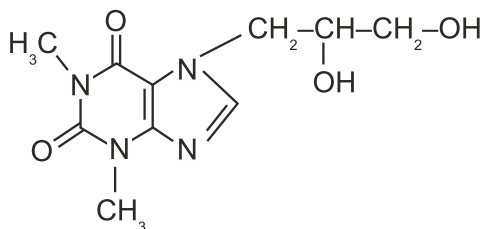
#### Компламін, Теонікол



*7-[2'-гідрокси-3'-(N-метил-β-гідроксиетиламіно)-пропіл]-  
теофіліну нікотинат*

**Застосування.** Засіб для покращення периферичного і церебрального кровообігу.

## Дипрофілін (Diprophyllinum)



7-(2',3'-Дигідроксипропіл)-теофілін

**Застосування.** Менш токсичний, ніж теофілін. Використовують при спазмах коронарних судин, серцевій і бронхіальній астмі, гіпертонічній хворобі.

## 2. Антагоністи іонів кальцію.

Антагоністи іонів кальцію, залежно від хімічної будови, поділяють на такі групи:

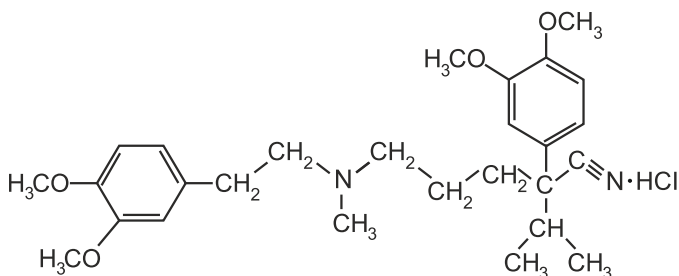
Похідні дифенілалкаміну (верапаміл).

Похідні бензотіазепіну (дилтіазем).

Похідні дигідропіридину (ніфедипін, амлодипін, нікардипін, ісрадіпін, німодипін).

Похідні дифенілпіперазину (цинаризин, флунаризин).

### Верапамілу гідрохлорид (Verapamili hydrochloridum)



(RS)-5-[2-(3,4-Диметоксифеніл)етил]метиламіно-2-(3,4-диметоксифеніл)-2-ізопропілвалеро-нітрилу гідрохлорид.

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Білий кристалічний порошок, розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, прак-

тично нерозчинний в ефірі;  $T_{пл} = 144\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

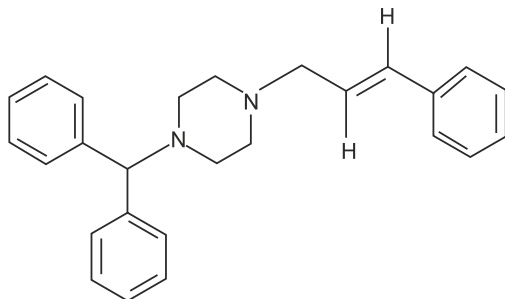
**Ідентифікують** за ІЧ-спектром поглинання субстанції; за характерною реакцією на хлориди; методом ТШХ.

**Кількісно визначають** методом неводного титрування в безводній оцтовій кислоті в присутності меркурій (II) ацетату, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

**Зберігання.** У герметично закупореній тарі.

**Застосування.** Гіпертонічна хвороба, гіпертонічний криз, стенокардія, профілактика пароксизмальної надшлуночкової тахікардії, передсердна екстрасистолія, гіпертрофічна кардіоміопатія, фібриляція та тріпотіння передсердь.

### Цинаризин (Cinnarizinum)



(E)-1- (дифенілметил)- 4-(3'-фенілпроп-2- еніл)-піперазин.

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок практично нерозчинний у воді, легко-розчинний у метиленхлориді, розчинний в ацетоні, малорозчинний в етанолі та метанолі.  $T_{пл}$  — від 118 до 122  $^{\circ}\text{C}$ .

**Ідентифікують** за  $T_{пл}$ ; ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ, за появою пурпурного забарвлення при додаванні розчину безводної лимонної кислоти в оцтовому ангідриді.

**Кількісно визначають** методом неводної ацидиметрії (індикатор — нафтолбензеїн).

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері в захищеному від світла місці.

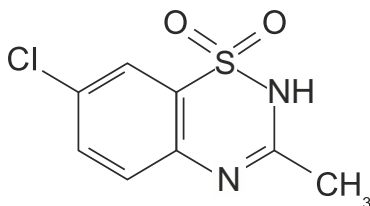
**Застосування.** Порушення мозкового кровообігу. Лабіринтові порушення. Профілактика нападів мігрені. Хвороба Мен'єра. Про-

філактика і лікування порушень периферичного кровообігу.

### 3. Активатори калієвих каналів.

До активаторів калієвих каналів, які застосовуються у хворих на ІХС, належить нікорандил. Нікорандил, активуючи ці  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні калієві канали, спричиняє розслаблення гладеньких м'язів судин із розвитком коронарної, артеріолярної та венозної вазодилатації. При цьому покращується кровопостачання міокарда, зменшується перед- і післянавантаження на серце, що супроводжується зменшенням потреби міокарда у кисні, обмеженням зони ішемічного пошкодження. Інші препарати з групи активаторів калієвих каналів (міноксидил, діазоксид) використовуються для лікування артеріальної гіпертензії.

#### Діазоксид (Diazoxidum)



*7-хлор-3-метил-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид*

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді та ефірі, легкокорозивний у ДМФА, малорозчинний у спирті, розчинний у розчинах гідроксидів лужних металів.

#### **Ідентифікація.**

1. За фізико-хімічними методами: УФ-спектроскопія, ТШХ.
2. За реакцією утворення азобарвника після кип'ятіння з цинковим пилом у кислому середовищі.

**Кількісно визначають** методом алкаліметрії в суміші води та ДМФА потенціометрично.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка запобігає дії світла.

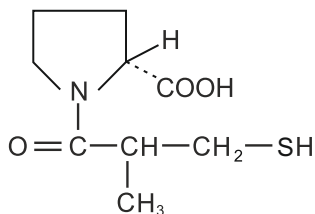
**Застосування.** Тяжка симптоматична гіпертензія; гіпертонічна хвороба, стійка до дії блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, симпатоліти-

ків та діуретиків; гіпертонічні кризи, що пов'язані з гострою енцефалопатією, гострим гломерулонефритом; еклампсія (див. Артеріальний тиск).

#### **4. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему**

До препаратів, які здатні попередити ефекти такого потужного ендогенного судинозвужуючого агента, як ангіотензин II, належать інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II). До ІАПФ належать каптоприл, еналаприл, раміприл, фозиноприл тощо. У механізмі їх антигіпертензивної дії насамперед відіграє роль здатність блокувати ангіотензинперетворюючий (конвертуючий) фермент, з наступним гальмуванням утворення ангіотензину II з ангіотензину I. Це, у свою чергу, призводить до зменшення синтезу альдостерону в корі надниркових залоз, що супроводжується збільшенням виділення натрію і води з організму. Під впливом ІАПФ покращуються нирковий кровотік і процеси фільтрації у нирках.

## Каптоприл (Captoprilum)



(2S)-1-[(2S)-3'-меркапто-2'-метилпропанойл]піролідин-2-карбонова кислота

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді, метиленхлориді та метанолі. Розчиняється в розбавлених розчинах лугів. Тпл. — 105...108 °С.  $[\alpha]_{20D} =$  від  $-156^\circ$  до  $-161^\circ$  (2% водний розчин).

**Ідентифікують** за Тпл., ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ, за знебарвленням розчину йоду, утворення пікрату.

**Кількісно визначають** методом йодометричного титрування з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

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

**Застосування.** Есенціальна артеріальна гіпертензія. Є препаратом вибору при артеріальній гіпертензії у пацієнтів з бронхіальною астмою, цукровим діабетом і у хворих літнього віку.

## 5. Ангіопротектори. Гіпотензивні та гіпертензивні засоби

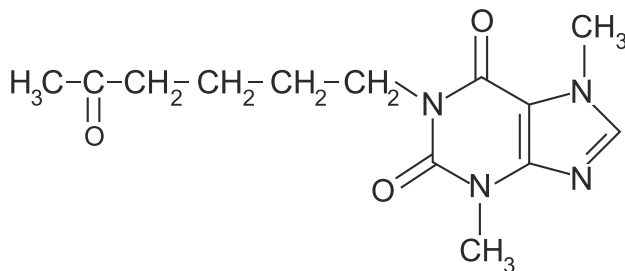
**Ангіопротектори** (грец. *angeion* — судина + лат. *protector* — захисник) — це група ЛП, що поліпшують мікроциркуляцію, нормалізують проникність судин, зменшують набряклість тканин і поліпшують метаболічні процеси в стінках судин. Поряд із вищезазначеними ефектами ангіопротектори виявляють спазмолітичну активність, зумовлюють розширення судин, нормалізують реологічні властивості крові та проникність судин, підвищують резистентність капілярів.

