

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**С.І. Коваленко, О.В. Кривошей, О.Ю. Воскобойнік,  
Г.Г. Берест, А.К. Білий**

# **ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ: хінін та його аналоги за фармакологічною дією**

*Навчально-методичний посібник для студентів вищих медичних закладів  
IV рівня акредитації*

Запоріжжя  
Видавництво ЗДМУ  
2014

УДК  
ББК  
К

*Схвалено Вченою Радою Запорізького державного медичного університету як навчально-методичний посібник для студентів вищих медичних закладів IV рівня акредитації (протокол №10 від 20.05.2014 року)*

**Рецензенти:**

**Лесик Роман Богданович** - професор кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор фармацевтичних наук, професор;

**Новіков Володимир Павлович** - завідувач кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська Політехніка», доктор хімічних наук, професор.

Протималярійні лікарські засоби: хінін та його аналоги за фармакологічною дією: Навч-метод. посібник / С.І. Коваленко, О.В. Кривошей, О.Ю. Воскобойнік, Г.Г. Берест, А.К. Білий. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2014. – 322 с.

ISBN  
ISBN

Навчально-методичний посібник призначений для студентів медико-біологічних, фармацевтичних вищих навчальних закладів, факультетів та може бути рекомендований для лікарів, провізорів-інтернів, магістрантів, аспірантів та викладачів ВНЗ фармацевтичної освіти, слухачів курсів підвищення кваліфікації, провізорів-аналітиків та фахівців, які займаються аналізом лікарських засобів.

© Коваленко С.І., 2014  
© Запорізький державний медичний університет

ISBN

## ЗМІСТ

АБРЕВІАТУРИ ТЕРМІНІВ ТА СИМВОЛИ.....	6
АБРЕВІАТУРИ ІНОЗЕМНИХ ТЕРМІНІВ ТА СИМВОЛИ.....	7
УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ.....	8
ПЕРЕДМОВА.....	9
ВСТУП.....	11
<b>РОЗДІЛ I. АЛКАЛОЇДИ КОРИ ХІННИХ ДЕРЕВ</b>	
1.1. Природа алкалоїдів кори хінних дерев, їх виділення з лікарської рослинної сировини.....	15
1.2. Встановлення будови алкалоїдів групи хініну.....	17
1.3. Стереохімія алкалоїдів групи хініну.....	25
<b>РОЗДІЛ II. ХІНІН ТА ЙОГО ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ</b>	
2.1. Монографії на субстанції та препарати солей хініну.....	29
2.2. Методи одержання та аналіз субстанцій солей хініну.....	31
2.3. Фармакопейний аналіз лікарських препаратів солей хініну.....	52
2.4. Застосування в медичній практиці лікарських препаратів хініну	58
2.5. Деякі закономірності взаємозв'язку «структура-дія» у ряді хініну ..	60
<b>РОЗДІЛ III. АНАЛОГИ ХІНІНУ ЗА ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ ДІЄЮ</b>	
3.1. Класифікація протималярійних препаратів.....	60
3.2. Монографії на протималярійні лікарські субстанції і препарати	63
3.3. Аналіз протималярійних лікарських субстанцій та препаратів	68
Прогуанілу гідрохлорид (Бігумаль) Proguanili hydrochloridum (Bigumalum).....	68
Піриметамін (Хлоридин), Pyrimethaminum (Chloridinum).....	74
Хлорохін, Chloroquine.....	80
Хлорохіну фосфат (Хінгамін) Chloroquini Phosphas (Chingaminum).....	83
Хлорохіну сульфат, Chloroquini sulfas.....	87
Фармакопейний аналіз препаратів хлорохіну.....	88
Застосування препаратів хлорохіну.....	91
Гідроксихлорохіну сульфат (Плаквеніл) Hydroxichloroquine Sulfate (Plaquenil).....	95

Амодіахін, Amodiaquinum.....	98
Амодіахіну гідрохлорид, Amodiaquini hydrochloridum.....	101
Примахіну дифосфат (Примахін) Primaquini diphosphas (Primachinum).....	104
Хіноцид, Chinocidum.....	109
Плазмоцид, Plasmocidum.....	115
Мефлохіну гідрохлорид, Mefloquini hydrochloridum.....	119
Артемізинін, Artemisininum.....	126
Артенімомол, Artenimolum.....	129
Артеметер, Artemetherum.....	131
Артемотил, Artemotilum.....	134
Артесунат, Artesunatum.....	136
Люмефантрин, Lumefantrinum.....	139
Галофантрину гідрохлорид, Halofantrini hydrochloridum.....	142
Атовахон, Atovaquonum.....	146
Доксицикліну хіклат, Doxycyclini hyclas.....	150
<b>РОЗДІЛ IV. Комбіновані протималярійні препарати.....</b>	<b>159</b>
Артеметер/Люмефантрин (Coartem, Riamet, Riamed) Artemether/Lumefantrine (Коартем, Ріамет, Ріамед).....	159
Фансидар, Fansidar (Sulfadoxine/Pyrimethamine).....	161
Метакельфін, Metakelfin (Sulfalene/pyrimethamine).....	162
Маларон, Malarone (Proguanil hydrochloride/Atovaquone).....	163
Саварин, Savarine (Proguanil hydrochloride/Chloroquine phosphate)....	164
Палюдрин/Авлоклор, Paludrine/Avloclor.....	165
ASAQ Winthrop (Artesunate Amodiaquine Winthrop, Coarsucam)...	165
<i>Перспективні відкриття.....</i>	<i>166</i>
<b>Додаток 1. Просторова ізомерія. Енантіомерія. R,S-система.....</b>	<b>168</b>
<b>Додаток 2. Малярія: види (форми), етіологія, життєвий цикл збудника, епідеміологія, патогенез та клінічні прояви, діагностика, лікування, імунітет, профілактика.....</b>	<b>180</b>
<b>Додаток 3. Механізм і характер дії протималярійних препаратів.....</b>	<b>208</b>
<b>Додаток 4. Рослини роду цинхона (Cinchona L.).....</b>	<b>212</b>
<b>Додаток 5. Cortex Cinchonae - хінна кора.....</b>	<b>222</b>
<b>Додаток 6. «Хінного дерева кора» (Монографія, ДФУ, Доп. 4).....</b>	<b>224</b>

Додаток 7. <i>Dichroa febrifuga</i> Lour. - дихроа протигарячкова.....	228
Додаток 8. <i>Artemisia annua</i> - полин однорічний.....	232
Додаток 9. Історія відкриття артемізиніну.....	235
Додаток 10. <i>Anopheles</i> – Анофелес, малярійний комар.....	238
Додаток 11. Схеми мікроскопічної будови різних форм збудників малярії.....	245
Додаток 12. Мазки крові, забарвлені за Гімзе.....	249
Додаток 13. Титульний аркуш «Военно-медицинского журнала», 1829 р.....	253
Додаток 14. Перші сторінки статті проф. П.О.Чаруковського «Серноокислый хинин, рассматриваемый как врачебное средство» («Военно-медицинский журнал», 1829 р.)...	254
Додаток 15. Титульний аркуш 1-го з п'яти томів підручника Ф.Гізе «Всеобщая химия для учащихся и учащихся», Харків, 1813-1817рр.....	255
Додаток 16. Загальноалкалоїдні осаджувальні реактиви.....	256
Додаток 17. ІЧ-спектри лікарських субстанцій з протималярійною активністю (ІР, 2006): <i>Amodiaquine hydrochloride</i> , <i>Artemisinin</i> , <i>Artemether</i> , <i>Artemotil</i> , <i>Arteminol</i> , <i>Artesunate</i> ...	258
Додаток 18. ІЧ-спектри лікарських субстанцій з протималярійною активністю (ВР, 2009): <i>Pyrimethamine</i> , <i>Proguanil Hydrochloride</i> , <i>Chloroquine</i> .....	261
Додаток 19. Приклад хімічного аналізу лікарської форми, що містить сіль хініну, в умовах аптеки.....	263
ТЛУМАЧНИЙ СЛОВНИК МЕДИЧНИХ І ХІМІЧНИХ ТЕРМІНІВ.....	265
Ситуаційні завдання.....	290
Тестові завдання.....	291
Коди правильних відповідей до тестових завдань.....	310
Показчик міжнародних непатентованих назв та латинських назв лікарських субстанцій.....	311
Показчик міжнародних непатентованих назв та основних синонімів лікарських субстанцій на українській мові.....	312
Показчик комбінованих протималярійних препаратів.....	313
ЛІТЕРАТУРА.....	314

## АБРЕВІАТУРИ ТЕРМІНІВ ТА СИМВОЛИ

А	абсорбція, оптична густина
АКТ	артемізинін-комбінована терапія, артемізинін-комбіновані терапевтичні засоби
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
ВООЗ, WHO	Всесвітня організація охорони здоров'я, World Health Organization
ГРВІ	гостра респіраторна вірусна інфекція
ГРХ	газо-рідинна хроматографія
ГХ	газова хроматографія
ГФ X	Государственная Фармакопея ССРСР, 1968 г., 10 изд.
ДФУ	Державна Фармакопея України
ЕКГ	електрокардіограма
ІФА	імуноферментний аналіз
ІЧ	інфрачервоне (випромінювання)
КТТ	кінцева точка титрування
ЛЗ	лікарський засіб
ЛРС	лікарська рослинна сировина
МФ, IP	Міжнародна Фармакопея, The International Pharmacopoeia, 2006
% м/м (% w/w, англ.)	масовий відсоток (масова частка у відсотках)
МНН	міжнародна непатентована назва
МО	міжнародні одиниці
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
ОД	одиниця дії
ООН	Організація об'єднаних націй
ПРООН	Програма розвитку ООН
РІФ	реакція імунофлюоресценції
РФ	Російська Федерація
РХ	рідинна хроматографія
ТШХ	тонкошарова хроматографія
УФ	ультрафіолетове (випромінювання)
ФС	фармакопейна стаття
ФСЗ	фармакопейний стандартний зразок
ЦНС	центральна нервова система
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
ЮНІСЕФ, UNICEF	Дитячий фонд ООН, United Nations Children's Fund

