


Е.Н.Вергейчик

Фармацевтическая ХИМИЯ

Учебник

*Рекомендовано федеральным государственным автономным учреждением
«Федеральный институт развития образования» в качестве учебника
для использования в учебном процессе образовательных учреждений,
реализующих программы ВО по направлению подготовки 33.05.00 Фармация,
профиль подготовки 33.05.01 «Фармация»*

 Москва
«МЕДпресс-информ»
2016

УДК 615.014
ББК 52.8я7
В31

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Регистрационный номер рецензии 08 от 12 февраля 2016 г. ФГАУ «ФИРО»

Автор:

Вергейчик Евгений Николаевич — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования — «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вергейчик Е.Н.

В31 **Фармацевтическая химия : Учебник / Е.Н.Вергейчик. — М. : МЕДпресс-информ, 2016. — 444 с. : ил. ISBN 978-5-00030-329-0**

Учебник составлен в соответствии с программой высшего фармацевтического образования. Описание препаратов сопровождается раскрытием способов их получения и анализа. По сравнению с другими учебниками больше внимания уделено фармакологическим свойствам веществ. Неорганические вещества рассматриваются согласно их положению в периодической системе Д.И.Менделеева. Алифатические, алициклические, ароматические и гетероциклические соединения распределены по группам, в зависимости от их структуры и наличия функциональных групп. Большинство антибиотиков выделено в отдельную группу.

Для студентов фармацевтических вузов и факультетов.

УДК 615.014
ББК 52.8я7

ISBN 978-5-00030-329-0

© Вергейчик Е.Н., 2016
© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2016

Оглавление

Предисловие	7
Введение	8
Раздел 1. Лекарственные вещества, их фармакокинетика и фармакодинамика	9
1.1. Физико-химические свойства лекарственных веществ и их распределение в организме	9
1.2. Резорбтивное действие лекарственных веществ	9
1.3. Взаимосвязь структуры лекарственных веществ и их действие на организм	11
1.4. Биотрансформация лекарственных веществ	12
1.5. Экскреция лекарственных веществ	13
Раздел 2. Общие методы анализа лекарственных веществ	15
2.1. Испытание на подлинность неорганических веществ	15
2.1.1. Идентификация неорганических катионов	15
2.1.2. Идентификация неорганических анионов	20
2.2. Определение подлинности органических лекарственных и вспомогательных веществ	22
2.2.1. Углеводороды	23
2.2.2. Спирты	23
2.2.3. Гликоли	24
2.2.4. Глицерин	24
2.2.5. Многоатомные спирты	24
2.2.6. Альдегиды	24
2.2.7. Кетоны	25
2.2.8. Сахариды	25
2.2.9. Карбоновые кислоты	26
2.2.10. Ароматические кислоты	27
2.2.11. Некоторые групповые реакции на функциональные группы	27
2.2.12. Некоторые специфические реакции	30
2.3. Основные методы количественного анализа лекарственных веществ	32
2.3.1. Химические методы	32
2.3.1.1. Гравиметрия	32
2.3.1.2. Титриметрические методы анализа	32
2.3.2. Метод сжигания в колбе с кислородом	39
2.4. Физические и физико-химические методы анализа	40
2.4.1. Определение температуры плавления	40
2.4.2. Определение плотности жидкостей	41
2.4.3. Рефрактометрия	41
2.4.4. Поляриметрия	42
2.4.5. Фотометрические методы анализа	42
2.4.5.1. Фотометрия в УФ- и видимой области спектра	43
2.4.5.2. Производная спектрофотометрия	44
2.4.5.3. Спектрофотометрия в ИК-области	45
2.4.6. Хроматография	46
2.4.6.1. Бумажная хроматография	46
2.4.6.2. Хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ)	47
2.4.6.3. Газовая и газожидкостная хроматография	47
2.4.6.4. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	49
2.4.6.5. Капиллярный электрофорез	50
2.4.6.6. Хромато-масс-спектрометрия	51
2.4.7. Биологические методы	53
Раздел 3. Лекарственные средства неорганической природы	55
3.1. Лекарственные вещества элементов VII группы периодической системы	55
3.1.1. Соединения фтора	55
3.1.2. Соединения хлора	56
3.1.3. Препараты брома	58
3.1.4. Препараты йода	59
3.2. Лекарственные вещества элементов VI группы периодической системы	61
3.2.1. Кислород и его соединения	61
3.2.2. Соединения серы	64
3.3. Лекарственные вещества элементов V группы периодической системы	65
3.3.1. Соединения азота	65

3.4. Лекарственные вещества элементов IV группы периодической системы	66
3.4.1. Соединения углерода	67
3.4.2. Соединения кремния	68
3.5. Лекарственные вещества элементов III группы периодической системы	68
3.5.1. Соединения бора	68
3.5.2. Соединения алюминия	70
3.6. Лекарственные вещества элементов II группы периодической системы	71
3.6.1. Соединения магния	71
3.6.2. Соединения кальция	73
3.6.3. Соединения бария	74
3.7. Лекарственные вещества висмута, серебра, меди, цинка	75
3.7.1. Соединения висмута	75
3.7.2. Соединения цинка	75
3.7.3. Соединения меди	76
3.7.4. Соединения серебра	77
3.7.5. Коллоидные препараты серебра	77
3.8. Соединения железа	77
3.9. Соединения платины	78
3.10. Радиофармацевтические препараты	79
Раздел 4. Лекарственные вещества органической природы	81
4.1. Углеводороды и их галогенопроизводные	81
4.1.1. Парафин, вазелин, вазелиновое масло	81
4.1.2. Галогенопроизводные углеводородов	81
4.2. Спирты алифатического ряда	83
4.3. Лекарственные вещества производные альдегидов	86
4.4. Лекарственные и вспомогательные вещества углеводов и их производных	87
4.4.1. Моносахариды и дисахариды	87
4.4.2. Полисахариды	89
4.4.3. Целлюлоза и ее производные	90
4.5. Аминопроизводные углеводов	91
4.5.1. Глюкозамин	92
4.5.2. Хондроитина сульфат	93
4.5.3. Гиалуроновая кислота	94
4.6. Лекарственные препараты карбоновых кислот алифатического ряда	95
4.7. Аминокислоты алифатического ряда	103
4.8. Производные пролина	112
4.9. Терпены и их производные как лекарственные вещества	116
4.9.1. Монотерпены	116
4.9.2. Дитерпены	123
4.10. Статины	124
Раздел 5. Лекарственные препараты алициклических углеводов стероидного строения	127
5.1. Кальциферолы	128
5.2. Сердечные гликозиды	130
5.2.1. Препараты наперстянки	133
5.2.2. Гликозиды строфанта	134
5.2.3. Препараты ландыша	135
5.2.4. Препараты адониса	136
5.3. Стероидные гормоны и их синтетические аналоги	136
5.3.1. Гормоны коры надпочечников кортикостероиды	136
5.3.2. Фторпроизводные преднизолона	142
5.4. Половые гормоны, их синтетические аналоги и антагонисты	144
5.4.1. Эстрогенные гормоны	144
5.4.2. Эстрогенные вещества нестероидной структуры	147
5.4.3. Антиэстрогены	150
5.4.4. Гестагенные гормоны	151
5.4.5. Андрогенные гормоны	154
5.4.6. Анаболические стероидные вещества	155
5.4.7. Антиандрогены	157
Раздел 6. Лекарственные препараты ароматического строения	159
6.1. Фенолы	159
6.2. Производные нафтохинона	165

