

ЛЕКЦИЯ № 13

Введение в изучение органических лекарственных средств.

Зависимость физико-химических свойств и фармакологического действия лекарственных веществ от строения молекул.

Связь между химической структурой органических соединений и биологической активностью была установлена в 1869 г.

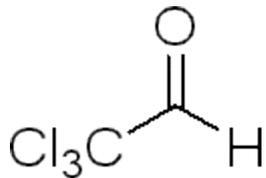
Сведения, накопленные эмпирическим путём, показывают какие изменения происходят при введении в молекулу функциональных групп.

- 1) Ненасыщенные соединения более фармакологически активны, чем насыщенные
 - 2) Введение галогена усиливает фармакологическую активность - хлор и бром производные оказывают наркотическое действие, снижают кровяное давление, имеют выраженное антисептическое действие. Активность и токсичность зависит от числа атомов галогенов.
 - 3) Влияние кислорода зависит от функциональной группы в состав которой он входит: введение в молекулу спиртового гидроксильного повышает фармакологический эффект, причём активность растёт от первичных к третичным спиртам.
- У ароматических соединений введение гидроксильных групп усиливает активность.

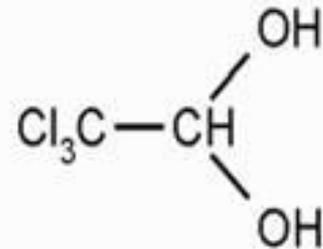
4) Введение альдегидной или кетонной групп усиливает фармакологический эффект, что связано с их высокой реакционной способностью.

а) альдегидная группа придаёт веществам наркотические, антисептические свойства. Введение галогена в молекулу альдегидов повышает наркотическое действие.

б) альдегидная группа усиливает токсичность. Она может быть снижена образованием гидратной формы



Хлораль



Хлоралгидрат

- 5) Карбоксильная группа снижает активность и токсичность, улучшает растворимость, смягчает фармакологическое действие.
- 6) Введение нитрогруппы приводит к усилению влияния на продолговатый мозг.
- 7) Алифатические сложные эфиры азотной кислоты и нитропроизводные оказывают сосудорасширяющее действие.
- 8) Введение аминогруппы повышает токсичность.
- 9) Введение алифатических радикалов, разветвление цепи приводит к изменению действия на организм. Нарастание эффекта происходит при удлинении цепи до 6 углеродных атомов.

- 10) Бензол возбуждает двигательные центры, что приводит к отравлению и смерти.
- а) введение алкильного радикала усиливает действие, с удлинением радикала токсичность возрастает.
 - б) присутствие двух радикалов в о- и п-положении снижает токсичность.
 - в) введение нитрогруппы не снижает токсичность.
 - г) введение галогена усиливает токсичность
 - галогенопроизводные бензола проявляют антисептические свойства
 - д) гидроксильные группы придают антисептические свойства.
 - е) карбоксильные группы снижают токсичность (фенол применяется наружно, бензоат натрия - внутрь)

11) Анилин обладает токсическим действием на ЦНС и сосудистую систему, но проявляет жаропонижающее и анальгезирующее действия.

а) введением фенольного гидроксила, карбоксильной группы, токсичность снижается.

Установлена связь между фармакологической активностью и стереохимией молекулы.

Фармакологический эффект зависит от расположения различных заместителей в пространстве, от замены атома углерода на гетероатом, от удлинения цепи, разветвления.

Оптические изомеры обладают одинаковым химическим составом. Более высокой биологической активностью обладают левовращающиеся изомеры, например адреналин в 17 раз активнее другого изомера, у антибиотиков наоборот.

Лекарственное вещество должно обладать комплексом физических и химических свойств, обеспечивающих распределение вещества в организме. Биологический ответ организма на лекарственное вещество зависит от растворимости.

Растворимость оказывает влияние на проникновение лекарственного вещества из кишечника в кровь, на процессы всасывания, фильтрации, диффузии и т.д. Сродство к воде уменьшается при введении радикалов и функциональных групп в такой последовательности:

Карбоксильная → Гидроксильная → Альдегидная →
Кетогруппа → Аминогруппа → Имидная →
Амидогруппа → Имидогруппа → Метил → Метилен
→ Этил → Пропил → Фенил

Скорость всасывания лекарственного вещества зависит также от рН-среды. Ионы водорода и гидроксила практически не могут проникать в клетку. Препятствием служит их реакционная способность, взаимодействием с концевыми химическими группами, локализованными на поверхности клетки. Изменяя рН-среды можно увеличить или уменьшить число недиссоциированных молекул, тем самым усиливать или ослаблять процесс проникновения в клетку. Молекулярная масса является одним из факторов, влияющих на фармакологическое действие. По мере увеличения молекулярной массы снижается активность и токсичность.

Каждый из рассмотренных факторов не является определяющим в фармакологическом действии лекарств. Они находятся во взаимосвязи между собой и в зависимости от химической структуры.

В каждой группе существует определенная взаимосвязь между химическим строением, свойствами и фармакологическим действием.

Особенности анализа органических веществ.

Методы анализа органических веществ отличаются от неорганических и имеют свои особенности. Органические вещества не являются электролитами, для них не применимы реакции ионного типа (исключение органические кислоты и их соли). У органических веществ реакции идут медленно, образуется много промежуточных продуктов.

В состав молекулы органического вещества могут входить кроме углерода и водорода другие неорганические элементы, часто галогены Cl, F, Br, I. Такие соединения не диссоциируют на ионы. Галоген связан прочной ковалентной связью с углеродом, поэтому для доказательства наличия галогена необходимо провести минерализацию, т.е. перевод в ионное состояние.

Минерализацию проводят различными путями сжигания, окисления, сплавления с щелочными металлами, нагревание с минеральными кислотами и растворами щелочей. В результате минерализации образуются простые неорганические вещества, которые диссоциируют и могут быть обнаружены обычными аналитическими реакциями.

При анализе органических лекарственных веществ большое значение имеет определение констант:

- t пл. для твердых веществ
- t кип. для жидких веществ
- ρ
- показатель преломления
- показатель удельного вращения

Однако определение этих показателей недостаточно. Для достоверности анализа необходимо наряду с определением физических и химических показателей проводить химический анализ.