### АБРЕВІАТУРИ ІНОЗЕМНИХ ТЕРМІНІВ ТА СИМВОЛИ

BP-2009	The British Pharmacopoeia, 2009
BP-2012	The British Pharmacopoeia, 2012
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, USA
$C_{\max}$	період досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові
EP	The European Pharmacopoeia of the 7th edition
FDA	Food and Drug Administration, US FDA
$f_{\text{ек}}$	фактор еквівалентності
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry, Міжнародна спілка теоретичної і прикладної хімії
IP, МФ	The International Pharmacopoeia, 2006; Міжнародна Фармакопея
$\lambda$	довжина хвилі
$M_{\text{ек}}$	молярна маса еквівалента
M.M.	молярна маса
$M_r$	відносна молекулярна маса
ppm	одна частина на мільйон частин
RBM Partnership	the Roll Back Malaria Partnership
$T_{1/2}$	період напіввиведення препарату з організму
UNICEF, ЮНІСЕФ	United Nations Children's Fund, Дитячий фонд ООН
USP-2007	The United States Pharmacopoeia 30 - National Formulary 25 (USP 30-NF 25), 2007
USP-2012	The United States Pharmacopoeia 35 - National Formulary 30 (USP 35-NF 30), 2012
WHO, ВООЗ	World Health Organization, Всесвітня організація охорони здоров'я
$[\alpha]_D^{20}$	питоме оптичне обертання
$DL_0$	доза максимально переносима
$DE_{50}$	доза середня ефективна
$DL_{50}$	доза середня смертельна
$t_{\text{пл}}$	температура плавлення

## УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

англ.	англійський
відн. од.	відносні одиниці
год	година
грец.	грецький
давньогрец.	давньогрецький
див.	дивись
ім.	імені
ін.	інший
ісп.	іспанський
італ.	італійський
лат.	латинський
міжнар.	міжнародний
міс.	місяць
мкм	мікрометр
млн.	мільйон
млрд.	мільярд
мм	міліметр
мм рт.ст.	міліметр ртутного стовпа
надл.	надлишок
напр.	наприклад
нім.	німецький
нм	нанометр
п.	пункт
пізньолат.	пізньолатинський
пн. ш.	північна широта
р., рр.	рік, роки
р-н	розчин
род. відм.	родовий відмінок
рос.	російський
син.	синонім
см	сантиметр
співроб.	співробітники
ст.	століття, стаття (фармакопейна)
стор.	сторінка
табл.	таблетка, пігулка
тис.	тисяча
фр.	французський
хв	хвилина



## ПЕРЕДМОВА

Малярія – одна з найпоширеніших і небезпечніших хвороб на планеті. В наш час це захворювання виявляється більше ніж в 100 країнах світу. В першу чергу від неї страждає населення Африки, де переважає найбільш важка форма малярії – тропічна. Проте хворіють на малярію також в країнах Азії, Латинської Америки, Близького Сходу, в деяких частинах Європи.

Захворюваність безпосередньо залежить від розмірів популяції комарів роду *Anopheles*, що є переносниками малярійного плазмодія, і кількості хворих, які є резервуаром інфекції. В країнах за межами природного ареалу (в тому числі в Україні, Росії) малярію виявляють у зв'язку з розвитком індустрії туризму.

Малярія є однією з глобальних проблем для охорони здоров'я, що підтверджують наступні дані ВООЗ:

- В районах, небезпечних на малярію, мешкає 2,4 млрд. людей, тобто 40% населення світу.
- В цілому, малярію виявляють в регіонах від 45° північної до 40° південної широти, частіше в тропіках і субтропіках.
- Щороку в світі захворюють на малярію від 300 до 500 млн. людей.
- Щороку вмирає від малярії від 1,5 до 3 млн. людей (в 15 разів більше, ніж від СНІДу).
- 85-90% випадків захворювання реєструється в Африці. Із решти країн 70% випадків припадає на Індію, Бразилію, Шрі-Ланку, В'єтнам, Колумбію та Соломонові острови.
- За останнє десятиліття з третього місця за числом смертних випадків на рік (після пневмонії та туберкульозу) малярія вийшла на перше серед інфекційних захворювань.
- Малярія є провідною причиною смертності дітей у віці до п'яти років. В першу чергу це стосується країн, що розвиваються, в яких від малярії кожна хвилину вмирає одна дитина.
- Щороку близько 30 тис. відвідувачів небезпечних районів захворюють на малярію, 1% з них вмирає.
- Витрати на дослідження малярії у світі становлять 58 млн. доларів США, або близько 0,02% всіх витрат на дослідження з медицини.

Щороку 25 квітня відмічається Всесвітній день боротьби проти малярії (World Malaria Day), який було затверджено ВООЗ на її 60-й сесії у травні 2007 року. Це день визнання глобальних зусиль стосовно забезпечення ефективної боротьби проти малярії.

У 1998 році за ініціативою ВООЗ, ЮНІСЕФ, ПРООН та Всесвітнього банку для боротьби з малярією була створена глобальна коаліція «Звернення назад малярії» (англ. «the Roll Back Malaria Partnership», RBM Partnership), яка об'єднала уряди, міжнародні установи, донорів, дослідницькі центри, корпорації, філантропічні кола, різноманітні громадські організації та приватних осіб, які не залишаються осторонь цієї серйозної проблеми. Завдяки їх зусиллям врятовано життя більше мільйона людей.

Останніми роками в глобальній боротьбі з малярією основний наголос робиться не на ліквідації інфекції, а на протистоянні їй, адже малярії можна запобігти і її можна вилікувати. Проте поява резистентних до терапії штамів малярійних плазмодіїв ускладнює ситуацію і приводе до необхідності постійних пошуків нових протималярійних лікарських препаратів. Продовжується робота над створенням вакцини проти малярії. Вчені зосереджують зусилля на пошуку засобів і стратегій, які, зрештою, дозволять назавжди ліквідувати малярію.

Метою створення навчально-методичного посібника є намагання узагальнити та систематизувати накопичену інформацію щодо основних сучасних протималярійних лікарських препаратів.

При створенні посібника автори спиралися на матеріали Міжнародної, Державної Української, Європейської, Британської, Американської фармакопей, а також використовували інформацію з різноманітних вітчизняних та закордонних літературних джерел.

У посібнику наведено структурні та молекулярні (брутто-) формули; міжнародні непатентовані і хімічні назви протималярійних лікарських субстанцій, торгові назви їхніх препаратів; можливі методи одержання; органолептичні властивості; розчинність; фармакопейні і нефармакопейні реакції ідентифікації та методи кількісного визначення; визначення доброякісності; умови зберігання лікарських субстанцій та їхніх препаратів; а також застосування (механізм дії, схеми лікування малярії), можливі побічні ефекти та відомі протипоказання. Також в посібнику наведена інформація щодо класифікації, етіології, епідеміології, патогенезу самого захворювання малярії; наведено ботанічну характеристику рослин, які містять речовини з протималярійною активністю (цинхона, дихроа протигарячкова, полин однорічний) та наведено відомості щодо вектора малярії – комара роду *Anopheles*.

В цілому в навчально-методичному посібнику наведено інформацію щодо 25 субстанцій та 47 протималярійних препаратів. Посібник містить 63 рисунка, 37 схем, 27 таблиць, 19 додатків, тлумачний словник із короткими поясненнями понад 200 медичних і хімічних термінів.

Навчально-методичний посібник створено для студентів медико-біологічних та фармацевтичних вищих навчальних закладів і фармацевтичних факультетів медичних вищих навчальних закладів, лікарів, провізорів-інтернів, магістрантів, аспірантів та викладачів ВНЗ фармацевтичної освіти, слухачів курсів підвищення кваліфікації, провізорів-аналітиків та фахівців, які займаються аналізом лікарських засобів, а також для широкого кола читачів, які цікавляться проблемою профілактики, лікування малярії.

Автори будуть вдячні читачам за будь-які зауваження та корисні поради щодо змісту та оформлення посібника. Пропозиції та зауваження можна надсилати на E-mail: [Kovalenkosergiy@gmail.com](mailto:Kovalenkosergiy@gmail.com)

## ВСТУП

Хінолінові алкалоїди виділено з рослин 14 родин, а також деяких мікроорганізмів та тварин. Найбільше їх міститься в рослинах родин Рутові (Rutaceae), Маренові (Rubiaceae), Паралистові (Zygophyllaceae) та Складноцвіті, або Айстрові (Compositae, seu Asteraceae).

**Хінолінові алкалоїди (група триптофану)** містять в молекулі скелет хіноліну або його похідних. Група налічує понад 300 представників, що розділяють на підгрупи:

- простий хінолін (алкіл- та арилхінолін, 2- та 4-хінолони, їхні алкіл- та алкенілпохідні);
- гемітерпенові та терпеноїдні трициклічні похідні;
- фуранохіноліни;
- димерні сполуки, що крім хіноліну іноді містять залишки β-карболіну, хінуклідину (наприклад, хінін) та ін. Часто їх виділяють в окремі групи алкалоїдів, специфічних для певних родів рослин, наприклад, алкалоїди хінного дерева.

**Хінін** є найважливішим серед хінних алкалоїдів, що є специфічними для видів хінного дерева (*Cinchona*, seu *China*) та реміджії (*Remija*), родина Маренові - Rubiaceae. Хінін одержують з кори хінного дерева — *Cortex Cinchonae*, seu *Cortex Chinae*. Сировиною є кора різних видів та гібридів дикорослих та культивованих хінних дерев: *Cinchona succirubra*, *C. Ledgeriana*, *C. officinalis*, *C. pubescens*, *C. calisaya* (Додатки 4-6). Лікувальні протималярійні властивості відвару хінної кори виявлені індіанцями. Цією індіанською «червоною водою» у 1638 р. булавилікувана від малярії дружина віце-короля Перу Ана-дел Чин-чон (на її честь дерево названо *Cinchona*). Справжнім відкриттям стало те, що хінна кора виявилася джерелом прекрасних ліків від малярії (або джунглевої, болотяної лихоманки) - хвороби, що забиравала мільйонами життя людей та є одним з найбільш поширених у світі до ХХ ст. захворювань. Разом з чумою та холерою малярія довгий час вважалася невиліковною хворобою.

У XVII ст. в Європі кора хінного дерева коштувала дорожче за золото, адже кращого протималярійного засобу на той час не було. Кору почали вивозити з Перу. Дерева по-хижацьки вирубували, і вже в середині XIX ст. виникла небезпека знищення дерев, оскільки попит на кору почав перевищувати її заготівлю. Виникла необхідність введення дерева в культуру, але на його батьківщині не знайшлося заповзятливих організаторів, а уряд Перу не хотів позбавлятися монополії на продаж хінної кори і не давав посівного матеріалу в інші країни. Проте у 1852 р. фр. ботаніку Уедделлу (*Hugh Algernon Weddell*), а пізніше і одному англ. купцю Леджеру (*Charles Ledger*) вдалося дістати насіння цинхони, та на о.Ява була почата культивування хінного дерева. Знадобилася багаторічна праця для освоєння цієї культури в Азії та підвищення алкалоїдності дерев шляхом селекції. На сьогодні плантації є в Південній Америці (Колумбія, Еквадор, Перу, Болівія), в різних районах Південно-Східної Азії, в Індії, Шрі-Ланці та в Африці.