6.3. Аминофенолы	167
6.3.1. Производные <i>n</i> -аминофенола	167
6.3.2. Производные <i>m</i> -аминофенола	168
6.4. Антибиотики производные нафтацена — тетрациклины	170
6.5. Ароматические карбоновые кислоты	172
6.6. Производные <i>n</i> -оксибензойной кислоты — парабены	179
6.7. Производные <i>o</i> -аминобензойной и <i>o</i> -аминофенилуксусной кислот	180
6.8. Производные фенилпропионовой кислоты	181
6.9. Производные бутирофенона	183
6.10. Аминокислоты ароматического ряда	184
6.10.1. Производные <i>n</i> -аминобензойной кислоты — местные анестетики	184
6.11. Местноанестезирующие вещества — производные алкиламиноациламидов ароматического и гетероароматического строения	189
6.12. Амиды <i>n</i> -аминобензойной кислоты	192
6.13. Производные <i>m</i> -аминобензойной кислоты	194
6.14. Производные <i>n</i> -аминосалициловой кислоты	196
6.15. Производные арилалкиламинов	197
6.15.1. Катехоламины	197
6.15.2. Симпатомиметики — аналоги по действию катехоламинов	201
6.15.3. Симпатомиметики природного происхождения — производные фенилалкиламинов	205
6.15.4. Кислоты, производные фенилалкиламинов	206
6.15.5. Производные арилоксипропаноламина	208
6.15.6. Производные нитрофенилалкиламинов	211
6.15.7. Бромфенилалкиламины	214
6.15.8. Йодированные производные ароматических аминокислот — гормоны щитовидной железы и антитиреоидные препараты	216
6.15.9. Производные бензолсульфоокислоты	218
6.15.9.1. Производные <i>n</i> -аминобензолсульфоокислоты	218
6.15.9.2. Производные бензолсульфонилмочевины как противодиабетические препараты	226
6.15.9.3. Амиды сульфокислот как диуретические средства	229
6.15.9.4. Бензолсульфохлорамиды	231

Раздел 7. Лекарственные препараты гетероциклических соединений	233
7.1. Структура основных гетероциклических систем	233
7.2. Производные фурана	235
7.2.1. Производные 5-нитрофурана	235
7.2.2. Производные бензофурана	239
7.3. Производные бензопирана	241
7.3.1. Производные хромана	242
7.3.2. Производные бензо- γ -пирона	244
7.3.3. Производные фенилхромана — флавоноиды	245
7.4. Производные пиррола	247
7.5. Производные пирролизидина	250
7.6. Производные пиразола	252
7.7. Производные индола	256
7.7.1. Производные индолалкиламинов	256
7.8. Алкалоиды — производные индола и полусинтетические аналоги	259
7.8.1. Производные винкаминовой кислоты	259
7.8.2. Производные аллоихимбана	260
7.8.3. Производные эрголина	261
7.9. Производные имидазола и бензимидазола	265
7.9.1. Производные имидазола	266
7.9.2. Гистамин и противогистаминные средства	274
7.9.3. Производные имидазолидина	278
7.9.4. Производные бензоимидазола	280
7.10. Производные триазола	283
7.11. Производные пиридина	284
7.11.1. Производные пиридин-2, 4, 6-триона (барбитураты)	284
7.11.2. Производные пиридин-2,4-диона (урацила)	291
7.12. Производные пиперидина	296
7.13. Производные дигидропиперидина	299

7.14. Производные пиридина	302
7.14.1. Производные алкилпиридина	302
7.14.2. Производные пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты	304
7.14.3. Производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты	309
7.14.4. Производные оксиметилпиридина	315
7.15. Производные тропана	318
7.16. Производные хинолина	324
7.16.1. Алкалоиды — производные хинолина	324
7.16.2. Производные 4-аминохинолина	328
7.16.3. Производные 8-оксихинолина	329
7.16.4. Производные фторхинолона	332
7.17. Производные бензилизохинолина	335
7.18. Производные фенантренизохинолина	339
7.19. Синтетические аналоги морфина	344
7.20. Производные апорфина	348
7.21. Производные пурина	349
7.22. Производные пурина — нуклеозиды и нуклеотиды	359
7.23. Производные 6-меркаптопурина	361
7.24. Производные пиримидино-тиазола	364
7.25. Производные птеридина	368
7.26. Производные гуанина	371
7.27. Производные изоаллоксазина	373
7.28. Производные фенотиазина	377
7.28.1. Производные фенотиазина — нейролептики	377
7.28.2. Производные фенотиазина — антиаритмические препараты	380
7.28.3. Производные фенотиазина — противоаллергические препараты	383
7.29. Производные бензодиазепина	383
7.30. Производные бензотиазепина	389
7.31. Производные дибензодиазепина	391
7.32. Производные дибензоазепина	392
7.33. Производные дибензоциклопентена	393
7.34. Производные бензотиазина	395
Раздел 8. Лекарственные препараты группы антибиотиков	397
8.1. Антибиотики β -лактамы	398
8.1.1. β -лактамы группы пенициллина	398
8.1.1.1. Природные пенициллины	398
8.1.1.2. Полусинтетические пенициллины	403
8.1.2. β -лактамы цефалоспориновой группы	406
8.1.2.1. Цефалоспорины I	407
8.1.2.2. Цефалоспорины II	409
8.1.2.3. Цефалоспорины III	410
8.1.2.4. Цефалоспорины IV	411
8.1.2.5. Цефалоспорины V	412
8.1.3. Ингибиторы β -лактамаз и комбинированные препараты	413
8.1.4. Производные карбапенема	414
8.1.5. Монобактамы	415
8.2. Антибиотики аминогликозиды	416
8.2.1. Подгруппа стрептомицина	416
8.2.2. Подгруппа неомицина	418
8.2.3. Подгруппа канамицина	419
8.3. Антибиотики группы линкосамидов	421
8.4. Антибиотики анзамицины	423
8.5. Макролиды и азалиды	424
8.6. Противоопухолевые антибиотики	428
8.7. Гликопептиды	435
Список литературы	437

Предисловие

Уважаемые коллеги и прежде всего студенты!

Учебник по фармацевтической химии написан для вас. Автор предлагает вам преподавать фармацевтическую химию более 50 лет и понимает все трудности, которые вы испытываете при изучении этой дисциплины. Поэтому автор попытался в доступной, по мере возможности, форме изложить основные вопросы фармацевтической химии.

Фармацевтическая химия вместе с другими специальными дисциплинами формирует профессиональное мышление провизора. Методы фармацевтической химии постоянно обновляются: привлекаются новые подходы к поиску эффективных лекарственных веществ, внедряются современные методы исследования и стандартизации лекарственных средств, изучаются взаимосвязи структуры и фармакологического действия.

В предлагаемом учебнике автор попытался изложить основы фармацевтической химии в соответствии с программой для фармацевтических вузов по этой дисциплине. Современное развитие фармацевтической химии является результатом прогресса многих фундаментальных наук: общей аналитической и органической химии, биохимии, фармакологии, микробиологии и др. Поэтому фармацевтическая химия не может быть оторвана от многих смежных дисциплин. В то же время фармацевтическая химия отличается от них по своим задачам и способам их решения.