У механізмі дії ангіопротекторів певну роль відіграє інгібування гіалуронідази, гальмування біосинтезу простагландинів, антибра-



дикінінова активність та інші фактори. Ангіопротекторну дію чинять вітаміни (рутин, рутозид, аскорбінова кислота, нікотинова кислота, троксерутин), глюкокортикоїди і НПЗП (ацетилсаліцилова кислота, диклофенак натрію), пірикарбат, натрію дезоксирибонуклеат, діосмін, етамзилат, нікетамід, дипіридамомл, екстракт гінкго білоба, пентоксифілін, алпростадил, бетагістин, вазаламін, кальцію добезилат, трибенозид, препарати плодів кінського каштана та ін.

### Пентоксифілін (Pentoxifyllinum)



3,7-дигідро-3,7-диметил-1-(5'-оксогексил)-1H-пурін-2,6-діон

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, розчинний у воді, легкорозчинний у дихлорметані, малорозчинний в етанолі, важкорозчинний в ефірі;  $T_{пл} = 103-107\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Ідентифікують** за  $T_{пл}$ ; за ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; реакцією на ксантини.

**Кількісно визначають** методом неводного титрування в оцтовій кислоті й оцтовому ангідриді, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

**Зберігання.** У герметично закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Порушення периферичного і мозкового (атеросклероз) кровообігу; ішемічне порушення після перенесеного інфаркту, діабетична ангіопатія, судинна патологія очей, функціональне порушення слуху.

**Антигіпотензивні** препарати (гіпертензивні) препарати (лат. antihypotensiva) — ЛП, що сприяють підвищенню системного артеріального тиску.

Антигіпотензивні препарати, що застосовуються при артеріальних гіпотензивних станах, класифікують:

ЛП, що стимулюють судиноруховий центр (аналептики — кофеїн, сульфокамфокаїн, кордіамін);

Лікарські препарати, що тонізують ЦНС і серцево-судинну систему (адаптогени — настойки та рідкі екстракти елеутерококу, заманихи, аралії, женьшеню та ін.);

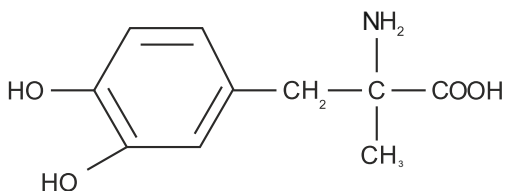
ЛП периферичної судинозвужувальної дії (стимулятори  $\alpha$ -адренорецепторів — мезатон, норадреналіну гідротартрат; гормональні препарати — вазопресин; стимулятори ангіотензинових рецепторів — ангіотензінамід);

Лікарські препарати, що підвищують серцевий викид і тонус периферичних судин (стимулятори  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів судин і серця — адреналіну гідрохлорид);

Кардіотонічні препарати (глікозидні — строфантин, неглікозидні — дофамін, добутамін).

Антигіпотензивні препарати мають різний механізм дії та фармакологічні властивості. Збуджують судиноруховий та дихальний центри довгастого мозку (аналептики); підтримують тонус судин завдяки забезпеченню фізіологічно активними речовинами та достатньому кровопостачанню (адаптогени); стимулюють  $\alpha$ -адренорецептори судин (артеріол і венул) шкіри, підшкірної клітковини, внутрішніх органів черевної порожнини (мезатон); збуджують  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори судин та серця (адреналіну гідрохлорид); звужують периферичні судини (вазопресин); стимулюють ангіотензинові рецептори артеріол (ангіотензин); збуджують дофамінові рецептори, у високих дозах  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори (дофамін).

### Метилдопа (Methyldopum)



(2S)-2-Аміно-3-(3',4'-дигідроксифеніл)-2-метилпропанова кислота

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Білий або жовтувато-білий кристалічний порошок, або безбарвні кристали, малорозчинний у воді, дуже малорозчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі, легкорозчинний у розведених мінеральних кислотах.

**Ідентифікують** за ІЧ-спектром поглинання субстанції; проводять реакцію з заліза(III) хлоридом (зелене забарвлення), з амонію молібдатом у кислому середовищі (жовте забарвлення), як  $\alpha$ -амінокислоти дають реакцію з нінгідрином, з купруму (II) сульфатом в лужному середовищі.

**Кількісно визначають** ацидиметрично 0,1 М розчином кислоти хлорної в середовищі кислоти оцтової льодяної.

**Зберігання.** У щільно закупореному контейнері, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Легка й помірна артеріальна гіпертензія.

## 6. Антиоксиданти

**Антиоксиданти** (лат. *antioxydanta* < грец. *anti* — проти + *oxy[genium]* — кисень; син.: антиокисники, антиоксигени) — це поліфункціональні сполуки різної природи, здатні усувати або гальмувати вільнорадикальне окиснення (ВРО) органічних речовин мономолекулярним киснем.

Антиоксиданти класифікуються за трьома принципами: походженням, хімічною будовою та механізмом дії.

За походженням антиоксиданти поділяють на природні (біоантиокисники) і синтетичні. В основу хімічної класифікації покладено число ароматичних кілець у структурі сполуки, яка має антиоксидувальну активність, і кількість замісників та кілець.

**До біоантиокисників в основному належать:**

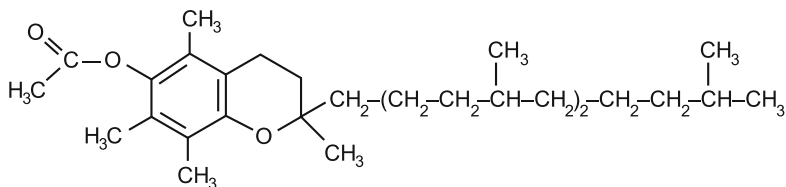
ферментні антиоксиданти — супероксиддисмутази (СОД), каталаза, пероксидаза, глутатіон-редуктаза;

макромолекулярні неферментативні компоненти: білок — переносник заліза (трансферин) та інші білки сироватки крові, здатні зв'язувати іони заліза (церулоплазмін, гаптоглобін, гемопексин);

низькомолекулярні компоненти (тироксин, флавоноїди, стероїдні

гормони, вітаміни А, Е, D, убіхінон, низькомолекулярні SH-сполуки та аскорбінова кислота).

### Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetat)

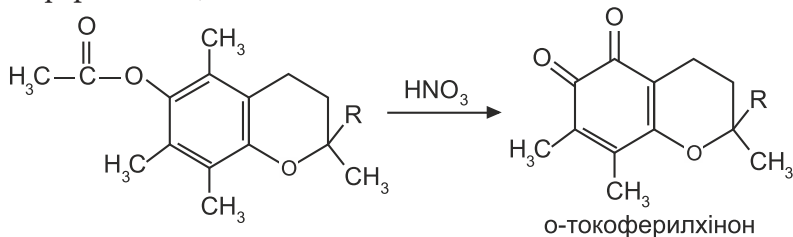


(±)-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

**Властивості.** Світло-жовта, прозора, густа, масляниста рідина зі слабким запахом. Практично нерозчинна у воді, розчинна в 96 %-ному етанолі і дуже легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі та оліях. Під дією світла токоферолу ацетат окиснюється і темніє.

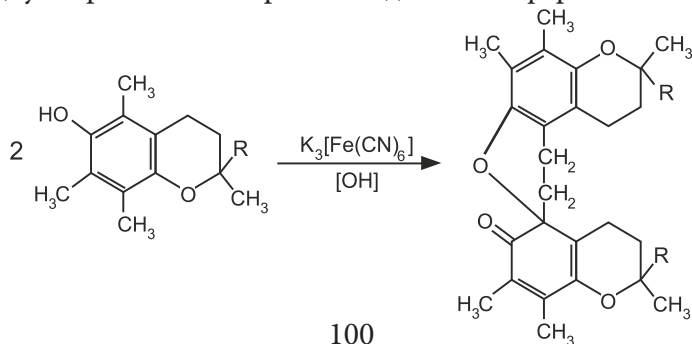
#### Ідентифікація.