У корі стовбурів, гілок та коріння хінного дерева міститься до 30 алкалоїдів. Їх число та відсотковий вміст окремих алкалоїдів коливаються в широких межах в залежності не тільки від виду, але і від віку та умов зростання рослин. Найважливішими алкалоїдами хінного дерева є: (-)-ізомери – хінін, цинхонідин, гідрохінін, гідроцинхонідин, хімінал, хітенін, етилхітенін, купреїн; (+)-ізомери – хінідин, цинхонін, гідрохінідин, гідроцинхонін, хінідинал, хітенідин, етилхітенідин та ін. Необхідно відзначити, що з вищезазначених лівообертальних ізомерів тільки купреїн не має правообертального антиподу. Цинхонідин та цинхонін є диметоксипохідними хініну та хінідину. Вміст суми алкалоїдів в сировині становить більше ніж 6,5%, з яких  $\frac{1}{3}$  або  $\frac{2}{3}$  складають хінолінові алкалоїди. Вони накопичуються в паренхімі кори, де зв'язані з хінною та цинхотаніновою кислотами. Вміст хінної кислоти досягає 5-8%. Антрахінони, що характерні для родини Rubiaceae, представлені в корі рослин тетрагідроксіантрахінонами.

*Біогенез хінних алкалоїдів* ще не повністю розкрито. Є припущення, що вони утворюються з триптофану та монотерпену. В результаті своєрідної циклізації формуються два з'єднаних між собою кільця – хіноліну та хінуклідину. Своєрідність структури хінуклідинового кільця створює труднощі його синтезу, тому синтез хінних алкалоїдів є економічно недоцільним.

Хінін з хінної кори вперше був виділений у 1813 р. професором Харківського університету Ф.І. Гізе, але його робота не була відома в Європі. У 1820 р. хінін був відкритий повторно фр. вченими-фармацевтами Пеллет'є (Пельт'є) та Каванту (Кавенту).

### ***Історична довідка***

**Гізе Йоган-Емануїл-Фердинанд Іванович** (1781-1821рр.) - засновник наукової школи фармацевтів Харкова, першовідкривач хініну.

Народився у с. Шамбург поблизу Кюстрина (Німеччина). Вивчав хімію в Берліні та Відні, працював помічником завідувача Імператорської придворної аптеки у Відні. В Ерфурті отримав ступінь доктора філософії. У 1803 р. молодий вчений, фармацевт був запрошений за рекомендацією Й.В.Гете до царської Росії та обраний ад'юнкт-професором Харківського імператорського університету. Майже одночасно з Гізе і також за рекомендацією почесного члена Харківського університету, всесвітньовідомого поета і першого міністра при дворі герцога веймарського Й.В.Гете, до Харкова з Німеччини приїхав І.А.Шнауберт, якого обрали професором хімії. Крім того, ще одним ад'юнкт-професором було обрано М.І.Крюгера, який приїхав з Санкт-Петербурга за рекомендацією академіка Т.Є.Ловіца. З цих трьох вчених саме Ф.І.Гізе зробив найбільший внесок в розвиток хімії та Харківського університету.

У 1804 р. Ф.І.Гізе організував у Харківському університеті хімічну лабораторію. У 1805 р. його було обрано екстраординарним, а в 1811 р. - ординарним професором хімії та фармацевтики Харківського університету. У 1812 та 1814 роках Ф.І.Гізе виконував обов'язки декана Харківського університету. У 1812 р. в університеті організували фармацевтичну лабораторію.

Оскільки медичний факультет почав своє існування у 1809-10 навчальному році, Ф.І.Гізе можна вважати першим професором фармації Харківського університету. Якщо ж взяти до уваги, що в ті часи Харківський університет на Півдні Росії (сучасна Україна) був чи не єдиним джерелом науки, то без перебільшень можна зазначити, що саме Ф.І.Гізе можна вважати першим професором-хіміком в Україні.

**У 1813 р. Ф.І.Гізе відкрив алкалоїд хінін.** Проте це відкриття харківського вченого не відразу помітили. Тому пріоритет відкриття алкалоїду хініну став належати фр. фармацевтам Пеллентье та Кавенту, які у 1820 р. виділили кристалічну речовину і назвали її хініном. Це було початком епохи хіміотерапії в медицині. У 1816 р. на відкриття професора Ф.І.Гізе звернув увагу дрезденський професор Фіцинус. Проте, лише у 1829 р. професор Санкт-Петербурзької медико-хірургічної академії П.О.Чаруковський (він же редактор «Военно-медицинского журнала») переконливо довів безперечний пріоритет Ф.І.Гізе у відкритті алкалоїду хініну.

П.О.Чаруковський у своїй статті «Сернокислый хинин, рассматриваемый как врачебное средство» («Военно-медицинский журнал», 1829 р., №1, ч. 13, с. 64; Додатки 13, 14) посилався на відповідну статтю датованого 1817 роком 5-го тому праці Ф.І.Гізе «Всеобщая химия для учащихся и учащих» (Додаток 15), в якій Гізе надав детальний опис способу виділення діючої речовини хінної кори в «хрусталах» (в кристалах). Пеллентье та Кавенту, як вже було вище зазначено, виділили хінін з кори хінного дерева і повідомили світ про це відкриття у 1820 р.

Ф.І.Гізе був фармацевтом за освітою та видатним вченим за широтою підготовки з фармації та хімії. Він викладав фармацевтичну хімію латинською мовою за власними науковими роботами, підкріплюючи теорію хімічними дослідами в лабораторії. Був талановитим лектором: його лекції користувалися великою популярністю серед студентів. Видав книгу „Руководство по фармации”.

Пропрацювавши 10 років у Харківському університеті, Ф.І.Гізе у 1814 р. перейшов ординарним професором хімії в Дерптський (Тартуський) університет (Естонія). Пізніше професора Ф.І.Гізе обирали не лише деканом, а й ректором Дерптського університету.

Залишаючи Харків, Фердинанд Іванович підготував собі заміну з місцевих кадрів. Місцевий уродженець Іван Іванович Сухомлінов (1792 – 1836 рр.) починав у Гізе в 1811 р. студентом, працював на кафедрі лаборантом. Їдучи в Дерпт, професор «вибив» у міністра графа О.Розумовського не тільки дозвіл взяти лаборанта з собою «для усвершенствования в химии», але й 800 карбованців щорічного утримання для І.І.Сухомлінова. Учень професора Гізе І.І.Сухомлінов у 1816 році захистив у Дерпті дисертацію та в цьому ж році почав викладати у Харківському університеті хімію та мінералогію (останньою, до речі, дуже захоплювався Гете, в його приватній колекції налічувалося майже 20 тис. мінералів). І.І.Сухомлінов став першим рос. професором Харківського університету. До нього хімію в університеті не викладали рос. мовою (наприклад, обраний Вченою Радою ординарним професором хімії Т.Гротгус відмовлявся читати лекції рос. мовою та вимагав права читати лекції з предмету на нім., фр. або італ. мові). У 1817 р. І.І.Сухомлінов став доктором хімії, пізніше очолював кафедру та навіть обирався ректором Харківського університету.

Професор Ф.І. Гізе залишив майже 50 наукових робіт, в яких висвітлено дослідження рослинних лікарських речовин, мінеральних вод України, метеоритів, глини, кам'яного вугілля, залізної руди, торфу, вапняку, сірчаного колчедану, глауберової солі тощо. Цікаво відмітити те, що в ті часи в своїх аналітичних роботах вчені ще не використовували хімічні формули.

Дослідження вченого Ф.І.Гізе цінували сучасники. Його праці одержали визнання далеко за межами Харкова. Так, за технічний твір «О выгоднейшем способе добывать и очищать селитру, основанном на химических началах» (Харків, 1811 р.) цар Олександр І нагородив автора діамантовим перснем.

Основною працею життя вченого є його п'ятитомник „Всеобщая химия для учащихся и учащих», написаний ним нім. мовою ще у Харкові (Додаток 15). Переклад на рос. мову зробив український колега Гізе фізик В.Комлішинський. Ця праця свого часу була настільки вагома та затребувана, що на її видання (протягом 1813-1817 років) були асигновані кошти від міністерства народної освіти. На думку деяких авторитетних сучасників ця праця містила в собі все істотне, що було відомо в хімії на початку ХІХ ст. Без перебільшень, «Всеобщая химия» свого часу була зразковим посібником з хімії. Єдиний твір, з

яким її можна було порівняти - це праця Берцеліуса, що вийшла 10 роками потому. Цікавим є те, що, починаючи роботу над своїм курсом, Ф.І.Гізе планував вмістити його в чотири томи. Однак на початку XIX ст. хімія і природознавство збагатилися багатьма науковими відкриттями і технічними проривами у використанні електрики, теплоти, світла, зокрема, як раз в той час почався бурхливий розвиток хімії рослинних алкалоїдів. Всі ці відкриття і прориви Гізе не лише описав на сторінках «Всеобщей химии», а й проілюстрував відповідними дослідами. В результаті замість чотирьох запланованих томів було написано п'ять, причому обсяг кожного тому становив як мінімум 500 сторінок.

Молодий професор Гізе був членом-кореспондентом Санкт-Петербурзької Академії наук (з 1809 р.), членом Московського товариства випробувачів природи, Віленського товариства лікарів та ін.

**Французькі вчені-фармацевти П'єр Жозеф Пеллет'є (Пельт'є, 22.03.1788 р.) та Жозеф Б'єнеме Каванту (Кавенту, 22.06.1795 р.)** щільно співпрацювали з 1817 р. протягом 25 років. Вони були піонерами у використанні легких розчинників для виділення активних речовин з рослин. Обидва фармацевти концентрували увагу на вивченні алкалоїдів рослин.

Вчені першими у 1817 р. виділили зелений пігмент з листя рослин, який вони назвали хлорофілом. У 1818 р. виділили стрихнін - головний алкалоїд блювотних горішків (з насіння блювотного горіха, *Strychnos nux vomica*). У 1819 р. ними були відкриті алкалоїди бруцин, колхіцин і вератрин.



Рис. 1. Марка, випущена з нагоди 150-річчя відкриття хініну Пеллет'є та Кавенту.

Для боротьби з малярією дослідники Пеллет'є та Кавенту відкрили власний завод по виробництву хініну в Neuilly, де оброблялася сировина, що надходила з Південної Америки. Вчені опублікували відомості про новий алкалоїд, щоб хінін набув якомога більшого поширення. У 1826 р. на заводі в Neuilly з 1,5 т хінної кори було одержано близько 45 кг хініну, а у 1939 р. всесвітнє споживання хініну склало 600 т. Пізніше ними було одержано більше двох десятків речовин з кори хінного дерева і рослин роду Реміджія (*Remijia*) родини Маренові (*Rubiaceae*). У 1821 р. вони, можливо першими, виділили кофеїн. У 1826 р. Пельт'є та Каванту одержали з рослини болиголов (*Conium maculatum* L.) алкалоїд коніїн.