В учебнике сделан акцент на связь свойств лекарственных веществ с их химическим строением. Это находит отражение во взаимосвязи химического строения с физическими, химическими свойствами, способами получения и анализа лекарственных веществ. Такое изложение материала в определенной степени облегчает понимание биологических и химических механизмов действия лекарственных веществ и их фармакологической активности.

В учебнике сохранено разделение лекарственных веществ на неорганические и органические. Классификация органических лекарственных веществ по химической структуре также сохранена, за исключением антибиотиков. Их рассмотрение в отдельной группе оправдано тем, что современная антибактериальная терапия составляет одну из главных проблем современной медицины и такое изложение материала позволит сформировать у студентов ее лучшее понимание.

Материал в учебнике изложен по одной схеме. Вначале приводится название препарата и его формула. Все названия соответствуют международным непатентованным наименованиям лекарственных веществ. В редких случаях приведены латинские названия и в отдельных случаях наиболее употребительные синонимы. В учебнике рассмотрены наиболее важные схемы синтеза или способы получения лекарственных веществ, представлены основные методы идентификации и количественного анализа. Так как для определения органических примесей в настоящее время применяются однотипные методы, то в учебнике они не приводятся. По сравнению с другими учебниками автор уделил больше внимания фармакологическому действию, применению и форме выпуска лекарственных веществ.

При написании учебника материал собран из большого числа источников, в том числе из российских и зарубежных учебников и монографий, фармакопей и справочников. В учебнике не приводятся обзоры по каким-либо вопросам, даны лишь краткие исторические ссылки, облегчающие понимание развития химии лекарственных веществ.

Автор стремился, не увеличивая объема учебника, представить материал в строгой и ясной форме, наиболее доступной для понимания студентов.

Автор выражает благодарность коллегам и студентам, вдохновившим его на этот труд. Особая благодарность доц. В. А. Карпенко, доц. С. В. Волокитину, доц. О. М. Марковой, которые прочитали рукопись или ее фрагменты и внесли ценные предложения.

Автор с благодарностью примет все критические замечания и предложения коллег и студентов, направленные на улучшение учебника.

Введение

Фармацевтическая химия — это прикладная медико-биологическая наука. Она, как и всякая наука, имеет свой объект изучения и свою методологию. Объектом изучения фармацевтической химии являются лекарственные вещества. Здесь следует отличать задачи фармацевтической химии от близких задач фармакогнозии и фармацевтической технологии. Фармацевтическая технология изучает разработку технологии лекарственных форм, т. е. приготовление препаратов из лекарственных веществ с учетом их физических и химических свойств, их совместимость с другими лекарственными и вспомогательными веществами. Фармакогнозия наряду с другими вопросами изучает химический состав растений, в том числе содержание биологически активных соединений. Задачей фармацевтической химии остается контроль качества лекарственных форм, приготовленных в результате технологии, на содержание лекарственных веществ, их доброкачественности, но следует заметить, что при этом анализ ведется по определению содержания индивидуальных лекарственных веществ. На анализе доброкачественности лекарственных форм следует остановиться более подробно несколько ниже. Фитохимический анализ, биохимический анализ, как и анализ сложных лекарственных форм и других многокомпонентных объектов, отличается тем особенностью, что, как правило, такой анализ требует предварительного разделения или выделения определяемого вещества и является многостадийным. Даже современные методы хроматографии требуют предварительной очистки от так называемых балластных веществ.

Фармацевтическая химия как наука имеет свою методологию. Методология фармацевтической химии строится на зависимости свойств лекарственных веществ от химического строения.

Свойства лекарственного вещества — это окислительно-восстановительная способность, кислотные и основные свойства, пространственная структура, распределение электронной плотности между атомами вещества, расстояние между атомами в молекулах вещества. Все это определяет, в свою очередь, растворимость веществ, их липофильность или гидрофильность (степень распределения между органическими растворителями и водой, которая характеризуется коэффициентом распределения в системе октанол / вода), поверхностную активность, капиллярную активность и т. д.

Таким образом, структура лекарственных веществ определяет их свойства. В свою очередь физические и химические свойства лекарственных веществ определяют их способность проникать через биологические барьеры, распределяться в организме, взаимодействовать с органами и тканями, оказывать фармакологическое действие, подвергаться биотрансформации и элиминации.

Автор не стремился дублировать фармакологию, физиологию или биохимию, однако без некоторых элементарных понятий невозможно объяснить, как и какие физико-химические свойства влияют на биологическое действие лекарственных веществ. Поэтому ниже показана взаимосвязь свойств лекарственных веществ и их фармакологического действия.

РАЗДЕЛ 1.

Лекарственные вещества, их фармакокинетика и фармакодинамика

1.1. Физико-химические свойства лекарственных веществ и их распределение в организме

Независимо от пути введения лекарственных веществ все они поступают в системный кровоток. Исключение составляют вещества для местного применения. На первом этапе распределения лекарственных веществ в организме может происходить их связывание с белками плазмы. Вещества кислотного характера связываются с альбуминами, вещества основного характера — с гликопротеинами. Степень связывания колеблется от 10 до 90%. Связанные с белками плазмы вещества образуют так называемое плазменное депо. Такие комплексы не проникают в ткани и не оказывают фармакологического действия. Однако по мере выхода вещества в ткань его количество восполняется за счет плазменного депо. Свободная фракция вещества поступает из кровеносных сосудов в водную фазу организма. При инфузионном введении лекарственных веществ они прежде всего поступают в органы, которые наиболее интенсивно снабжаются кровью (сердце, мозг, легкие). Затем происходит перераспределение веществ в водной фазе и выравнивание концентрации веществ в различных тканях, а также дальнейшее перераспределение лекарственных веществ в соответствии с их химическим сродством с определенными тканями. Например, липофильные вещества могут накапливаться в жировой ткани, сердечные гликозиды накапливаются в мышцах, в том числе в миокарде.

1.2. Резорбтивное действие лекарственных веществ

Большинство лекарственных веществ, за исключением оказывающих местное действие, проникают к тканям или мишеням, пройдя через несколько биологических барьеров. К биологическим барьерам относят слизистую оболочку, кожу, стенку капилляра, гематоэнцефалический барьер, гепатобилиарный, гематоренальный, плацентарный, гематотестикулярный и другие. Основу всех барьеров составляет клеточная мембрана. Биологические мембраны играют важную роль в проявлении фармакологического действия лекарственных веществ. Мембраны построены из двух слоев: протеинов и липидов. Модель мембраны Даусона и Даниелли была предложена в 1936 году. Она до сих пор остается классической, хотя значительно претерпела изменения за счет более глубокого изучения и уточнения. Эта модель представлена схематично на рис. 1.

Биологическая мембрана представляет мозаичную структуру. С любезного разрешения автора она взята из книги П. Д. Шабанова «Психофармакология», т. к. кажется наиболее удачной (рис. 2).