1. Окиснення димлячою нітратною кислотою, при нагріванні на водяному нагрівнику – з'являється червоно-оранжеве забарвлення (о-токоферилхінон):

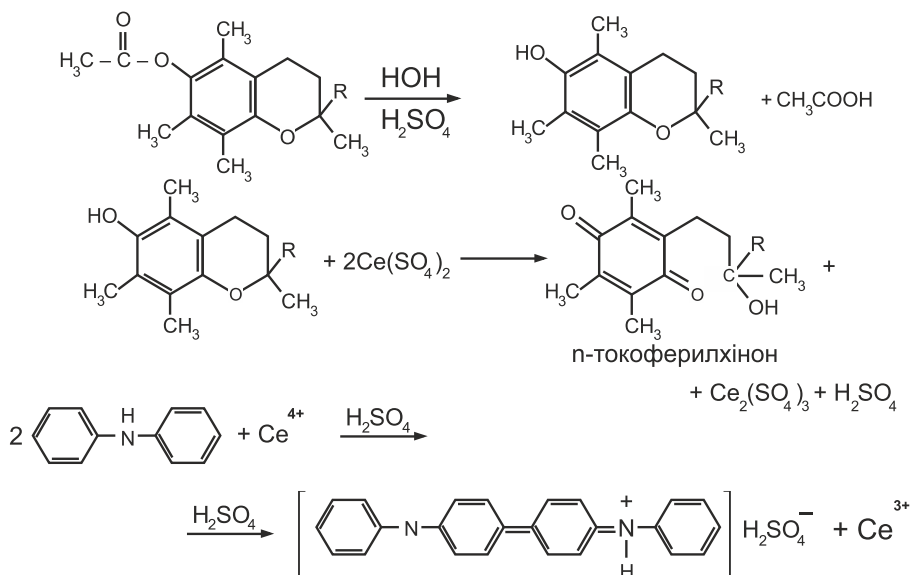


2. Токоферолу ацетат гідролізують розчином калію гідроксиду в абсолютному спирті (при нагріванні), потім додають кислоту сульфатну концентровану – відчувається запах етилацетату.

3. При окисненні токоферолу калію феріціанідом у лужному середовищі утворюється забарвлений ди-α-токоферол:



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



В КТТ – синє забарвлення.

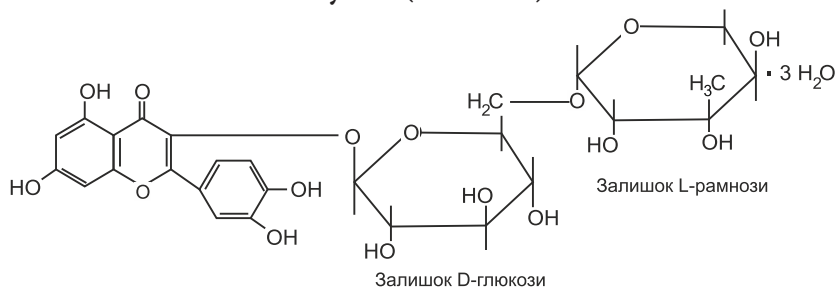
Паралельно проводять контрольний дослід.

Для кількісного визначення токоферолу ацетату можна використовувати фотоколориметричний, хроматографічний і спектрофотометричний методи.

**Зберігання.** В герметично закритих, заповнених доверху склянках із темного скла, у прохолодному, захищеному від світла місці.

**Застосування.** При нервових захворюваннях, м'язових дистрофіях, склерозі, для поліпшення зору, при променевої хворобі.

### Рутин (Rutinum)

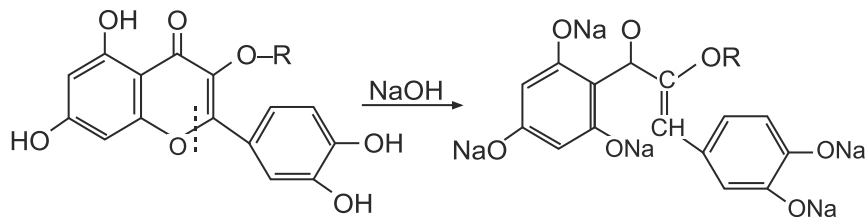


3-Рутинозид кверцетину або 3-рамноглікозил-3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавонон

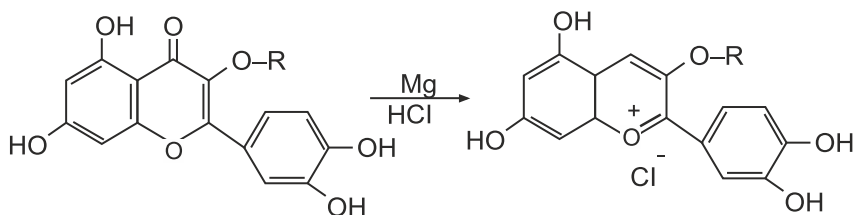
**Властивості.** Зеленкувато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у спирті, важкорозчинний у киплячому спирті, практично нерозчинний у розчинах кислот, ефірі, хлороформі, ацетоні та бензолі, розчинний у розбавлених розчинах гідроксидів лужних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

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

**Ідентифікація.** 1. При розчиненні субстанції в розчині натрію гідроксиду з'являється жовто-оранжеве забарвлення. В результаті реакції флавоноїд перетворюється в халкон:



2. Рутин відновлюється у кислому середовищі, при цьому утворюються пірилієві солі, які мають червоне забарвлення (ціанінова реакція). Для проведення цієї реакції до спиртового розчину субстанції додають кислоту хлористоводневу концентровану і магнієвий порошок:



3. Залишок глюкози виявляють після кислотного гідролізу за реакцією з мідно-тарtratним реактивом.

4. Наявність двох максимумів поглинання в УФ-спектрі при  $\lambda = 259$  і  $362,5$  нм.

5. Реакція з ферум (III) хлоридом - виникає темно-зелене забарвлення (наявність фенольних гідроксилів).

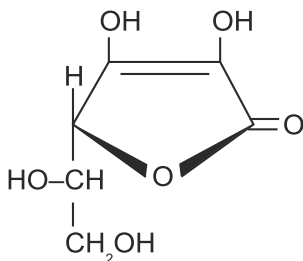
**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

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

**Застосування.** Рутин регулює проникність судин, посилює дію

кислоти аскорбінової. Використовують його для профілактики і лікування гіпо- та авітамінозу Р, а також для лікування захворювань, пов'язаних із порушенням проникності судин і ураженням капілярів. Випускають рутин у порошку і таблетках. Таблетки, що містять рутин і кислоту аскорбінову, випускають під назвою "Аскорутин".

### Кислота аскорбінова (*Acidum ascorbicum*) (ДФУ)



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

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря і вологи. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190°C із розкладанням.

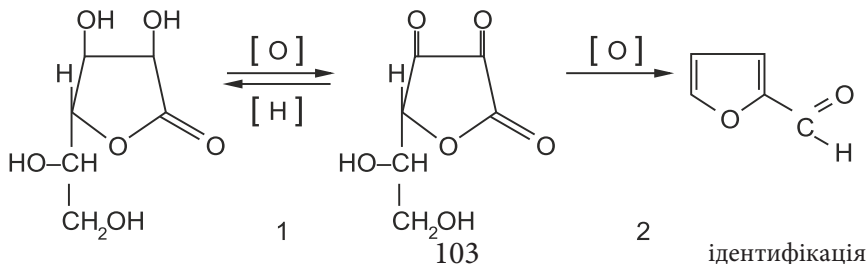
За рахунок ендіольного угруповання кислота аскорбінова проявляє відновні й кислотні властивості.

Її кислотний характер прийнято пояснювати рухомістю гідрогена гідроксильної групи в положенні 3; при титруванні лугом кислота аскорбінова поводить як одноосновна кислота.

Аскорбінова кислота окиснюється у дві стадії:

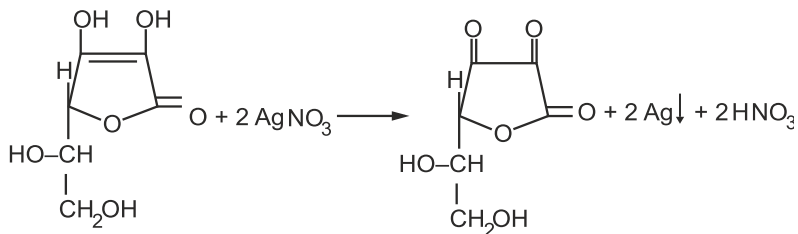
оборотний процес окиснення до дегідроаскорбінової кислоти (кетонна форма);

необоротний процес окиснення, який врешті-решт призводить до утворення фурфуролу:



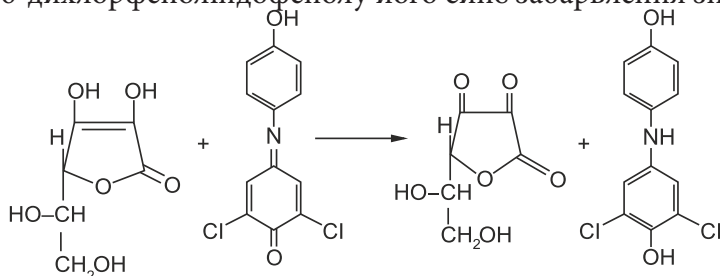
1. Фізико-хімічними методами: УФ- та ІЧ-спектроскопія, визначення рН та питомого оптичного обертання.