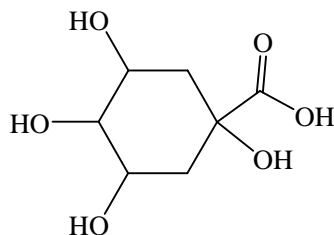
Пельт'є був професором «Ecole de pharmacie» («Эколь де Фармасі» фармацевтичне училище в Парижі) у 1825—1840 рр., а в 1832 р. став одним з його директорів. У 1840 р. його вибрали у Французьку Академію наук. На честь Пельт'є названий алкалоїд піридинової групи - пельт'єрин, а також рід рослин Пеллет'єра (*Pelletiera*) A.St.-Nil. родини Первоцвіті (*Primulaceae*).

У рідному місті Кавенту в 1879 р. одну з вулиць назвали його ім'ям. Кратер на місяці діаметром 3 км., завглибшки 0,4 км. (координати 29.8°N, 29.4°W) називається «Caventou» на честь Жозефа Кавенту.

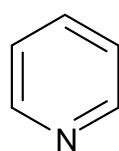
## РОЗДІЛ І. АЛКАЛОЇДИ КОРИ ХІННИХ ДЕРЕВ

### 1.1. Природа алкалоїдів кори хінних дерев, їх виділення з лікарської рослинної сировини.

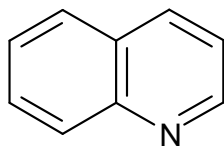
Як уже відмічалось вище, найважливішими алкалоїдами хінного дерева є: (-)-ізомери – хінін, цинхонідин, гідрохінін, гідроцинхонідин, хімінал, хітенін, етилхітенін, купреїн; (+)-ізомери – хінідин, цинхонін, гідрохінідин, гідроцинхонін, хінідинал, хітенідин, етилхітенідин та ін. Необхідно відзначити, що всі вищезазначені алкалоїди існують в хінній корі у вигляді солей з хінною кислотою (1,3,4,5-тетрагідроксициклогексан-1-карбонова кислота).



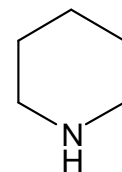
Гетероциклічна система, що входить до складу алкалоїдів хінного дерева, складається з хінолінового ядра\*, зв'язаного через метиленовий місток з хінуклідиним ядром\*, який має вінільну групу. Така гетероциклічна система називається *цинхонаном* (рис. 2). *Хінін* є похідним цинхонану і містить метоксильну групу в положенні 6' хінолінового циклу (рис. 2). Таким чином, алкалоїди хінної кори можна також розглядати як похідні *цинхонану* (хінолін-4'-іл)-(3-вініл-1-азабіцикло[2.2.2]окт-8-іл)метану).



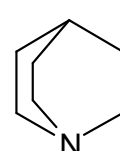
піридин



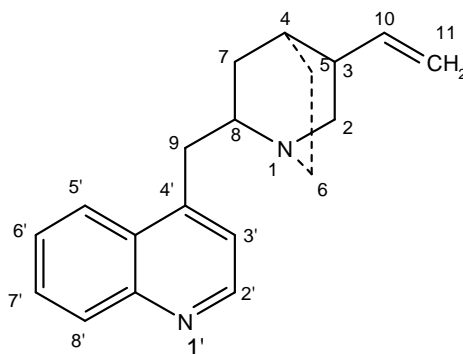
хінолін



піперидин



хінуклідин



цинхонан

Рис. 2. Принципова будова хіноліну, хінуклідину та цинхонану

\**Хінолін* (бензопіридин, бензо[b]піридин) - біциклічна ароматична гетероциклічна система, що складається з конденсованих бензену та піридину (рис. 2).

\**Хінуклідин* (піперидино[1, 2, 3, 4 : 1', 2', 3', 4']піперидиновий цикл) – біциклічна гетероциклічна система, що складається з двох конденсованих піперидинових кілець з чотирма спільними атомами, один з яких Нітроген (рис. 2).

Для виділення алкалоїдів подрібнену кору хінного дерева (*Cortex Cinchonae, seu Cortex Chinae*) обробляють вапном (кальцій гідроксидом) та натрій гідроксидом; виділені при цьому основи алкалоїдів розчиняють у бензені, толуені, гасі або іншому органічному розчиннику. З цих розчинників алкалоїди екстрагують сульфатною кислотою розведеною. При цьому осаджується важко розчинний у воді хініну сульфат, який відфільтровують, очищують кристалізацією та висушують. Решту алкалоїдів розділяють за допомогою методу іонообмінної хроматографії. Крім того, виділити алкалоїди хінного дерева з маточного розчину можна за наступною схемою:

1.) до маточного розчину додати розчин калій-натрій тартрату (сегнетової солі) - випаде в осад цинхонідин тартрат (тартрати решти алкалоїдів розчинні у воді);

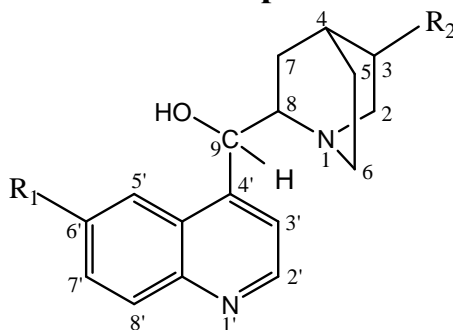
2.) до одержаного фільтрату додати розчин калій йодиду - осаджується хінідин гідройодид;

3.) отриманий маточний розчин обробити лугом - утвориться основа цинхоніну, яку можна екстрагувати гарячим спиртом. При охолодженні викристалізується цинхонін.

Принципова будова алкалоїдів кори хінного дерева наведена в таблиці 1. Всі алкалоїди в положенні 9 мають гідроксильну групу та відрізняються характером замісників в положеннях 6' ( $R_1$ ) та 3' ( $R_2$ ) (хінуклідин-8-іл)-(хінолін-4'-іл)метанолу, а також оптичною ізомерією.

Таблиця 1

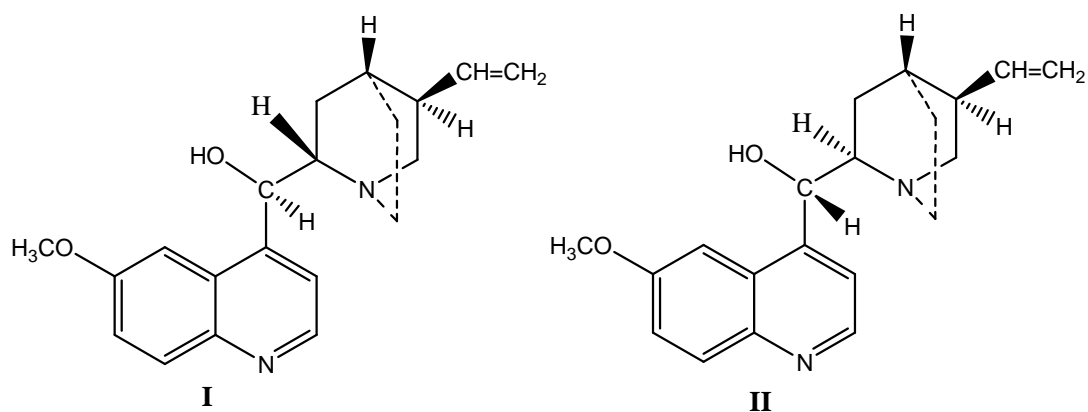
### Принципова будова алкалоїдів кори хінних дерев



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	алкалоїди	
		<i>l</i> -ізомер	<i>d</i> -ізомер
CH <sub>3</sub> O-	-CH=CH <sub>2</sub>	<b>хінін</b>	<b>хінідин</b>
H-	-CH=CH <sub>2</sub>	цинхонідин	цинхонін
CH <sub>3</sub> O-	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	гідрохінін	гідрохінідин
H-	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> -	гідроцинхонідин	гідроцинхонін
HO-	-CH=CH <sub>2</sub>	купреїн	-

Важливо також відмітити, що фармакологічна активність алкалоїдів хінної кори залежить, як від хімічної структури, так і від просторової оптичної ізомерії (Додаток 1). Хінін (I) та хінідин (II), сполуки яких застосовуються у медичній практиці, мають однакову хімічну будову, обидва є 9-гідрокси-6'-метоксицинхонанами, але є оптичними антиподами, тобто енантіомерами (рис. 3).





**I**  
(8(2)*S*, 9*R*)-9-гідрокси-6'-метоксицинхонан,  
або (8(2)*S*, 9*R*)-6'-метоксицинхонан-9-ол

**II**  
(9*S*)-9-гідрокси-6'-метоксицинхонан,  
або (9*S*)-6'-метоксицинхонан-9-ол

Рис. 3. Принципова будова хініну (**I**) та хінідину (**II**)

## 1.2. Встановлення будови алкалоїдів групи хініну

З моменту відкриття хініну (1813 р., Гізе) до повного встановлення його будови хімічним синтезом (1945 р., Вудворд та Деринг) - понад 100 років. За цей час вчені доводили наявність функціональних замісників в структурі хініну, використовуючи різні хімічні методи. Так, наявність двох основних центрів (атоми Нітрогену) доведено реакцією з двома моль одноосновної або одним моль двохосновної кислоти. Структура ендоциклічних атомів Нітрогену доведена реакцією з йодометаном, при цьому утворюються дийодометилати, що доводить третинний характер атомів Нітрогену у молекулі.

Бромвання або гідрування 1 моль хініну або цинхоніну приводить до приєднання 1 моль броду або водню, відповідно. Отже, у зазначених молекулах є один подвійний аліфатичний зв'язок (вінільний радикал). Обережне окиснення хініну або цинхоніну приводить до утворення формиатної кислоти, отже вінільний радикал знаходиться поза гетероциклічної системи.

Наявність гідроксильної групи у хініні або цинхоніні була встановлена ацилюванням: утворюється моноацетильне або монобензоїльне похідне зазначених сполук (Шютценбергер, 1858 р.). Важливо, що гідроксильна група належить вторинному спирту, оскільки м'яке окиснення приводить до утворення відповідного кетону — *цинхонінону* або *хінінону*, з подібним числом атомів Карбону, що і у вихідному алкалоїді (Рабе, 1907 р.).

Наявність метокси-групи у молекулі хініну встановлено нагріванням з йодистоводневою кислотою, при цьому виділяється один моль йодометану.