Основным гистохимическим барьером является стенка капилляра. Она представляет собой липидную мембрану, разделяющую внутрисосудистую жидкость (около 3,5 л) от интерстициальной жидкости (межклеточной, которая составляет около 10 л). Внутренняя поверхность капилляров выстлана эндотелиальными клетками, плотно прилегающими друг к другу, между которыми имеются щели разного диаметра и различной сложности. Снаружи капиллярная стенка укреплена слоем цементирующего мукополисахарида.

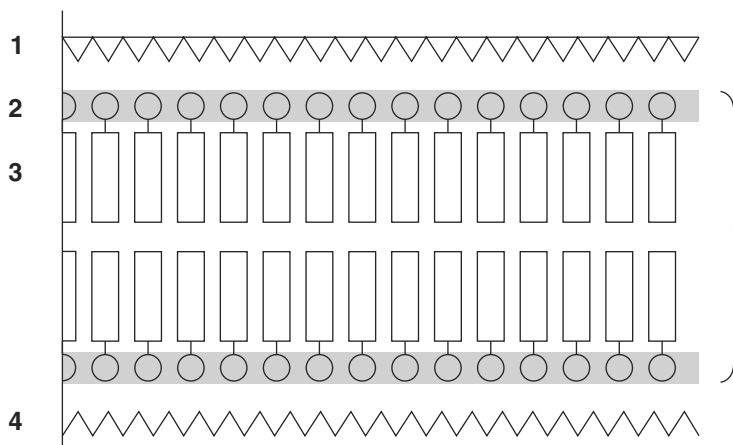


Рис. 1. Схематическая модель биологической мембраны.

1 — мукополисахариды или мукопротеины; 2 — полярная головка; 3 — гидрофобная область; 4 — растянутая полипептидная цепочка

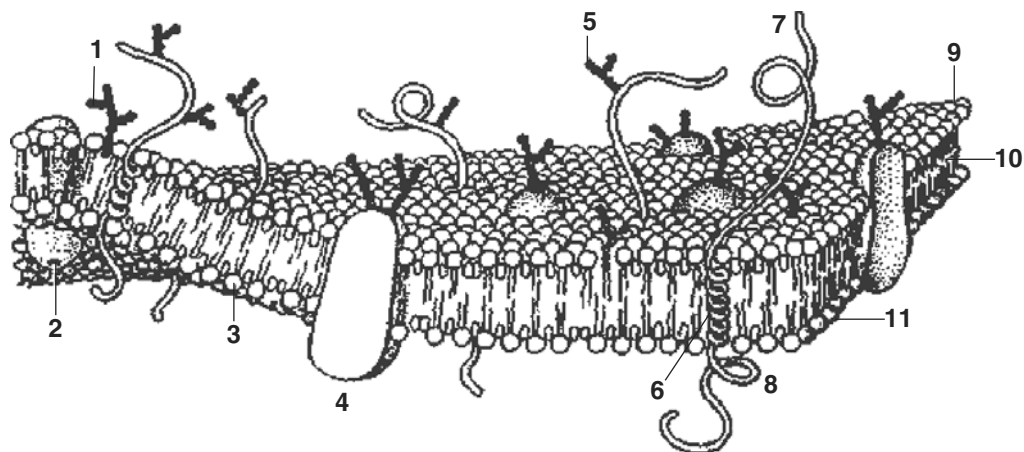


Рис. 2. Мозаичная модель строения клеточной мембраны.

1 — гликолипид; 2 — ионный канал; 3 — фосфолипид; 4 — интегральный белок; 5 — олигосахаридная боковая цепь; 6 — гидрофобный участок α -спирали; 7 — α -спиральная белковая молекула; 8 — холестерин; 9 — наружная поверхность; 10 — липидная сердцевина; 11 — внутренняя поверхность

Одним из главных и наиболее сложных является гематоэнцефалический барьер. Это барьер между кровью и интерстициальной жидкостью мозга, имеющей сравнительно малый объем. Гематоэнцефалический барьер — это система, состоящая из капиллярной стенки, диффузного слоя, представляющего собой упорядоченные молекулы мукополисахаридов и гликопептидов, и клетки и отростки нейроглии, выстилающие стенку снаружи. Через гематоэнцефалический барьер проходят липофильные вещества и не проходят ионизированные соединения. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для лекарственных веществ может увеличиваться при кислородном голодании, травматическом шоке, черепно-мозговых травмах, воспалении мозговых оболочек.

Лекарственное вещество из системного кровотока попадает в интерстициальную жидкость только через стенку капилляров. В артериальном отделе капилляра общее давление превосходит давление интерстициальной жидкости, поэтому здесь происходит выход в ткань воды, электролитов и некоторых растворенных в плазме веществ. В венозном отделе капилляра осмотическое давление ниже, чем в интерстициальной жидкости, поэтому в венозные капилляры переходят электролиты и растворенные вещества, в том числе метаболиты.

Как было сказано выше, основным биологическим барьером являются мембраны, которые играют важную роль в проявлении фармакологического действия, т. к. они определяют возможность проникновения лекарственного вещества к месту действия. Основные способы проникновения веществ через мембраны сводятся к следующим: пассивная диффузия, фильтрация, облегченный транспорт, активный транспорт, пиноцитоз или транцитоз.

Пассивная диффузия происходит по градиенту концентрации. Скорость процесса пропорциональна концентрации вещества снаружи мембраны и зависит от коэффициента распределения вещества в системе октанол / вода. Хотя прямой зависимости между скоростью диффузии и коэффициентом распределения вещества в системе липид / вода нет, все же следует отметить, что липофильные вещества легче проходят через мембраны путем простой диффузии, чем гидрофильные. Путем пассивной диффузии через мембраны легко проходят такие липофильные вещества, как спирты (в частности, этанол), эфир, фторотан, хлороформ, дихлорэтан, ацетон, бензин и многие ядовитые вещества. Здесь следует заметить, что многие органические лекарственные вещества являются слабыми кислотами или основаниями. В биологических жидкостях, в зависимости от pH среды, они могут быть в виде нейтральных или ионизированных соединений. Органические кислоты в кислой среде являются нейтральными или липофильными соединениями, в щелочной среде кислоты ионизированы и являются гидрофильными соединениями. Органические основания в кислой среде образуют соли и являются гидрофильными соединениями, в щелочной среде органические основания являются липофильными, т. к. они нейтральны.

Степень ионизации кислот и оснований определяется величиной константы диссоциации кислоты или основания и значением pH среды биологической жидкости. Эти величины связаны соотношением:

$$pK = pH + \lg \frac{[HA]}{[A]},$$

где: pK — значение показателя константы диссоциации кислоты;
pH — значение pH среды биологической жидкости;
[HA], [A] — значение концентраций недиссоциированной и диссоциированной форм кислоты.

Аналогичная формула позволяет рассчитать содержание ионизированной и неионизированной форм основания.

Очевидно, что из кислой среды желудка будут легко всасываться липофильные вещества (в частности, этанол), а также слабые кислоты (ацетилсалициловая, салициловая кислоты, барбитураты, сульфаниламиды). Основания, которые в кислой среде образуют соли, из желудка не всасываются, поскольку они ионизированы и гидрофильны. В кишечнике среда слабощелочная, поэтому слабые кислоты там ионизированы и плохо всасываются. Слабые основания в кишечнике не ионизированы, поэтому являются липофильными и хорошо всасываются.