2. До розчину кислоти аскорбінової додають кислоту нітратну розведену та розчин аргентуму нітрату - випадає сірий осад металічного срібла:

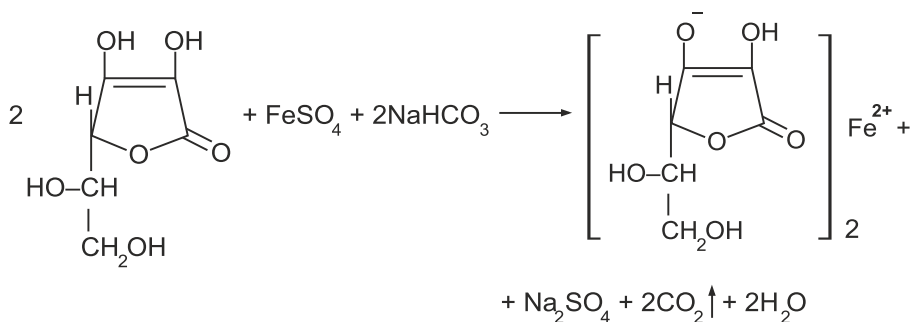


Нефармакопейні реакції:

а) при додаванні до розчину кислоти аскорбінової по краплях розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу його синє забарвлення зникає:



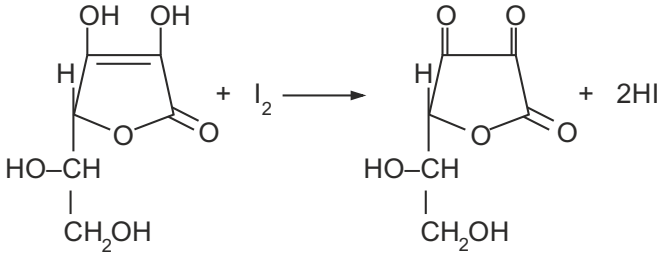
б) Кислота аскорбінова з феруму (II) сульфатом у присутності натрію гідрокарбонату утворює феруму аскорбінат, забарвлений у фіолетовий колір:



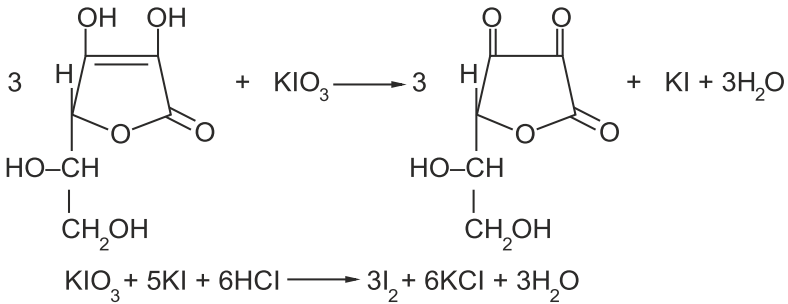


### Кількісне визначення.

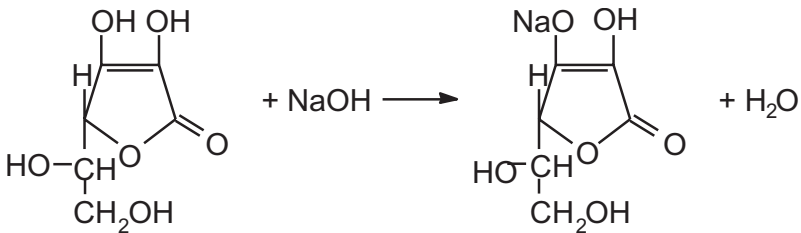
1. Йодометрія в присутності кислоти сульфатної розведеної, пряме титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :



2. Йодатометрія, пряме титрування в кислому середовищі в присутності калію йодиду, індикатор – крохмаль,  $s = 3$ . У момент еквівалентності надлишок розчину калію йодату викликає синє забарвлення розчину:



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



4. Титрування розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту,  $s=1$ .

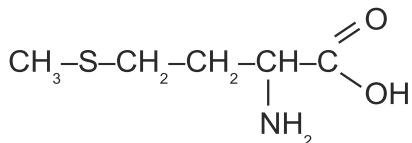
Метод використовують для визначення вмісту кислоти аскорбінової в рослинній сировині.

5. Інші редокс-методи (йодохлорометрія, цериметрія та ін.).

**Зберігання.** У закупореній тарі із темного скла.

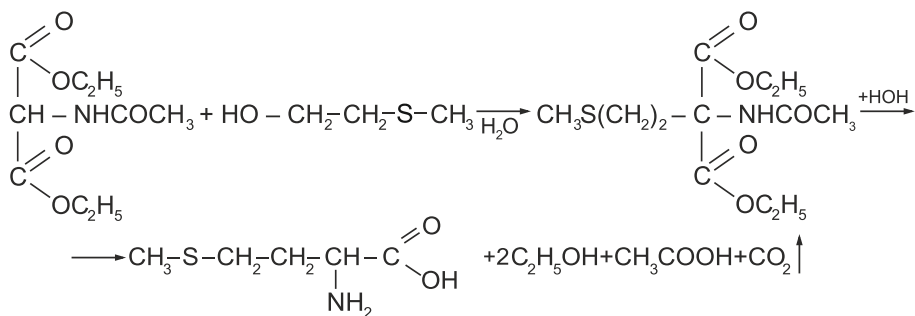
**Застосування.** У профілактичних і лікувальних цілях при скорбуті (цинзі), кровотечах різної етіології, інфекційних захворюваннях та інтоксикаціях, захворюваннях печінки та нирок.

### Метіонін (Methioninum) (ДФУ)



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

**Отримання.** Синтезують конденсацією ацетиламінмалонового естеру та β-метилтіоетанолу з подальшим гідролізом і декарбоксілуванням утвореної сполуки:

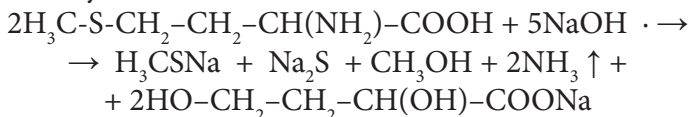


**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 % етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

### Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Реакція з натрію гідроксидом та натрію нітропрусидом у присутності гліцину:

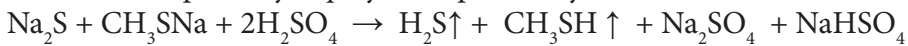


Натрію сульфід, що утворився, з натрію нітропрусидом дає темно-червоне забарвлення:



Нефармакопейні реакції:

а) після лужного гідролізу реакційну суміш підкислюють; з'являється запах гідрогенсульфіду та меркаптану:

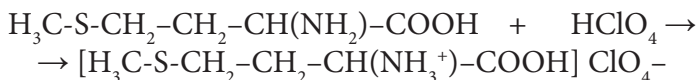


б) при нагріванні лікарського засобу з розчином нінгідрину з'являється синьо-фіолетове забарвлення;

в) із розчином купруму (II) сульфату в присутності натрію ацетату утворюється бузково-синій осад.

### **Кількісне визначення.**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі (ДФУ), пряме титрування, з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування,  $s = 1$ :



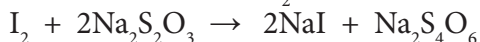
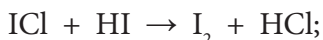
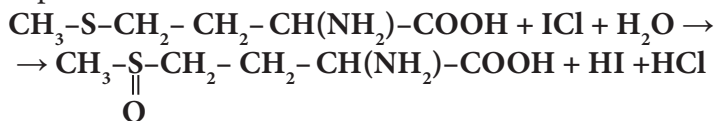
2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування),  $s = 1$ .

4. Йодохлорометрія, зворотне титрування

До досліджуваного розчину субстанції додають надлишок стандартного розчину йодмоноклориду  $\text{ICl}$ , індикатор крохмаль.

Не прореагований йодмоноклорид  $\text{ICl}$  реагує з йодидною кислотою  $\text{HI}$ , що утворилася, з виділенням йоду  $\text{I}_2$ , який титрують стандартним розчином натрій тіосульфату  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  до зникнення синього забарвлення в КТТ.



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

**Застосування.** Як антиоксидант і детоксикуючий засіб. Для лі-

кування і попередження захворювань і токсичних уражень печінки (цироз, ураження сполуками арсену, хлороформом, бензолом та ін.), а також в основі комбінованої терапії при хронічному алкоголізмі, цукровому діабеті, для лікування дистрофії, що розвивається при білковій недостатності після дизентерії та інфекційних захворювань, атеросклерозу, при тяжких хірургічних операціях, опіках.

### **Рекомендована 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.1. – 732 с.

2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.

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

4. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.

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.

### **Допоміжна література**

1. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / [Безуглый П. А., Болотов В. В., Гриценко И. С. и др.]; под ред. В. П. Черныха – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.