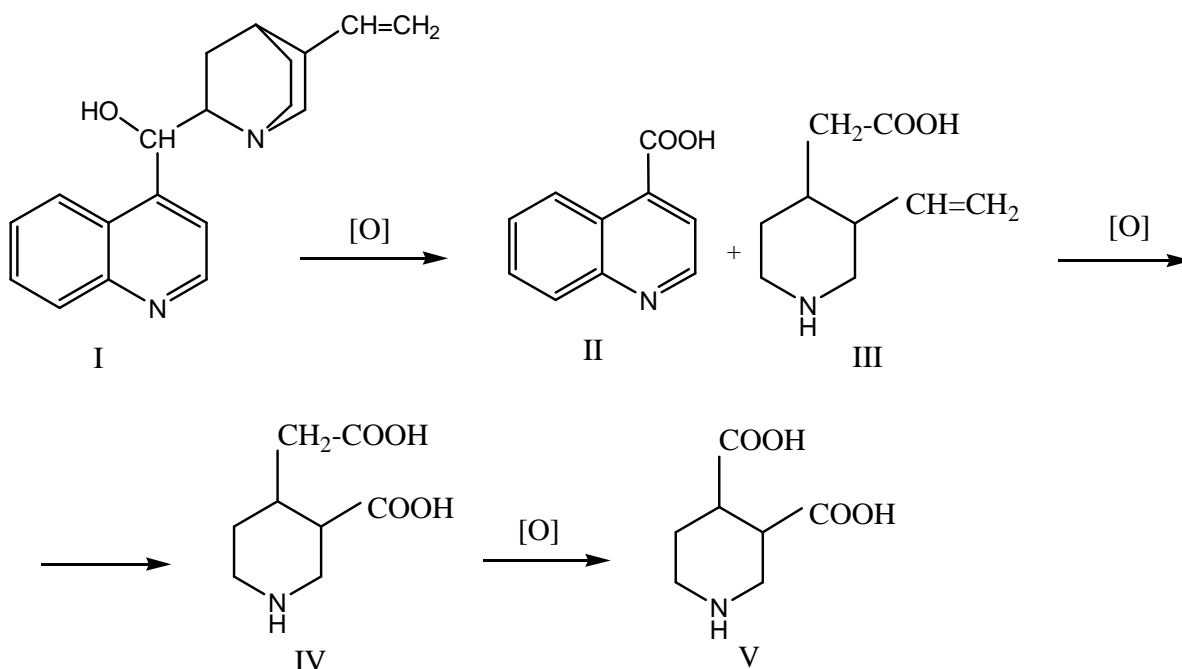
Важливе значення для встановлення будови алкалоїдів групи хініну, а саме їх гетероциклічної частини, належить методу вичерпного метилювання («Гофманівський розпад»\*, див. стор. 18). Метод вичерпного метилювання полягає у тому, що четвертинні амонієві основи під дією аргентум гідроксиду розкладаються до ненасиченого вуглеводню, третинного аміну і води. Отже, в результаті Гофманівського розпаду хінних алкалоїдів утворюється ненасичений вуглеводень (3-вінілпент-1,4-дієн). Таким чином, вихідний гетероциклічний фрагмент в будові досліджуваних алкалоїдів містить 7 атомів Карбону



З хініну аналогічним чином утворюється *хінен* (I, схема 2)  $C_{20}H_{22}N_2O$ . При нагріванні *цинхену* (I) з розведеними мінеральними кислотами до  $180\text{ }^\circ\text{C}$  відбувається гідролітичний розрив молекули з утворенням *лепідину* (II) та *мерохінену* (III, (3-вінілпіперидин-4-іл)оцтова кислота). Аналогічною обробкою з *хінену* утворюється *б-метоксилепідин* (II) та *мерохінен* (III, (схема 2)).

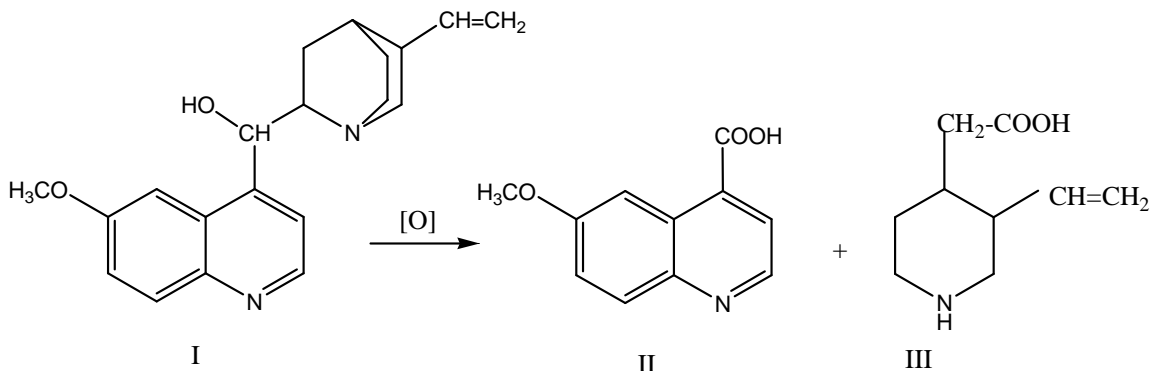
Отже, молекули обох алкалоїдів містять хінолінове ядро. Присутність останнього було остаточно встановлено окисненням. У разі *цинхоніну* (I, схема 3) воно приводить, в результаті розриву молекули, до утворення похідного хіноліну – *цинхонінової кислоти* (II) та *мерохінену* (III). Крім цих сполук, при більш глибокому окисненні *мерохінену* утворюються *цинхолойпонова* (IV, правообертальна) та *лойпонова кислоти* (V, Скрауп, 1896 р.; Кенігс, 1895 р., схема 3).

Схема 3



При аналогічному окисненні хініну (I, схема 4) за м'яких умов утворюється кетон – *хінінон*. Результатом більш енергійного окиснення є ті ж продукти, що і у разі *цинхоніну*, з тією лише різницею, що замість *цинхонінової кислоти* утворюється похідне, метоксильоване в положенні 6, - *хінінова кислота* (II, схема 4). Таким чином, хінін відрізняється від *цинхоніну* наявністю метоксильної групи в положенні б' хінолінового ядра (Кенігс, 1881 р.).

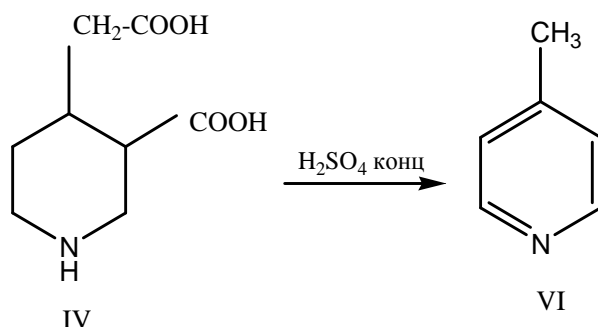
Схема 4



З вищенаведеного виходить, що в молекулі цинхоніну та хініну міститься гетероциклічна хінолінова система та система, що складається з неароматичної біциклічної системи особливого типу, спорідненого піперидину, – хінуклідину.

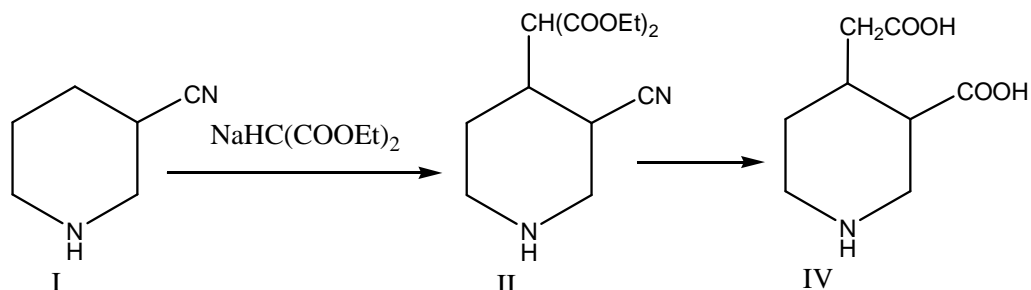
Будова «неароматичної половини» молекули, а саме хінуклідину, була визначена дослідженням мерохінену (III, схема 3) та цинхолойпонової кислоти (IV, 4-(карбоксиметил)піперидин-3-карбонова кислота, схема 3). Так, при нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою цинхолойпонова кислота декарбоксилюється та дегідрогенізується, утворюючи  $\gamma$ -піколін (VI, схема 5).

Схема 5



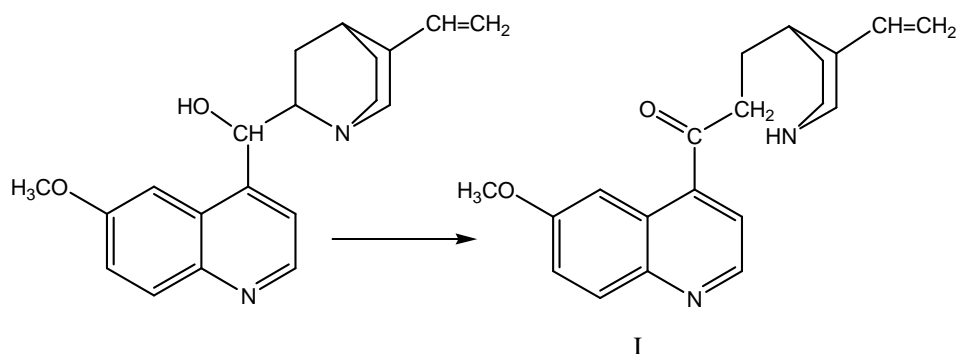
Остаточно будова цинхолойпонової кислоти була встановлена синтезом, виходячи з ціанпіперидину (I, схема б), який в результаті приєднання натрій діетилмалонату (реакція Міхаеля) утворював діетиловий естер (3-ціанопіперидил-4)малонової кислоти (II), який гідролізом та декарбоксилюванням перетворювали на цинхолойпонову кислоту (IV, схема б).