Фильтрация происходит через поры и межклеточные контакты. Фильтрация проходит также по градиенту концентрации. Путем фильтрации из капилляров в интерстициальную среду проходят вода и растворенные в ней вещества, за исключением белков и полимерных высокомолекулярных соединений. Размеры пор и межклеточных контактов в различных тканях и органах различны, поэтому путем фильтрации из капилляров может выходить разное количество воды и веществ. Например, в гематоэнцефалическом барьере поры имеют небольшие размеры, поэтому путем фильтрации через этот барьер проходит незначительная доля лекарственных веществ.

Облегченный транспорт осуществляется с помощью специального белка-носителя, способствующего проникновению лекарственного вещества через барьер. Путем облегченного транспорта переносятся вещества, близкие к естественным метаболитам. Примером такого вещества является глюкоза, которая переносится в мышечную ткань с помощью белка-носителя.

Активный транспорт проходит против градиента концентрации. Он осуществляется за счет энергии АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты). Путем активного транспорта переносятся аминокислоты, органические основания и др.

Пиноцитоз является способом переноса белков, пептидов, нуклеиновых кислот. При пиноцитозе в месте контакта вещества с мембраной образуется инвагинация мембраны, затем края инвагинации смыкаются, образуя пузырек внутри клетки, из которого высвобождается в цитоплазму лекарственное вещество. Если такой перенос происходит последовательно через биологический барьер, состоящий из нескольких мембран, его называют **транцитозом**.

Пиноцитоз может быть опосредованным через рецепторный механизм, тогда его называют специфическим или же неспецифическим, если он не связан с рецепторным механизмом.

Кроме указанных видов транспорта существует транспорт через трансмембранные каналы. Это могут быть постоянные каналы, например натрий-калиевый канал, или временно образующиеся. Через трансмембранные каналы проходят ионы натрия, калия, кальция и другие. При этом транспорт может быть как по градиенту концентрации (пассивный транспорт), так и против градиента концентрации с затратой энергии АТФ (активный транспорт).

Таким образом, на проницаемость лекарственных веществ через биологические барьеры оказывают влияние размер молекул и их гидрофильность-липофильность, кислотно-основные свойства, которые определяют возможность ионизации веществ в зависимости от кислотных или основных свойств и рН среды биологической жидкости.

1.3. Взаимосвязь структуры лекарственных веществ и их действие на организм

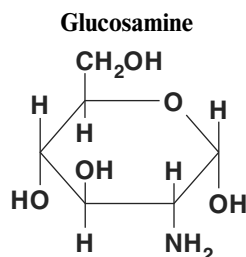
Изучение механизма действия лекарственных веществ на организм человека является довольно сложной задачей. Как было сказано выше, структура и физико-химические свойства вещества определяют его способность проникать через биологические барьеры и достигать органа-мишени. Следует заметить, что на биологическое действие лекарственных веществ влияют пол и возраст человека, масса его тела, физиологическое состояние отдельных органов. Эти факторы, не изменяя основного фармакологического действия, могут в значительной степени повлиять на скорость всасывания, проникновение через биологические барьеры, биотрансформацию, скорость элиминации, в конечном счете оказать влияние на фармакологическую эффективность лекарственного вещества. В целом фармакологический эффект лекарственных веществ определяется их взаимодействием с определенными структурами клетки. В настоящее время наиболее общей теорией объяснения механизма действия лекарственных веществ является рецепторная. Она исходит из того, что фармакологическое действие проявляется в результате взаимодействия вещества со специфическим для него местом на поверхности клетки или с определенной структурой клетки, которое называют рецептором.

Пока невозможно описать химическое строение рецепторов, их локализацию, характер химических связей между рецептором и лекарственным веществом. В общем можно сказать, что рецепторы являются белково-липидными структурами, имеющими активные группы, способные связывать лекарственные вещества. Упрощенно можно представить рецептор как негатив для пространственной структуры лекарственного вещества.

Избирательное действие лекарственных веществ связано с трехмерной белково-липидной структурой рецептора и конформацией фармакофора лекарственного вещества и его электронным распределением. Взаимодействие вещества и рецептора может происходить за счет различных физических и химических сил. Электростатическое взаимодействие между противоположными зарядами вещества и рецептора играет важную роль в первой фазе контакта и ориентации лекарственного вещества по отношению к рецептору. Такое явление возможно за счет кислотных и основных свойств вещества и подобных группировок в белково-липидных частях рецептора. В целом лекарственное вещество образует, как правило, обратимый комплекс за счет ионных, ион-дипольных, диполь-дипольных, ван-дер-ваальсовых, водородных и ковалентных связей.

В фармакологии в основном исходят из представлений о рецепторном типе действия лекарственных веществ. Однако невозможно объяснить действие всех лекарственных веществ лишь рецепторным механизмом. Так, напри-

4.5.1. Глюкозамин



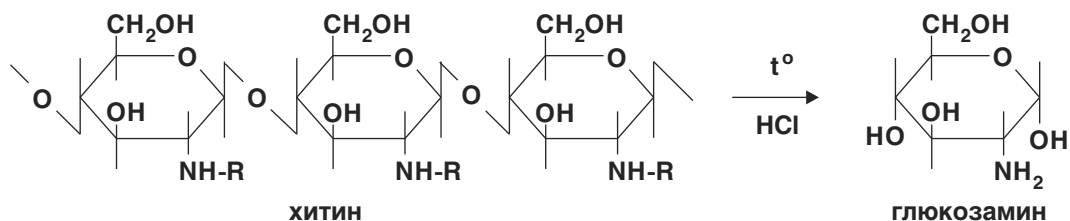
2-амино-2-деокси-β-D-глюкопираноза (и в виде гидрохлорида)

М.м. = 179,17

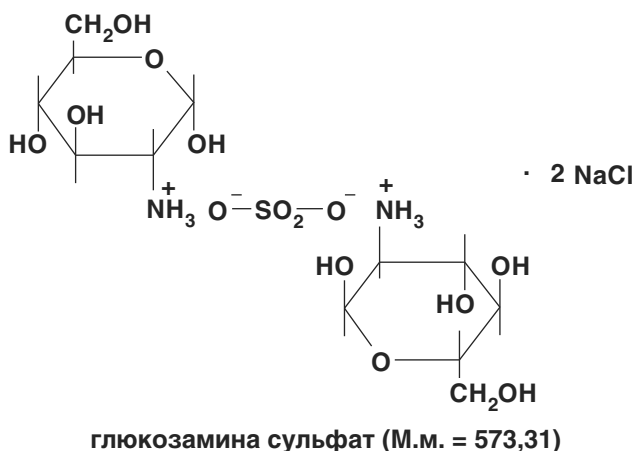
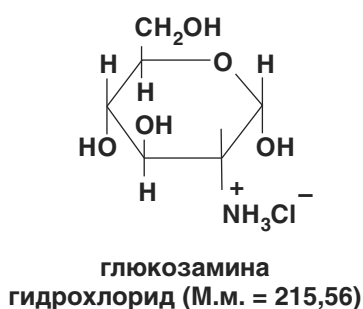
Глюкозамин — это белый кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде, мало растворим в спирте, не растворяется в хлороформе.