2. 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.

3. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 615 с.

4. Фармацевтическая химия: за ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 635 с.
5. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. - 740 с.
6. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В. В. Медицинская химия // Фолио. – 2005.- 464 с.
7. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
8. Логинова Н.В., Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию [Электронный ресурс] - Электрон. текст. дан. (968 Кб). - Мн.: “Электронная книга БГУ”, 2004. — Режим доступа: <http://anubis.bsu.by/publications/elresources/Chemistry/Loginova.pdf>.

## Лекція 5

### *Гіполіпідемічні засоби. Діуретичні засоби. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові.*

*Характеристика, класифікація, зв'язок між структурою і фармакологічною дією, механізм дії, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.*

#### ПЛАН

1. Гіполіпідемічні засоби.
2. Діуретичні засоби.
3. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові.

### **1. Гіполіпідемічні засоби.**

Протиатеросклеротичні засоби - це лікарські препарати, які застосовують для профілактики і лікування атеросклерозу і його ускладнень - ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, порушень церебрального кровообігу. Оскільки провідним клініко-біохімічним синдромом атеросклерозу є гіперліпопротеїнемія, тобто підвищення вмісту певних класів ліпопротеїнів (ЛП), тригліцеридів та холестерину в плазмі крові, ці лікарські засоби отримали також назву антигіперліпопротеїнемічних. Характер їх впливу на появу і розвиток різних форм гіперліпопротеїнемій визначається особливостями порушення ліпідного обміну. У наш час профілактика і лікування атеросклерозу передбачає використання таких лікарських засобів, які сприяють зменшенню вмісту в плазмі крові атерогенних і (або) збільшенню концентрації антиатерогенних ліпопротеїнів. Такими засобами можуть бути препарати, які здатні пригнічувати всмоктування харчового холестерину в кишечнику, гальмувати його ендogenous синтез, активувати метаболічне перетворення на жовчні кислоти, вітамін Д і стероїдні гормони, стимулювати екскрецію їх з організму тощо. До антигіперліпопротеїнемічних препаратів відносять:

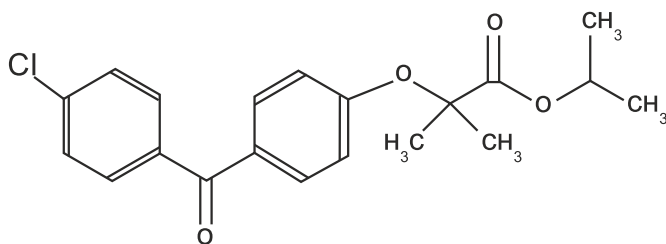
1) засоби, які знижують вміст переважно холестерину в плазмі крові (ЛПНЩ), зокрема, а) інгібітори синтезу холестерину (так звані статини), б) ті, що підвищують екскрецію жовчних кислот і холестерину з організму (секвестранти жовчних кислот), а також в) антиоксиданти (пробукол);

2) засоби, які знижують вміст переважно тригліцеридів у крові (ЛПДНЩ), зокрема похідні фіброевої кислоти;

3) засоби, які знижують вміст холестерину (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ЛПДНЩ) у крові, зокрема кислота ніотинова.

До засобів, які використовуються при гіперліпопротеїнеміях, належать також ангіопротектори (пармідин тощо).

### Фенофібрат (Fenofibratum)



*1-метил-2-[4'-(4''-хлорбензоїл)фенокси]-2-метилпропаноат*

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, малорозчинний у метиленхлориді. Розчинний в ацетоні, ефірі, бензолі, хлороформі.  $T_{пл} = 79-89\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Ідентифікують** за ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають  $T_{пл}$  речовини.

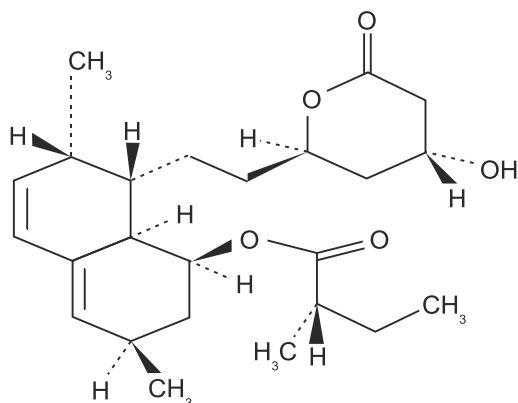
**Кількісно визначають** методом рідинної хроматографії із спектрофотометричним детектуванням.

**Фармакологічні ефекти.** При гіперхолестеринемії, гіперліпідемії та гіпертригліцеридемії, ідіопатичному зниженні вмісту ліпопротеїнів низької щільності; знижує агрегацію тромбоцитів та в'язкість крові; знижує рівень сечової кислоти в плазмі крові.

**Зберігають** у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Склероз коронарних та периферійних судин, судин мозку, при діабетичній ангіопатії та ретинопатії як гіполіпідемічний засіб.

### Ловастатин (Lovastatinum)



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

**Властивості.** АФІ природного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, легкорозчинний в етанолі, практично нерозчинний у воді, розчинний в ацетоні;  $T_{\text{пл}}$  174,5 °С. УФ-спектроскопія.

**Ідентифікують** за ІЧ-спектром поглинання субстанції.

**Кількісно визначають** методом рідинної хроматографії із спектрофотометричним детектуванням.

**Фармакологічні ефекти.** Гальмує початкові стадії біосинтезу холестерину у печінці. Після вживання гідролізується до  $\beta$ -гідроксикислоти, яка блокує ГМГ-КоА-редуктазу, фермент, каталізуючий перетворення ГМГ-КоА в мевалонат, що дозволяє блокувати біосинтез холестерину на початковій стадії. Під впливом ловастатину знижується вміст загального холестерину в плазмі крові, концентрація ліпідів низької щільності та ліпідів дуже низької щільності; спостерігається помірне підвищення концентрації ліпідів високої щільності та знижується вміст у плазмі тригліцеридів.

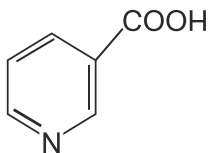
**Зберігають** у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Гіперхолестеринемія; атеросклероз (у пацієнтів з ішемічною хворобою серця чи гіпертонічною хворобою).



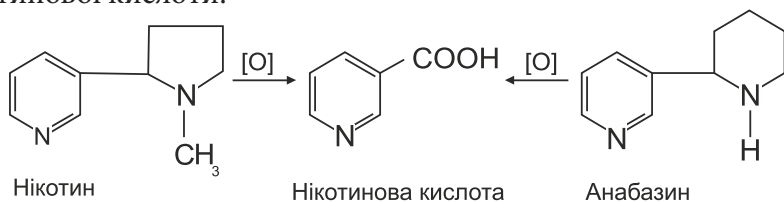
## Кислота нікотинава (Acidum nicotinicum), (ДФУ) Вітамін РР, Вітамін В5, Ніацин

**Одержання.**



*піридин-3-карбонова кислота*

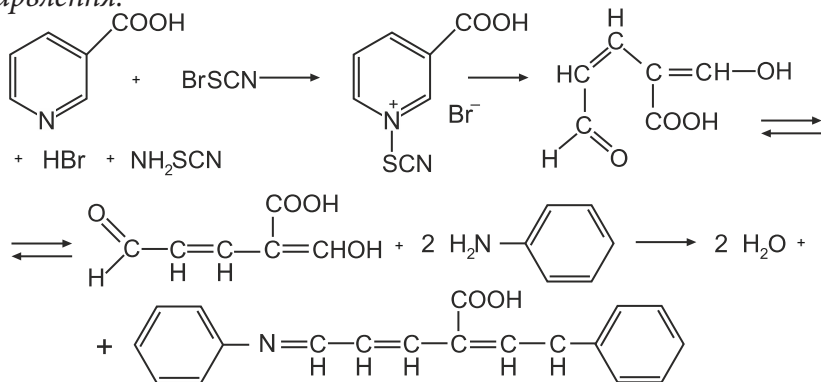
Головне джерело добування нікотинавої кислоти – алкалоїд нікотин, який є побічним продуктом виробництва тютюну, та алкалоїд анабазин, що міститься в анабазисі – дикоростучій рослині в Середній Азії. Ці алкалоїди легко окиснюються різними окисниками до нікотинавої кислоти:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору. Розчинна у киплячій воді і киплячому 96 %-ному етанолі, помірно розчинна у воді, практично нерозчинна в ефірі. Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

**Ідентифікація.**

1. Субстанція при взаємодії з розчином тіоціаноброміду (родано-бромідом) і подальшому додаванні розчину *аніліну* утворює *жовте забарвлення*:

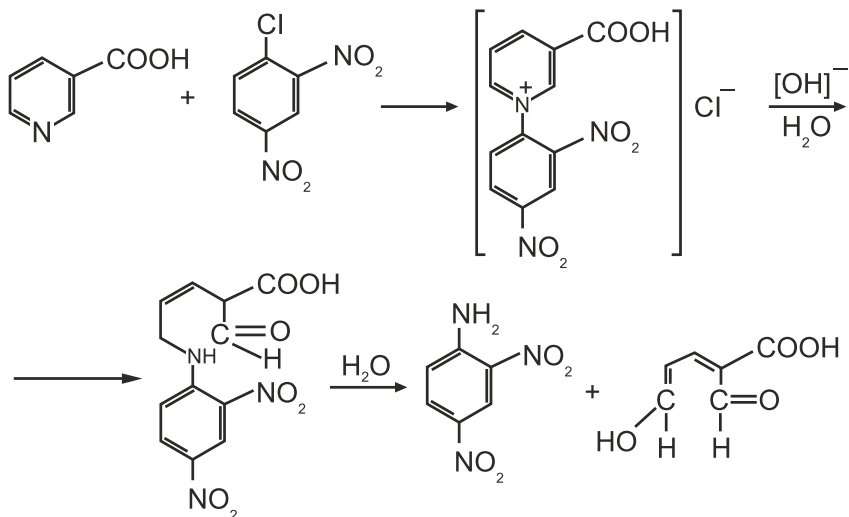


*основа Шиффа*

2. Температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.

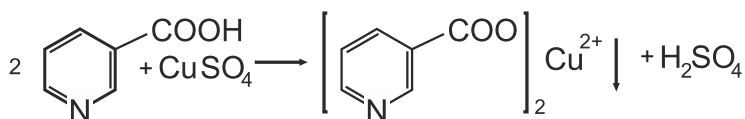
3. Нефармакопейні реакції:

а) реакція на піридиновий цикл з 2,4-динітрохлорбензолом (реакція Цінке)

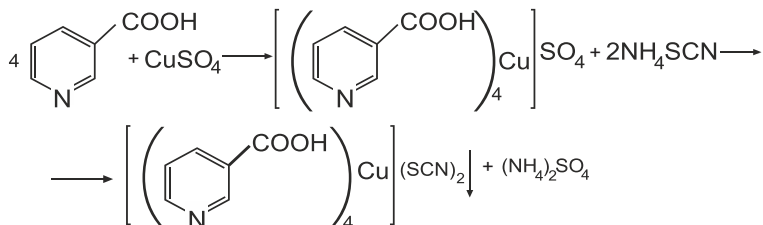


зміна забарвлення

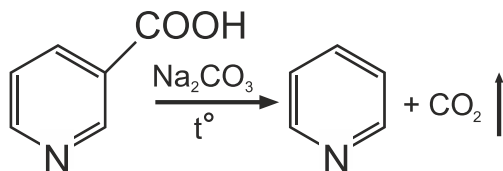
б) утворення купрум нікотинату синього кольору:



в) з розчинами купрум сульфату і амоній тіоціанату - виникає зелене забарвлення осаду:



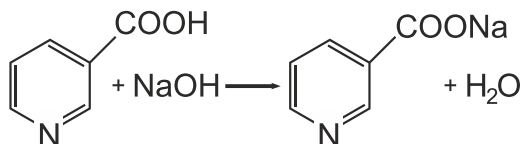
с) при нагріванні речовини з безводним натрію карбонатом виникає запах піридину:



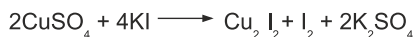
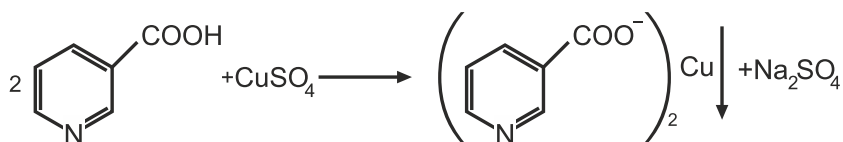
**Кількісне визначення.**

запах

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор - фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід.



2. У розчинах для ін'єкцій (крім нікотинової кислоти міститься натрію гідрокарбонат) кількісний вміст препарату визначають куприметрично. При цьому до розчину нікотинової кислоти додають титрований розчин купрум (II) сульфату, осад відфільтровують, і у фільтраті визначають надлишок  $\text{CuSO}_4$  йодометрично, індикатор – крохмаль. Паралельно проводять контрольний дослід.



3. У розчинах для ін'єкцій – УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У щільно закупореній тарі в захищеному від дії світла місці.

**Застосування.** Протипелагричний засіб. Кислота нікотина має судинорозширювальну та гіпохолестеринемічну дію, тому її призначають при захворюваннях печінки, спазмах судин кінцівок, нирок, мозку, при інфекційних захворюваннях.

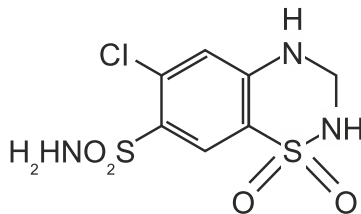
## 2. Діуретичні засоби

Сечогінні препарати почали використовувати для лікування артеріальної гіпертензії на початку 50-х років. До сьогодні вони залишаються засобами, які широко застосовують при цій патології. Найбільшу ефективність при гіпертонічній хворобі мають діуретики - тiazидні похідні: дихлотіазид (гіпотіазид), хлорталідон (гігротон), індапамід, клопамід (бринальдикс).

Діуретики гальмують реабсорбцію іонів  $\text{Na}^+$  у ниркових каналцях. Це спричиняє зменшення об'єму циркулюючої крові та позаклітинної рідини, серцевого викиду. При тривалому застосуванні зменшується набухання судинної стінки та її чутливість до судинозвужуючих впливів катехоламінів, ангіотензину II (у стінці судин знижується вміст іонів  $\text{Na}^+$ ). Ці зміни лежать в основі гіпотензивної дії діуретиків. Вважають, що найдоцільніше призначати діуретики для зниження артеріального тиску в таких випадках: при похилому віці хворого, ізольованій систолічній гіпертензії, затримці рідини в організмі (пастозність, набряки), супровідній серцевій або нирковій недостатності (петльові діуретики), гіперальдостеронізмі (спіронолактон), остеопорозі (тіазидні діуретики).

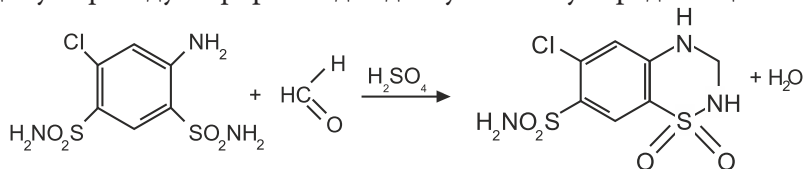
### Гідрохлортіазид (Hydrochlorothiazidum) (ДФУ)

#### Дихлотіазид



6-Хлор-3,4-дигідро-2H-1,2,4-бензотіадіазину-7-сульфонаміду-1,1-діоксид

**Одержання.** Отримують конденсацією 6-хлор-4-аміно-1,3-бензолдисульфаміду із формальдегідом у кислому середовищі:



**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, розчинний у лугах.

### Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія, ТШХ.

2. Після кислотного гідролізу субстанції формальдегід, який виділяється, визначають реакцією із хромотроповою кислотою за утворенням фіолетового забарвлення.

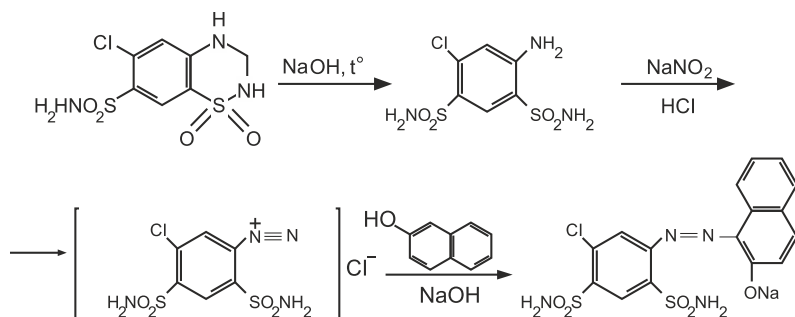
3. Сульфамідну групу визначають за утворенням зеленкувато-блакитного осаду при дії розчином кобальту (II) хлориду на лужний розчин субстанції.

4. При сплавленні з калію гідроксидом виділяється амоніак, який визначають за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового паперу.

5. Атом Сульфуру визначають після мінералізації до сульфатів дією кислоти нітратної концентрованої.

6. Дихлотіазид під дією кислоти сульфатної концентрованої набуває пурпурового забарвлення.