Схема б



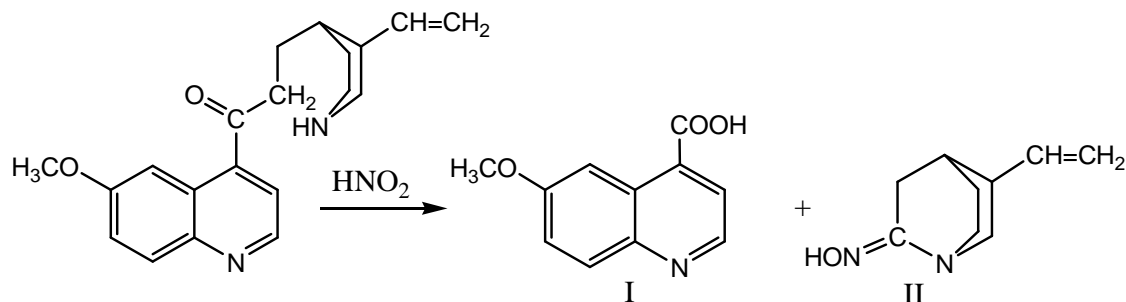
На основі зазначених фактів будова продуктів розщеплення, одержаних з цинхоніну та хініну, є чітко обгрунтованою.

Проте поведінка цих двох алкалоїдів вказує на одну особливість їх структури, а саме: обидва атоми Нітрогену цинхоніну та хініну є третинними, причому жоден з них не зв'язаний з метилом. В той же час мерохінен (III, схема 4) містить один вторинний атом Нітрогену. Таким чином, мерохінен утворюється з цинхоніну та хініну шляхом розщеплювання в них циклу, що знаходиться в «неароматичній половині» молекули. Подібне розщеплення циклу, але без розриву молекули (ізомеризація), відбувається також при нагріванні цинхоніну або хініну з оцтовою, фосфатною або сульфатною кислотами. При цьому утворюються кетони *цинхотоксин* та *хінотоксин* (I), відповідно (схема 7).

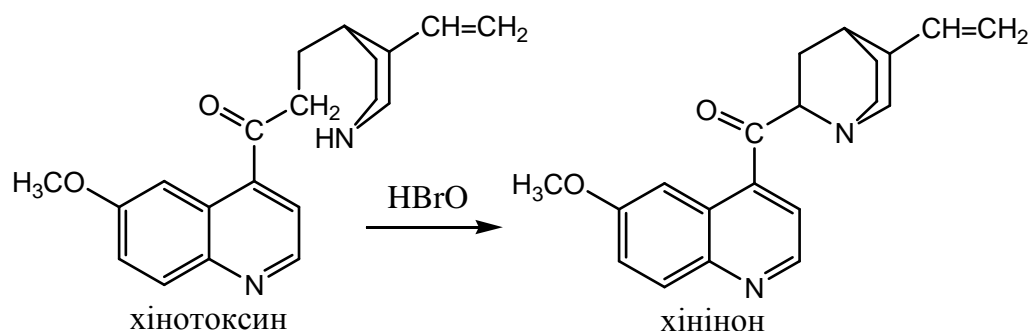


Для пояснення цих реакцій було прийнято, що неароматична половина містить азотисту біциклічну систему, а саме *хінуклідин*. Наведене вище розщеплення хінуклідинового ядра є гідрамінним розщепленням.

З описаного вище утворення обох «токсинів» виходить також, що хінуклідинове кільце зв'язане з хіноліновим кільцем через атом Карбону. Місце приєднання хінуклідинового ядра було встановлене розщеплюванням цинхотоксину та, відповідно, хінотоксину нітритною кислотою та натрій етилатом. При цьому утворюється разом з цинхоніною або, відповідно, хініною кислотою (I, схема 8) *оксим вінілхінуклідону* (II, Рабе, 1907 р. схема 8). В результаті лужного гідролізу сполуки II утворюється мерохінен. Таким чином, місце приєднання може знаходитися лише в  $\alpha$ -положенні по відношенню до атома Нітрогену хінуклідинового залишку.



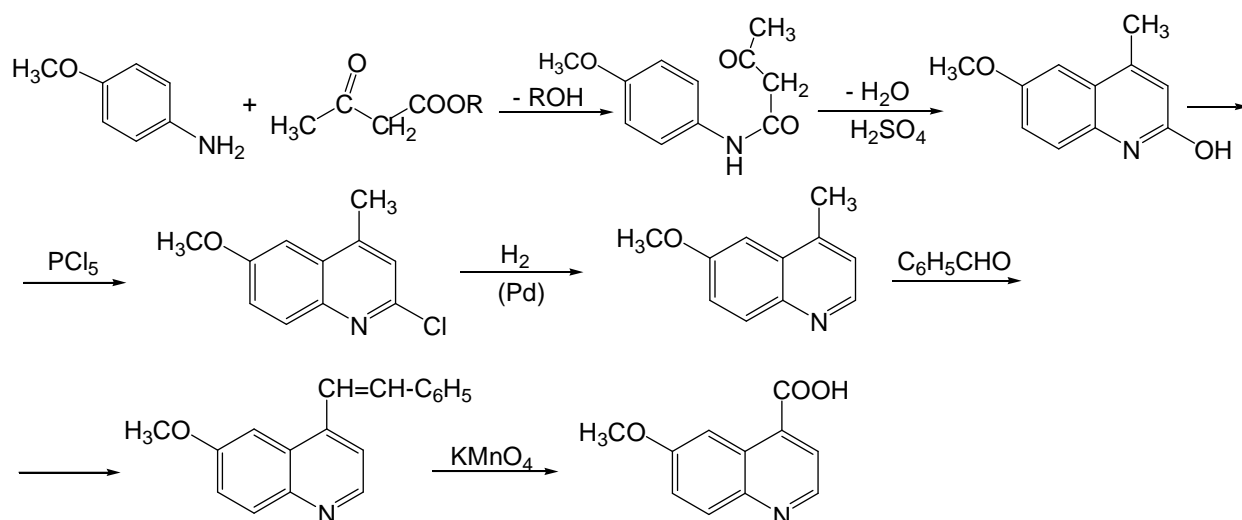
Будова, прийнята для цинхоніну та хініну (Рабе, 1908 р.) на основі наведених вище даних, була підтверджена частковим синтезом цинхоніну виходячи з цинхотоксину. Останній при обробці натрій гіпобромітом (натрій гідроксид та бром) з наступною нейтралізацією натрій етилатом дає замикання хінуклідинового циклу, а саме утворення цинхоніну (Рабе, 1911 р.). Згодом була здійснена аналогічна циклізація хінотоксину (Рабе, 1918р., схема 9).



Одержаний при цьому *хінін* був перетворений відновленням алюмінієвим порошком в етанолі у суміш стереоізомерних спиртів, з яких були виділені *хінін* та *хінідин*.

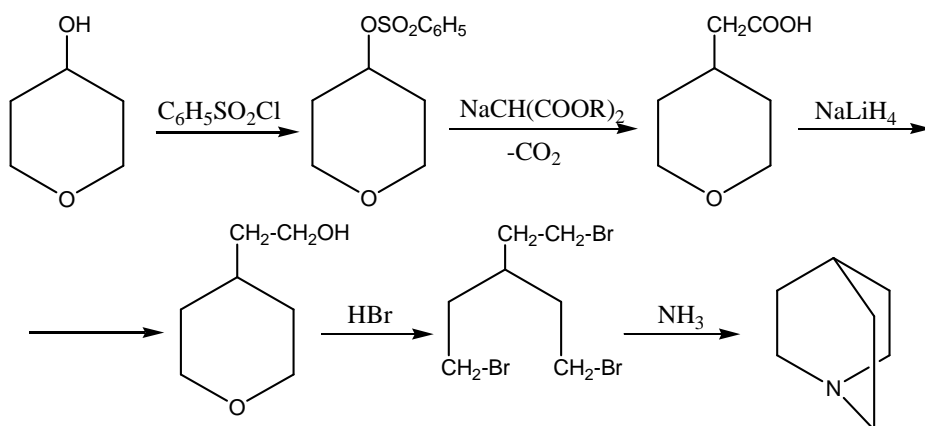
*Цинхонінова* та *хінінова кислоти* були одержані різними шляхами за допомогою загальних синтетичних методів з речовин групи хіноліну. Наведемо синтез хінінової кислоти, виходячи з *n*-анізидину та ацетооцтового ефіру (Рабе, 1931 р., схема 10).

Схема 10



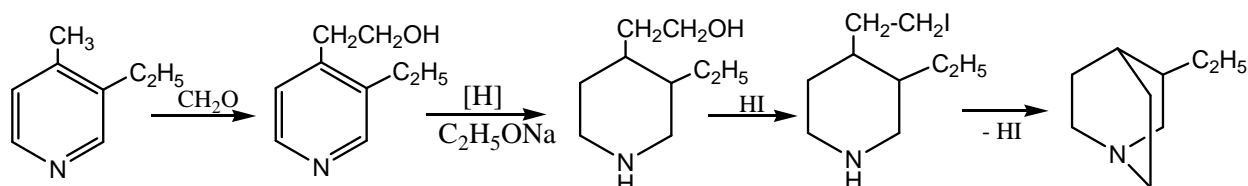
*Хінуклідин* був також синтезований декількома методами, в одному з яких виходять з тетрагідропіранолу (В.Прелог та співроб., 1937 р., схема 11).

Схема 11



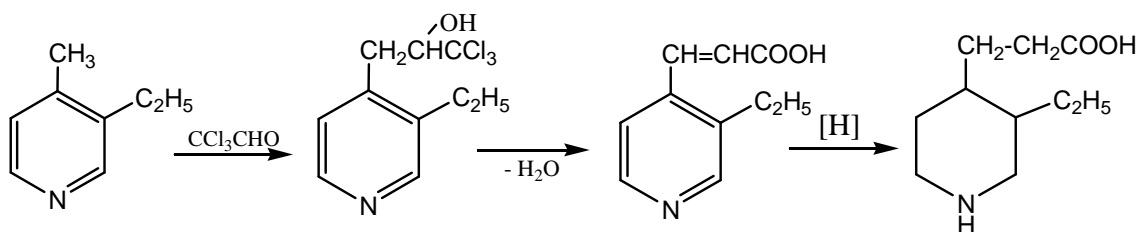
*3-Етилхінуклідин* одержали з 3-етил-4-метилпіридину за допомогою відомих методів (Кенігс, 1904 р., схема 12):

Схема 12



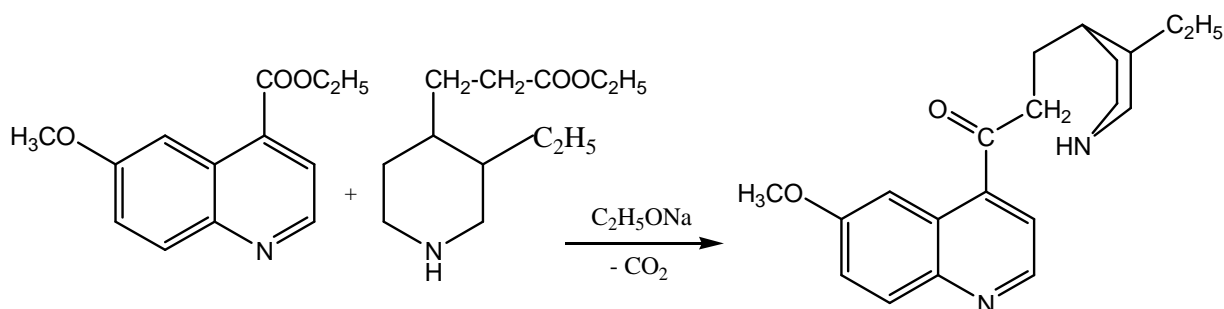
У повному синтезі *дигідрохініну* (Рабе, 1931 р.) вихідною речовиною є гомоцинхолойпон, який одержали наступним шляхом (Кенігс, 1921 р., схема 13):

Схема 13



Одержаний при цьому ( $\pm$ )-гомоцинхолойпон був розщеплений на оптичні антиподи за допомогою (+)-винної кислоти. Естер хінінової кислоти конденсується з естером (+)-гомоцинхолойпону (естерна конденсація в присутності натрій етилату). Причому утворюється  $\beta$ -кетоестер, що перетворюється в результаті кетонного розщеплення на *дигідрохінотоксин* (схема 14).