Основным источником получения глюкозамина является хитин. Хитин — высокомолекулярный линейный полисахарид, состоит из остатков N-ацетил-β-D-глюкозамина с 1→4 связями между ними. Он широко распространен в природе, являясь опорной стенкой клетки большинства грибов, наружной стенкой оболочки членистоногих. В панцире крабов содержится до 25% хитина.

Глюкозамин получают путем гидролиза хитина с помощью минеральных кислот:



Глюкозамина сульфат
Glucosamine sulfate
Глюкозамина гидрохлорид
Glucosamine hydrochloride



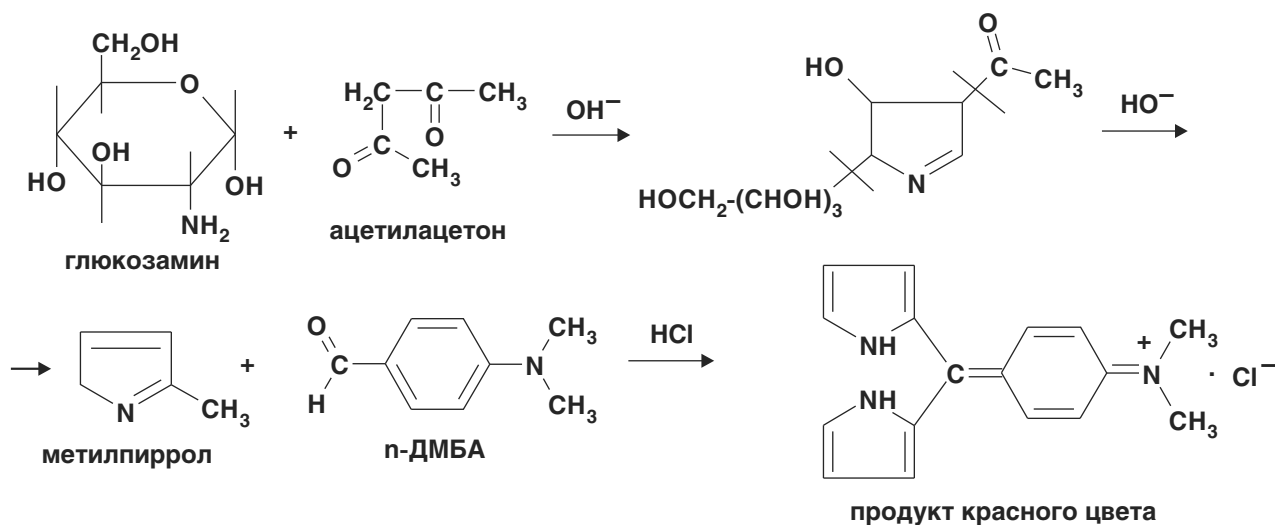
Обе соли глюкозамина представляют собой субстанции, легко растворимые в спирте и нерастворимые в хлороформе.

Подлинность глюкозамина устанавливают с помощью физико-химических и химических методов. ИК-спектр глюкозамина должен совпадать со спектром стандартного образца или со спектром, приведенным в НД. Амино-группу обнаруживают при нагревании 5% раствора глюкозамина с 0,25% раствором нингидрина. В течение 5 минут появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Глюкозамин, как и все восстанавливающие сахара, дает положительную реакцию с реактивом Фелинга.

Для подтверждения подлинности и отличия препаратов проводят реакции на хлорид-ион и сульфат-ион.

Для глюкозамина характерным испытанием является реакция Эльсона-Моргана, предложенная ими в 1930-х годах. Механизм реакции до конца не выяснен. Можно предположить, что в первой стадии реакции глюкозамин взаимодействует с ацетилацетоном в присутствии щелочи с образованием метилпиррола. Во второй стадии метилпиррол реагирует с *n*-диметиламинобензальдегидом в кислой среде с образованием продукта красного цвета:



Глюкозамин при хранении может образовывать гидроксиметилфурфурол, предел содержания которого определяют спектрофотометрическим методом. Поэтому устанавливают предельное значение оптической плотности раствора при длине волны 280 нм.

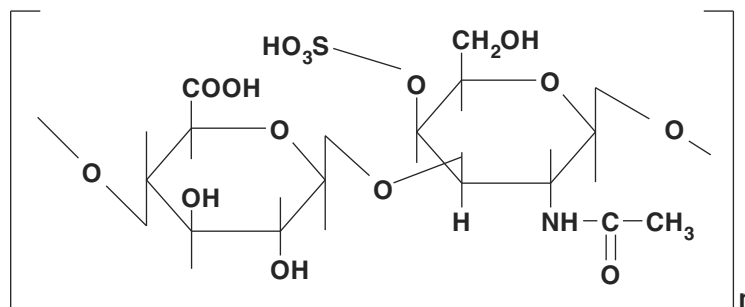
Содержание глюкозамина можно установить *методом Кьельдаля* или путем титрования в неводной среде.

Глюкозамин стимулирует биосинтез氨基糖苷, способствует восстановлению хрящевых поверхностей и уменьшению дегенеративных изменений в суставах, нормализует выработку внутрисуставной жидкости. Применяется при остеопорозе и остеохондрозе в дозах 0,3–0,5 г в течение 30–40 дней.

4.5.2. Хондроитина сульфат

Хондроитина сульфат Chondroitin sulfate

Хондроитина сульфаты — это сульфатированные мукополисахариды, входят в состав соединительной ткани животных (хрящей, сухожилий). Углеводные цепи хондроитина построены из чередующихся остатков β-D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина, сульфатированного в положении 4 (хондроитин-4-сульфат, хондроитин сульфат А):



хондроитин-4-(гидроген-сульфат) (и в виде натриевой соли)
М.м. = 475,38

Получают хондроитина сульфат из хрящей крупного рогатого скота, в том числе из трахеи, методом ферментации. Хондроитина сульфат — белый или почти белый порошок без запаха, гигроскопичен. Он растворяется в воде и не растворяется в спирте и ацетоне.

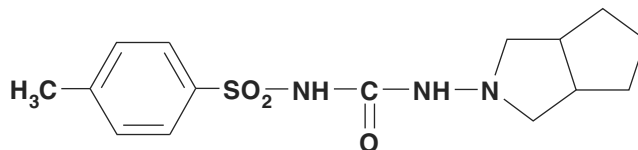
Подлинность хондроитина сульфата устанавливают методом инфракрасной спектроскопии в дисках с калия бромидом.

По свойствам и методам анализа глибенкламид близок к глипизиду.

Применяется как гипогликемическое средство при диабете II типа, в дозах 0,0025–0,01 г.

Выпускается глибенкламид в таблетках по 0,005 г.

Гликлазид
Gliclazide



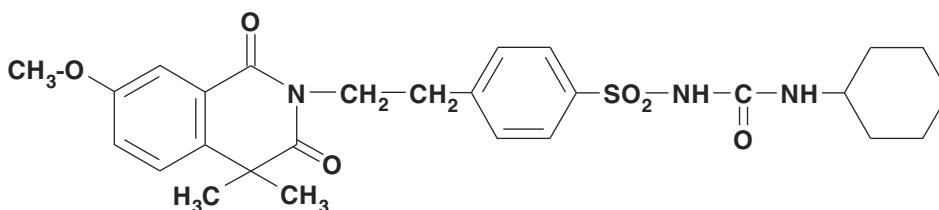
*1-(3-азабицикло[3,3,0]-октил-3)-3-(*n*-толилсульфонил) мочевины*
М.м. = 323,42

По свойствам и методам анализа гликлазид близок к глипизиду.