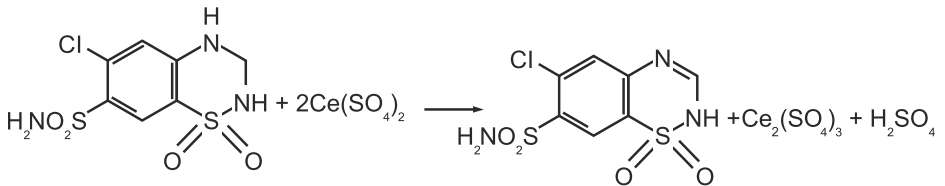
7. Після лужного гідролізу субстанція дає реакцію на первинні ароматичні аміни:



### Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія в неводному середовищі. Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі диметилсульфоксиду потенціометрично або розчином натрію метилату в середовищі піридину або 1-бутиламіну (індикатор - розчин азофіолетового в бензолі).

2. Цериметрія, зворотне титрування, індикатор - крохмаль,  $s = 1/2$ :

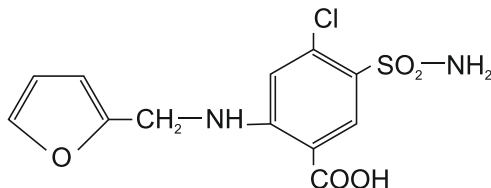


**Зберігання.** У добре закупорених склянках, у сухому, захищеному від світла місці.

### Застосування.

Гідрохлортіазид – діуретичний і салуретичний засіб. Блокує реабсорбцію іонів натрію, хлору і води в дистальних каналцях нефрону. Збільшує виведення іонів калію, магнію, бікарбонату; зменшує виведення кальцію із сечею в результаті прямої дії на дистальні каналці, що може запобігати утворенню кальцієвих ниркових конкрементів. Препарат сприяє зниженню підвищеного артеріального тиску, викликає зменшення поліурії ухворих з цукровим діабетом (механізм дії остаточно нез'ясований). У ряді випадків препарат знижує внутрішньо очний тиск при глаукомі.

### Фуросемід ( Furosemidum)



4-хлор-2-(фурфуриламіно)-5-сульфамойлбензойна кислота або 4-хлор-N-(2-фурфуриламіно)-5-сульфамойлантранілова кислота.

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, помірно розчинний в 96% етанолі, розчинний в ацетоні.

**Ідентифікація.**

1. УФ-спектроскопія:

УФ-спектр поглинання розчину субстанції в розчині 4 г/л натрій гідроксиду NaOH в області від 220 нм до 350 нм повинен містити три максимуми при 228 нм, 270 нм і 333 нм. Відношення оптичної густини в максимумі при 270 нм до оптичної густини в максимумі при 228 нм повинно бути 0,52:0,57.

2. ІЧ-спектроскопія:

ІЧ-спектр поглинання субстанції повинен відповідати спектру ФСЗ фуросеміду.

3. Декілька кристалів субстанції розчиняють в 96 % спирті R, додають води R, нагрівають з кислотою хлоридної розведеною R HCl в колбі із зворотнім холодильником протягом 15 хв, охолоджують, додають 1 М розчин натрій гідроксиду NaOH, розчин натрій нітриту  $\text{NaNO}_2$ , витримують протягом 3 хв, додають розчин кислоти сульфамінової R і перемішують. Потім додають розчин нафтилетилендіаміну дигідрохлориду R; з'являється фіолетово-червоне забарвлення (азобарвник).

**Кількісне визначення.**

1. Алкаліметрія, неводне титрування.

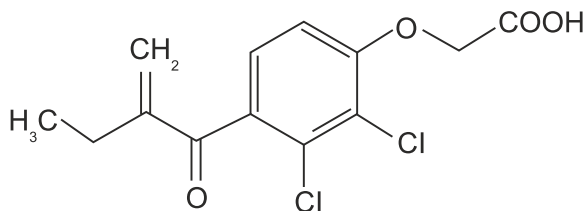
Наважку субстанції (0,250 г) розчиняють в 20 мл диметилформаміду R (ДМФА) і титрують 0,1 М розчином натрій гідроксиду NaOH у присутності індикатора розчину бромтимолового синього.

Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У щільно закупореному контейнері, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Сильний діуретичний засіб швидкої дії.

## Кислота етакринова (Acidum etacrynicum)



*2-[2',3'-дихлор-4'-(2''-етилакрилоїл)фенокси]оцтова кислота*

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, дуже малорозчинний у воді, легко-розчинний у спирті та ефірі, розчинний у розчині амоніаку, лугів та карбонатів. Тпл. = 121–124 °С. УФ-спектр:  $\lambda_{\max} = 270$  нм у суміші 1 М НСІ — метанол (1:99).

**Ідентифікують** за ІЧ- та УФ-спектрами поглинання; за реакцією флуоресценції при  $\lambda = 254$  нм після нагрівання в присутності гідроксиламіну гідрохлориду, спиртового розчину калію гідроксиду та води; за реакцією з розчином натрієвої солі кислоти хромотропової після нагрівання субстанції з розчином натрію гідроксиду (фіолетовий ауриновий барвник); пробою Бейльштейна на галоген (сильно-зелене забарвлення полум'я).

**Кількісно визначають** методом алкаліметрії в суміші метанолу та води з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

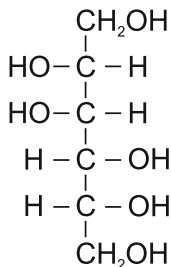
**Фармакологічні ефекти.** Чинить виражену діуретичну дію, блокуючи активну реабсорбцію іонів у проксимальних звитих каналцях і на рівні висхідного коліна петлі Генле. Спричиняє підвищення екскреції з сечею іонів натрію, хлору, калію і кальцію. Знижує системний АТ.

**Зберігають** у щільно закупореному контейнері.

**Застосування.** Набряковий синдром різного генезу, зокрема, при хронічній серцевій недостатності ІІБ–ІІІ стадії, нефротичному синдромі, синдромі портальної гіпертензії. При неефективності інших діуретичних препаратів.



## МАНІТ, Mannitolum (PhEur), D-Mannitol



Гексагідриновий спирт, споріднений з манозою; ізомерний сорбітолу. У природі в невеликих кількостях міститься практично у всіх овочах.

**Отримують** із висушеного насіння маніку або іншої природної сировини екстракцією гарячим етанолом або іншими селективними екстрагентами; а також каталітичним електролітним відновленням моноцукрів, переважно манози та глюкози.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок або сипкі гранули без запаху, з охолоджуючим смаком, який за солодкістю відповідає смаку глюкози і становить половину смаку сахарози. Після кристалізації з водно-спиртового розчину етанолу М. має вигляд ромбічних голчастих кристалів.

**Ідентифікують** за ІЧ-спектром поглинання субстанції; за Тпл; методом ТШХ, за показником питомого обертання 10% водного розчину.

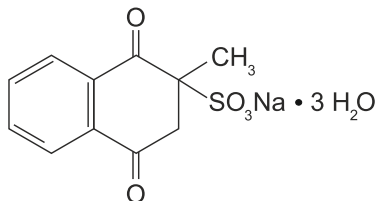
**Кількісно визначають** методом рідинної хроматографії з рефрактометричним детектуванням.

**Зберігається** у щільно закритих контейнерах у сухому прохолодному місці.

**Застосування.** Парентерально як осмотичний діуретик.

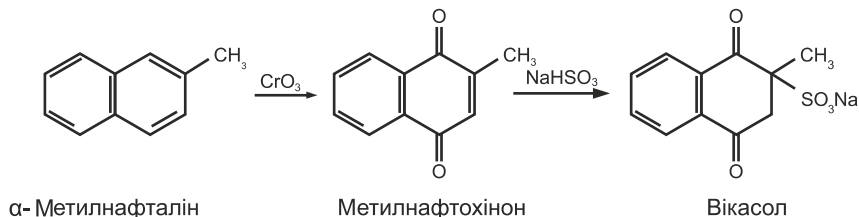
## 3. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові

### Вікасол (Vikasolum) (Менадіон натрій бісульфіт)



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

**Одержання.** Вихідною речовиною для синтезу препарату є β-метилнафталін, який добувають з відходів коксовугільної промисловості. Метилнафталін окиснюють в ацетатній кислоті хромовим ангідридом до метилнафтохінону, який нагрівають з водним розчином натрій гідросульфїтом:



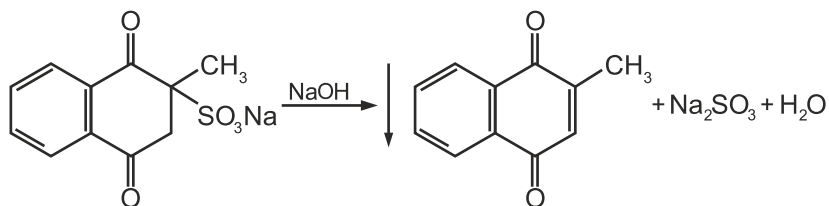
**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі.