Схема 14

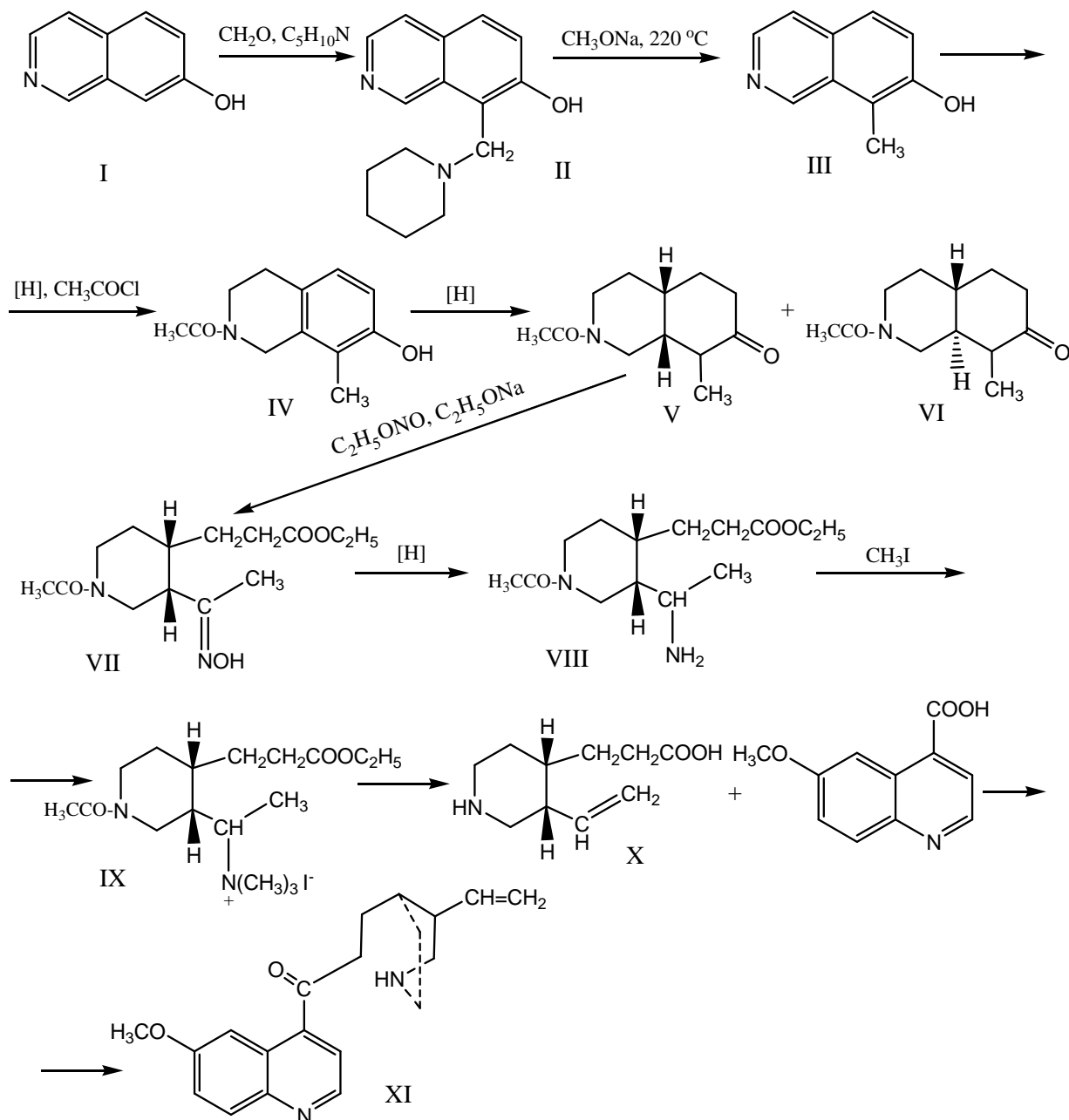


Дигідрохінотоксин був перетворений на *дигідрохінін* бромованням гіпобромітом, а наступне каталітичне гідрування кето-групи в присутності палладію приводить до утворення *дигідрохініну*, який повністю тотожний дигідрохініну, одержаному з природного алкалоїду. Разом з дигідрохініном за цією реакцією утворюються, як згодом було встановлено, три стереоізомери: епідигідрохінін, дигідрохінідин та епідигідрохінідин.

У повному синтезі хініну (Вудворд і Деринг, 1944 р., схема 15) виходять з 7-гідроксіізохіноліну, одержаного при конденсації *m*-оксибензальдегіду з ацеталем аміноацетальдегіду та циклізації під дією концентрованої сульфатної кислоти. Конденсація 7-гідроксіізохіноліну (I, схема 15) з формальдегідом та піперидином (реакція Манніха) приводить до одержання аміну II, що перетворюється при відновленні (шляхом нагрівання з натрій метилатом до 220°C) у 7-гідрокси-8-метилізохінолін (III). Каталітичне гідрування та подальше ацетилювання приводять до одержання сполуки IV. В результаті гідрування останньої утворюється суміш двох стереоізомерних кетонів V та VI, з якої *цис*-ізомер V був виділений у вигляді кристалічного гідрату. При обробці останнього (сполука V) етилнітридом та натрій етилатом розривається карбоциклічне кільце та утворюється оксим VII, який відновлюється до аміну VIII та вичерпно метилюється йодометаном, причому утворюється четвертинна сіль IX. Гофманівський розпад сполуки IX приводить після видалення ацетильної групи до гомомерохінену X. Сполука X, одержана таким шляхом, є *цис*-( $\pm$ )-формою. Після бензоїлювання при Нітрогені її було конденсовано з естером хінінової кислоти таким же методом, що і в синтезі дигідрохініну за методом Рабе. Одержаний ( $\pm$ )-хінотоксин був розщеплений на антиподи за

допомогою (+)-винної кислоти, причому утворюється (+)-хінотоксин XI, повністю тотожний природному продукту. З огляду на те, що процес перетворення хінотоксину на хінін є відомим (схема 9), наведений синтез хінотоксину XI можна вважати повним синтезом хініну.

Схема 15



**Хінін основа** являє собою білі голчасті кристали з сильно гірким смаком, що обумовлений наявністю вторинного спиртового гідроксилу при  $\text{C}_9$  (Л.С.Майофіс, 1964 р.). Основа хініну дуже мало розчинна у воді, добре розчинна в спирті, ефірі, хлороформі.

*Хінін* - двотретинна двокислотна основа, оскільки в його молекулі є два основні центри (атоми Нітрогену). Тому хінін утворює з кислотами моно- та дизаміщені солі. Нітроген хінуклідинового циклу має більш виражені основні властивості (аліфатичний) в порівнянні з Нітрогеном хінолінового циклу (ароматичний). Отже, монозаміщені солі утворюються за хінуклідиновим ци-



клом. Необхідно відзначити, що монозаміщені солі значно гірше розчинні у воді, ніж дизаміщені.

В цілому, в порівнянні з іншими алкалоїдами, хінін має більш виражені основні властивості. Його водні розчини мають лужну реакцію за метиловим червоним. Що стосується солей хініну, то водні розчини монозаміщених солей мають нейтральну реакцію (нейтральні солі), а дизаміщених - кислу (кислі солі), - див. таблиці 6, 11.

### 1.3. Стереохімія алкалоїдів групи хініну

Головні алкалоїди групи хініну мають чотири асиметричні атоми Карбону в положеннях 3, 4, 8 і 9; отже, повинні бути б існувати 16 оптичних ізомерів ( $N = 2^n = 2^4 = 16$ , де  $n$  – число асиметричних атомів) та 8 рацематів. Проте, через те, що один з асиметричних атомів  $C_4$  включений у біциклічну систему, число ізомерів зводиться до восьми (як і у випадку камфори).

З природної суміші виділено 4 ізомери, для яких повністю встановлена стереоконфігурація, визначено питома обертаня та обертаня площини поляризації для всіх асиметричних центрів, що представлено в Таблиці 2:

Таблиця 2

Назва ізомерів	$[\alpha]_D^{20}, ^\circ$	Напрямок обертання			$t_{пл}, ^\circ C$
		$C_3$ та $C_4$ сумарне	$C_8$	$C_9$	
Хінін	-153,2	+	-	-	177
Епіхінін	+43,3	+	-	+	масло
Хінідин	+243,5	+	+	+	168
Епіхінідин	+102,4	+	+	-	113

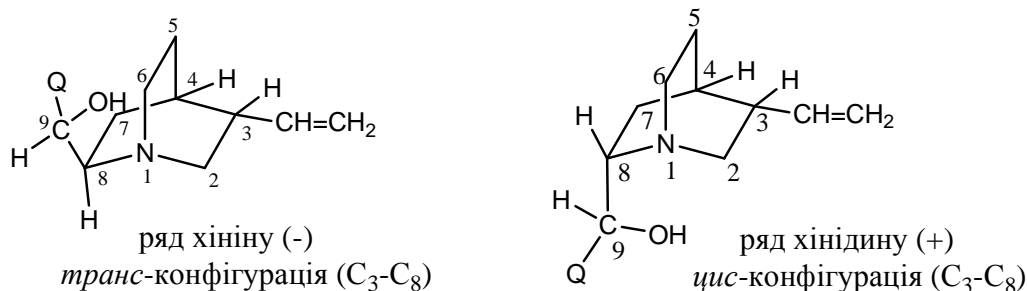
#### *Ізомерія при асиметричних центрах $C_3$ та $C_4$*

Тут маємо два типи просторової ізомерії: геометричну та оптичну (Додаток 1). Встановлено, що для всіх хінних алкалоїдів замісники при  $C_3$  та  $C_4$  знаходяться в *цис*-положенні по відношенню один до одного (до площини кільця гетероциклу). Сумарне праве обертання сполук, що мають асиметрію при  $C_3$  та  $C_4$ , складається з правого обертання  $C_3$  центра та лівого обертання при  $C_4$ .