Применяется как гипогликемическое средство в дозах 0,04–0,08 г.

Выпускается гликлазид в таблетках по 0,04 и 0,08 г.

Гликвидон
Gliquidone



*1-циклогексил-3-[*n*-[2-(3,4-дигидро-7-метокси-4,4-диметил-1,3-диоксо-2(1*H*)-изохинолил)этил] фенил]-сульфонилмочевины*
М.м. = 527,64

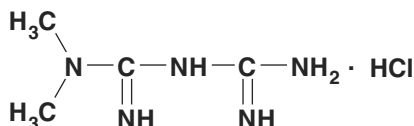
По свойствам и методам анализа гликвидон близок к глипизиду.

Применяется как гипогликемическое средство при диабете II типа, в дозах от 0,015 г с постепенным увеличением до 0,12 г в сутки.

Выпускается гликвидон в таблетках по 0,03 г.

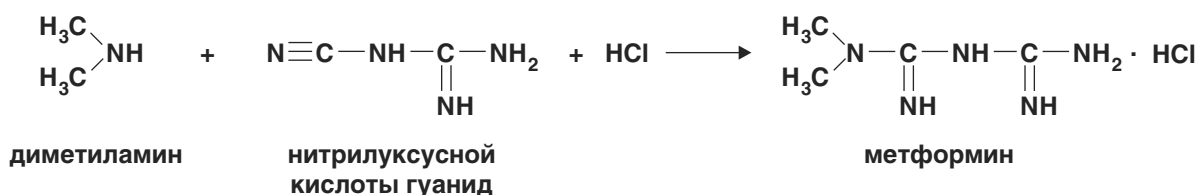
Ранние наблюдения показали, что некоторые производные бигуанидина при пероральном применении также оказывают гипогликемическое действие. Бигуанидин является токсичным веществом, однако его производные оказались пригодными для терапевтической практики. Таким производным оказался метформин.

Метформин
Metformine



**N,N'*-диметилбигуанида гидрохлорид*
М.м. = 165,63

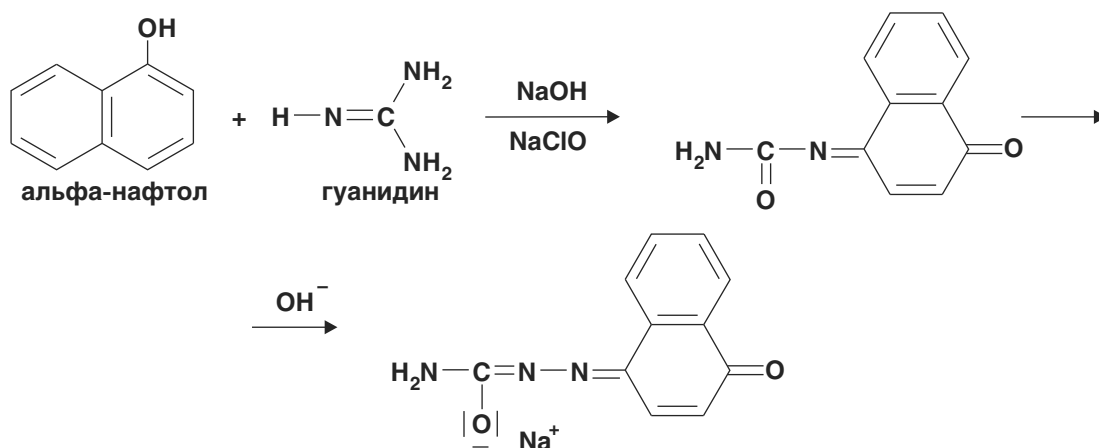
Получают метформин при взаимодействии диметиламина с гуанидом нитрилуксусной кислоты:



Метформин — белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, мало растворим в спирте.

Подлинность метформина устанавливают по реакциям на хлорид-ион, остаток гуанидина, а также по ИК-спектру.

Реакция на остаток гуанидина проводится с растворами натрия гидроксида, гипохлорита натрия и α -нафтола — появляется розовое окрашивание:



ИК-спектр метформина гидрохлорида должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца или спектру, прилагаемому к НД.

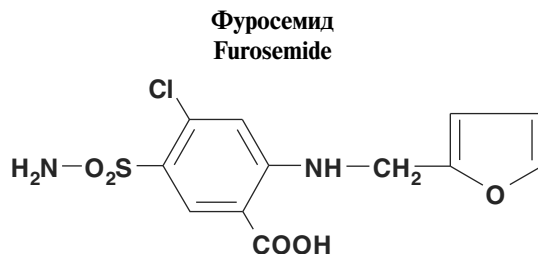
Количественное определение метформина проводят методом титрования 0,1М раствором хлорной кислоты в смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты безводной с потенциометрическим фиксированием конечной точки титрования.

Применяют метформин как гипогликемическое средство в дозах по 0,5–1,0 г.

Выпускается метформин в таблетках по 0,25; 0,5; 0,85 г.

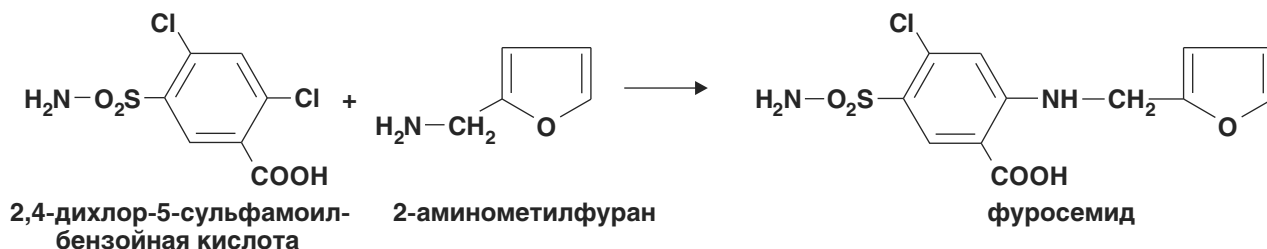
6.15.9.3. Амиды сульфокислот как диуретические средства

В эту группу объединены диуретические средства, отличающиеся друг от друга углеводородным скелетом, но имеющие одинаковую сульфамидную группу. Все они оказывают диуретическое действие, хотя механизм фармакологического действия может быть различным. Здесь будут рассмотрены три примера таких препаратов.

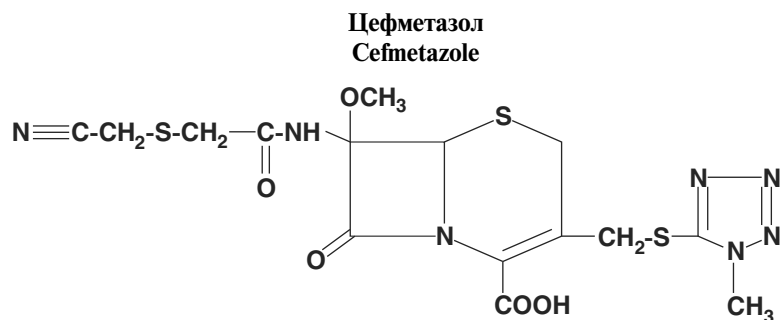


4-хлор-N-2-фурфурилметил-5-сульфамойлантраниловая кислота
М.м. = 330,75

Получают фуросемид из 2,4-дихлор-5-сульфамойлбензойной кислоты при ее конденсации с 2-аминометилфураном:



Фуросемид — белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте, растворим в ацетоне.