**Ідентифікація.**

Реакції ідентифікації вікасолу базуються на його лабільності в розчинах лугів та кислот.

1. Субстанція дає реакції на натрій.

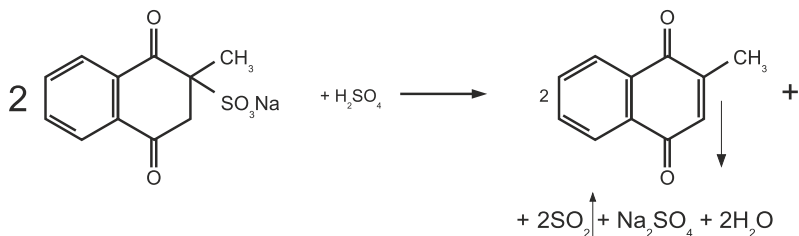
2. При взаємодії з розчином натрію гідроксиду випадає жовтий кристалічний осад 2-метил-1,4-нафтохінону, який екстрагують хлороформом, очищають від домішок і визначають температуру плавлення (104-107 °С):



Сульфїт натрію визначають після видалення надлишку лугу розчином йоду за реакцією знебарвлення йоду. Сам препарат з йодом не взаємодіє.



3. При взаємодії вікасолу з кислотою сульфатною концентрованою відчувається запах сульфору діоксиду (сірчастого газу):

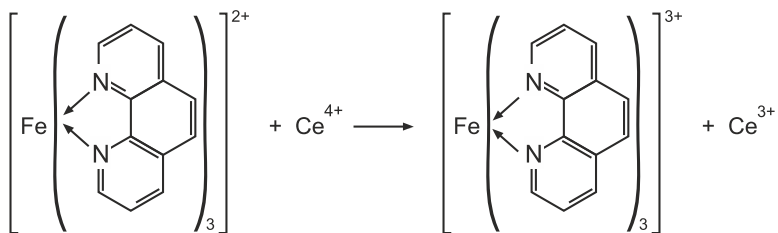
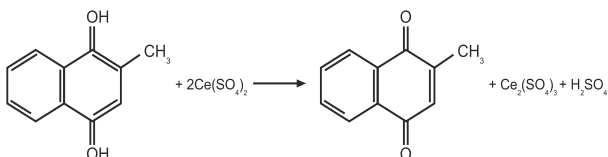
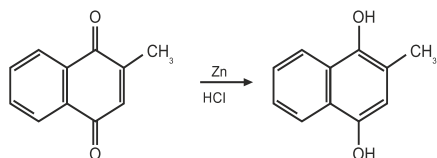
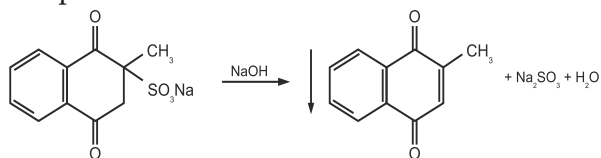


4. Субстанція + етанол + HCl конц. → червоне забарвлення.

5. Водний р-н препарату + етилат натрію → червоно-буре забарвлення, обумовлене утворенням 2-окси-3-метил-нафтохінону (фтіоколу).

### Кількісне визначення.

1. Цериметрія, пряме титрування, індикатор -о-фенантролін. Взаємодією з натрію гідроксидом осаджують 2-метил-1,4-нафтохінон, який екстрагують хлороформом. Після видалення хлороформу його відновлюють у кислому середовищі до 2-метил-1,4-діоксинафталіну, який потім титрують розчином церію (IV) сульфату до появи зеленого забарвлення:

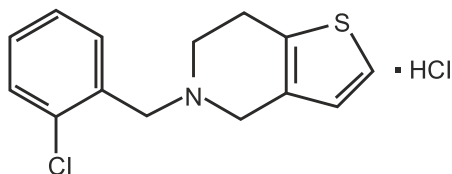


червоного кольору

**Зберігання.** В щільно закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Для підвищення зсідання крові при різноманітних кровотечах. Водорозчинний синтетичний замінник вітамінів групи К, які беруть участь в утворенні печінкою протромбіну та сприяють нормальній коагуляції крові. При гемофілії не діє. Виявляє дію через 12-18 год. після введення.

### Тиклопідину гідрохлорид (Ticlopidini hydrochloridum)



*5-(2-хлорбензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридину гідрохлорид*

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Білий кристалічний порошок, помірно розчинний у воді, спирті, нерозчинний в ефірі. рН 2,5% водного розчину від 3,5 до 4,0. УФ-спектр:  $\lambda_{\max} = 214 \text{ нм}$  і  $232 \text{ нм}$ ;  $268$  і  $275 \text{ нм}$  в 0,002% водному розчині.

**Ідентифікують** за ІЧ-спектром поглинання; визначають  $T_{\text{пл}}$ ; проводять ідентифікацію методом ТШХ (у системі розчинників льодяна оцтова кислота — бутанол — вода (1:4:5), проявник — трикетогідрингенгідрат); при змішуванні кислоти лимонної, оцтового ангідриду та досліджуваної субстанції й подальшому нагріванні на водяному огрівнику спостерігається червоне забарвлення; субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

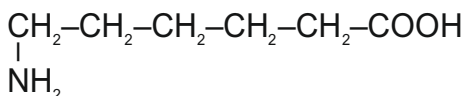
**Кількісно визначають** методом неводного ацидиметричного титрування в середовищі льодяної оцтової кислоти та оцтового ангідриду, кінець титрування визначають потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Внаслідок інгібування фосфоліпази С зворотно гальмує зв'язування тромбоцитів з фібриногеном (активується аденозин фосфатом) і має антитромботичну та антиагрегантну дію.

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

**Застосування.** Профілактика тромбозів при ішемічній енцефалопатії, ретинопатії, гострому інфаркті міокарда (реабілітаційний період), нестабільній стенокардії, порушеннях мозкового кровообігу, станах після протезування клапанів серця, аортокоронарному шунтуванні, тяжкому атеросклерозі периферичних артерій, хронічному гломерулонефриті; серпоподібно-клітинна анемія, мікроангіопатія у хворих на цукровий діабет.

### Кислота амінокапронова (*Acidum aminocaproicum*)



*6-аміногексанова кислота*

**Властивості.** АФІ синтетичного походження. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, розчинний у воді, важкорозчинний у спирті, нерозчинний в ефірі.  $T_{\text{пл}}$  — близько  $205^\circ\text{C}$  з розкладанням.

**Ідентифікують** за ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; за температурою плавлення гідрохлориду амінокапронової кислоти, яка повинна бути  $131\text{--}133^\circ\text{C}$ ; за реакцією з кислотою аскорбіною у присутності диметилформаміду з утворення оранжевого забарвлення.

**Кількісно визначають** методом ацидиметрії в неводному середовищі (кислота оцтова безводна), індикатор — кристалічний фіолетовий.

Фармакологічні ефекти. Гальмує фібриноліз, блокуючи дію активаторів плазміногену та плазміну, що сприяє зупинці кровотечі.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Для зупинки кровотечі після операції, а також при патологічних станах, що зумовлені підвищенням фібринолітичної активності крові та тканин.

### Рекомендована 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.1. – 732 с.
2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіяни, І.С. Гриценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуголого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.
3. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг. ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552с.
4. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.
5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіяни, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіяни. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

### Допоміжна література

1. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / [Безуглый П. А., Болотов В. В., Гриценко И. С. и др.]; под ред. В. П. Черных – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
2. 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.
3. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 615 с.
4. Фармацевтическая химия: за ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 635 с.
5. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. – 740 с.
6. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В. В. Медицинская химия // Фолио. – 2005.- 464 с.

7. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.

8. Логинова Н.В., Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию [Электронный ресурс] - Электрон. текст. дан. (968 Кб). - Мн.: “Электронная книга БГУ”, 2004. — Режим доступа: <http://anubis.bsu.by/publications/elresources/Chemistry/Loginova.pdf>.

**Різак Г. В.**

*Конспект лекцій з фармацевтичної хімії для студентів IV курсу медичного факультету спеціальності «фармація».*

*Ч.1. Навчально-методичне видання.*



Формат 60x84/16. Папір офс.  
Гарнітура Minion Pro. Друк циф.  
Ум. друк. арк. 3,39. Обл.-вид. арк. 7,32.  
Тираж 100 шт. Замовлення № 36.

Видавництво «ФОП Сабов А.М.».  
м. Ужгород, вул. Університетська, 21/220.  
Тел./факс: (0312) 64-37-22  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 4855 від 25.02.2015р.

Друк: ФОП Сабов А.М., тел.: 050-43-22-437