(6R,7S)-7-[2-[цианометилтио]ацетамидо]ацетамидо]-7-метокси-3-[[1-метил-1H-тетразол-5-ил]тио]-метил]-8-оксо-5-тиа-1-аза-бицикло[4,2,0]-окт-2-ен-2-карбоновая кислота
М.м. = 471,54

Цефметазол представляет собой белый порошок с желтоватым оттенком, мало растворимый в воде.

Анализ цефметазола проводится так же, как цефокситина.

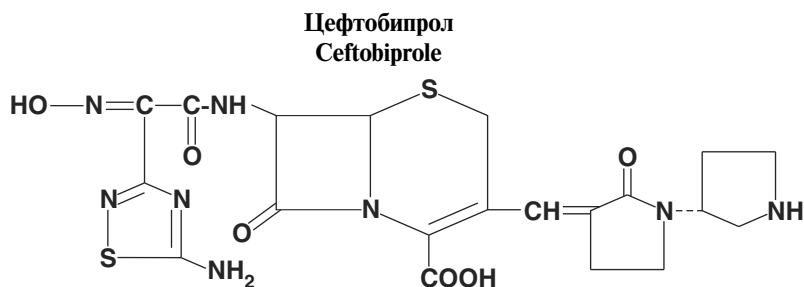
Применяется цефметазол для лечения заболеваний, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями. Он активен в отношении анаэробных бактерий.

Назначают цефметазол при раневых инфекциях, инфекциях половой сферы, дыхательных, мочевыводящих и желчевыводящих путей.

Обычно цефметазол применяют в дозах 1–2 г в день внутривенно или внутримышечно.

8.1.2.5. Цефалоспорины V

В этой группе в настоящее время рассматривается один представитель цефалоспоринов — цефтобипрол, который считают цефалоспорином V поколения.



(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-(гидроксиимино)ацетамид]-8-оксо-3-[(E)[(3'R)]-2-оксо-[1,3'-бипирролин]-3-илден]метил]-5-тиа-1-аза-бицикло[4,2,0]-окт-2-ен карбоновая кислота (в виде медокарила)
М.м. = 681,60

Цефтобипрол называют пролекарством. Биопревращение из пролекарства цефтобипрола медокарила в активное вещество цефтобипрол происходит быстро под влиянием эстераз плазмы. Сам цефтобипрол подвергается минимальному метаболизму, образуя нециклический микробиологически неактивный метаболит.

Цефтобипрол назначается при инфекции дыхательных путей, в том числе при пневмонии, при инфекции мочевых путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, при менингите и др. Преимуществом цефтобипрола является его активность в отношении метициллинрезистентного золотистого стафилококка. Применяется цефтобипрол внутривенно по 0,5 г 3 раза в сутки в виде инфузий в течение 120 минут.

Выпускают цефтобипрол во флаконах по 0,5 г в виде лиофилизированной массы.

Группа цефалоспоринов постоянно расширяется.

В заключение этого раздела необходимо указать на следующее. Появление новых поколений антибиотиков цефалоспоринового ряда позволяло повысить их антимикробную активность, расширить спектр антимикробного действия и повысить их устойчивость к действию β-лактамаз. Если цефалоспорины I теряют активность в отношении β-лактамазпродуцирующих микробов, то в ряду цефалоспоринов II наблюдается большая устойчивость против β-лактамаз. В ряду цефалоспоринов III устойчивость против β-лактамаз значительно выше по сравнению с цефалоспорины II. Цефалоспорины IV устойчивы против многих β-лактамаз. Однако следует также указать, что ни одна группа цефалоспоринов не имеет абсолютной устойчивости против β-лактамаз.

Следует уделить внимание **резистентности** возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть **природной** и **приобретенной**. Природная устойчивость микроорганизмов к антибиотикам характеризуется отсутствием у них мишени действия антибиотика. Природная устойчивость является видовым признаком микроорганизмов.

Приобретенная устойчивость микроорганизмов формируется или приобретением новой генетической информации, или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Биохимические механизмы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам различны.

В механизме устойчивости микроорганизмов к β -лактамам главным фактором является ферментативная инактивация. В настоящее время описано более 200 ферментов, вызывающих деструкцию β -лактамазного цикла и называемых β -лактамазами.

В связи с этим одновременно с получением антибиотиков β -лактамидов возникла проблема получения антибиотиков, более устойчивых к действию β -лактамаз, а также ингибиторов β -лактамаз.

Ингибиторы β -лактамаз условно можно разделить на две группы:

1. Ингибиторы, у которых атом серы в тиазолидиновом цикле замещен на другой гетероатом. Они являются β -лактамидами, однако обладают слабой антибактериальной активностью.
2. Ингибиторы, у которых атом серы замещен на атом углерода (карбопинены) и сами проявляют значительную антимикробную активность.

Указанные ингибиторы реагируют с β -лактамазами как субстраты. Реакции β -лактамидов с ферментами приводят к образованию комплексов и временному блокированию функции ферментов — β -лактамаз. Постепенно происходит гидролиз комплексов и высвобождение фермента. Ингибитор при этом разрушается, а фермент может вступать в реакцию с новым субстратом. Так как ингибиторы являются субстратом для фермента, в зарубежной литературе их называют субстратами-самоубийцами — suicide substrates.

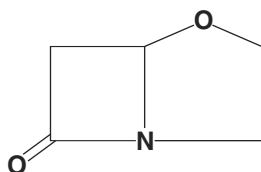
Ингибиторы первой группы часто используют в комбинации с β -лактамидами (пенициллинами).

Ингибиторы второй группы проявляют высокую антибактериальную активность и используются самостоятельно.

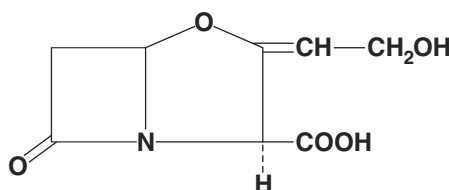
8.1.3. Ингибиторы β -лактамаз и комбинированные препараты

Клавулановая кислота Clavulanic acid

В основе структуры клавулановой кислоты лежит ядро оксапенема:



оксапенем



клавулановая кислота

(2R-5R,Z)-3(2-гидроксиэтилиден)-7-оксо-4-окса-1-азабцикло[3,2,0]гептан-2-карбоновая кислота

Клавулановая кислота проявляет слабые антимикробные свойства, поэтому в качестве индивидуального лекарственного средства не применяется, но проявляет высокую ингибирующую активность в отношении β -лактамаз и поэтому применяется в комбинации с β -лактамидами широкого спектра действия, инактивирующимися под действием β -лактамаз (амоксциллин).

Клавулановая кислота является субстратом для β -лактамаз, связывает их активные центры путем ацилирования. За рубежом (США) выпускается **клавулановой кислоты калиевая соль**.

В нашей стране зарегистрирован комбинированный препарат **амоксиклав**.