#### *Ізомерія при асиметричному центрі $C_8$*

Для  $C_8$  асиметричного атома Карбону також характерний тип просторової геометричної ізомерії. Відмінність в розташуванні замісників при  $C_8$  в хініні та хінідині обумовлює 2 ряди стереоізомерів хінних алкалоїдів (діастереоізомерів):

- ряд хініну (лівообертальні хінні алкалоїди, схема 16);
- ряд хінідину (правообертальні хінні алкалоїди).

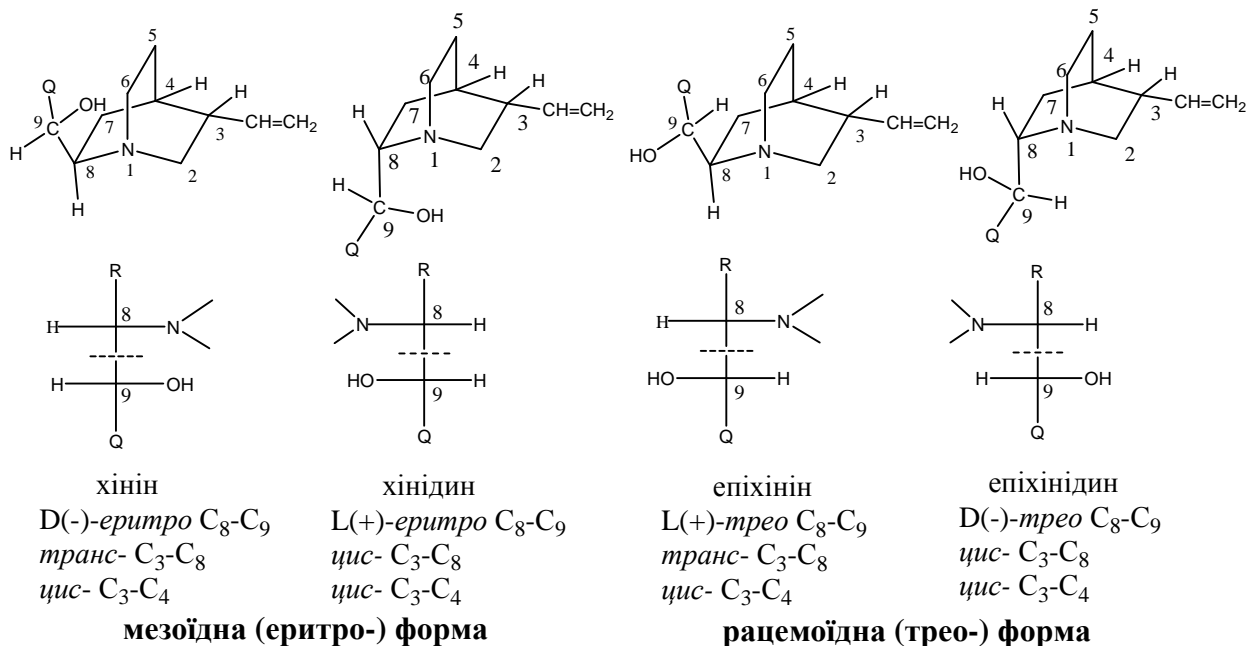


Як видно, у ряді хініну хіноліновий радикал розташовується над площиною, а у ряді хінідину – під площиною хінуклідинового кільця. Причому однакові замісники при C<sub>3</sub> та C<sub>8</sub> асиметричних центрах у ряді хініну розташовуються по різні боки хінуклідинового кільця, тобто має місце *транс*-ізомерія, а для ряду хінідину характерна *цис*-ізомерія.

### Ізомерія при асиметричному центрі C<sub>9</sub>

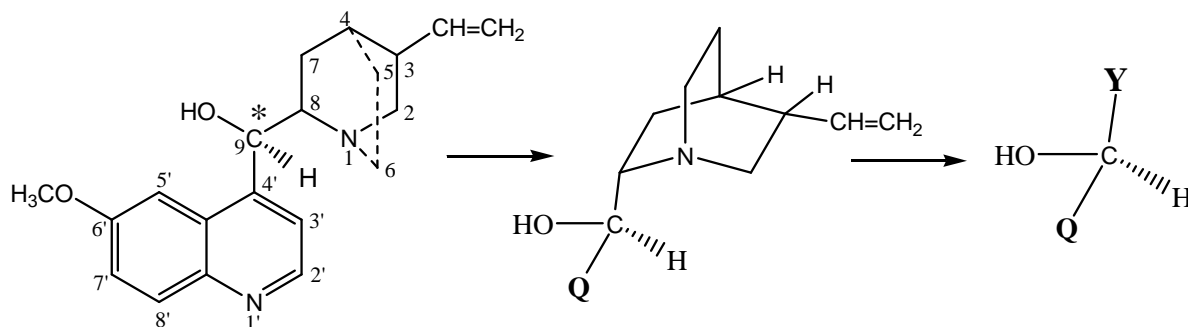
Центр асиметрії при C<sub>9</sub> відрізняється від розглянутих вище C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> та C<sub>8</sub> тим, що він не входить у жорстко зв'язану систему хінуклідинового циклу. Проте відносна конфігурація C<sub>9</sub> знаходиться в тісному зв'язку з конфігурацією при інших центрах, і в першу чергу - з C<sub>8</sub>, що знаходиться поряд. Якщо в молекулі два асиметричні атоми Карбону сполучені одинарним зв'язком (σ-зв'язком), спостерігається *еритро-трео*-ізомерія (схема 17, див. також Додаток 1).

Схема 17



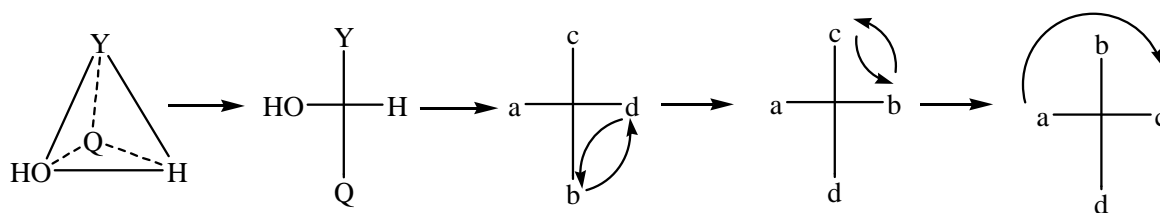
Як видно зі схеми 17, хінін відрізняється від епіхініну, а хінідин від епіхінідину конфігурацією при C<sub>9</sub> (різне розташування замісника першого порядку – групи -ОН). Такі ізомери називаються *епімерами*.

Визначення абсолютної конфігурації хірального центра C<sub>9</sub> хініну за допомогою *R,S*-стереохімічної системи, що ґрунтується на визначенні напрямку послідовного зниження старшинства замісників, зв'язаних з асиметричним атомом Карбону, показано на схемі 18 (правила встановлення конфігурації оптичних ізомерів за *R,S*-системою див. Додаток 1).



Хінін

(8(2)*S*, 9*R*)-9-гідрокси-6'-метоксицинхонан,  
(8(2)*S*, 9*R*)-6'-метоксицинхонан-9-ол



*R*-конфігурація

Крім того, для визначення конфігурації хініну при  $C_9$  Прелог та Хефлігер провели порівняння значень констант кислотності  $pK_a$  (у 80%-вому метилцелозольві) алкалоїдів цинхони зі значеннями  $pK_a$  для ефедрину,  $\psi$ -ефедрину та їхніх *N*-метильних похідних. Одержані значення для хініну та споріднених до нього сполук наведені в Таблиці 3.

Виявилося, що більш слабкі основи ефедрин та *N*-метилефедрин є *еритро*-ізомерами, а більш сильні основи  $\psi$ -ефедрин та *N*-метил- $\psi$ -ефедрин виступають *трео*-ізомерами. Встановлено, що алкалоїди нормального ряду (хінін, хінідин) мають більш слабкі основні властивості, ніж їхні епіізмери. Отже, хініну та хінідину була приписана *еритро*-конфігурація, а епімерним сполукам – відповідно *трео*-конфігурація. Ці висновки можна одержати менш формальним шляхом з припущення про існування внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між ОН-групою та неподіленою парою електронів атома Нітрогену. Легко помітити, що водневий зв'язок в епімерах або взагалі не виникає, або, якщо він і утворюється, то майже не впливає на основність.

Таблиця 3

Значення  $pK_a$  хініну та споріднених до нього сполук

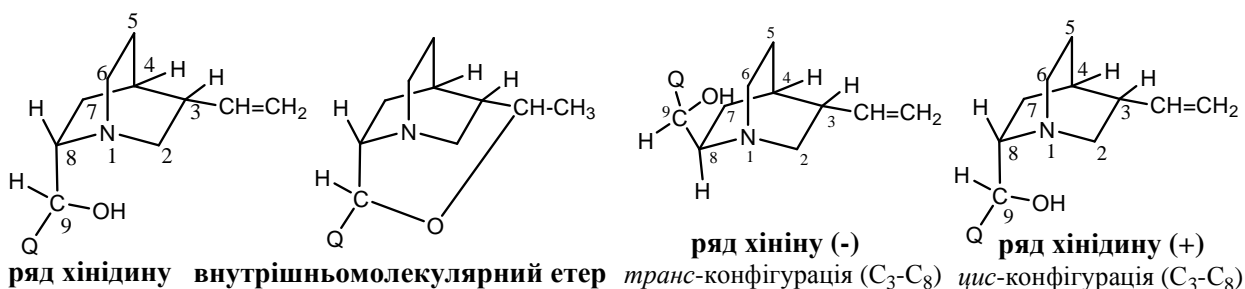
№ з/п	сполука	$pK_a$	температура, °C
1.	Хінін	7,73	21
2.	Епіхінін	8,44	21
3.	Хінідин	7,95	23
4.	Епіхінідин	8,32	23

Цинхонін ( $[\alpha]_D^{20} = +223^\circ$ ) та цинхонідин ( $[\alpha]_D^{20} = -111^\circ$ ) можуть бути перетворені м'яким окисненням в один і той же кетон – цинхонінон ( $[\alpha]_D^{20} =$

+71°). Це показує, що обидва ізомери відрізняються один від одного, перш за все, конфігурацією груп, приєднаних до C<sub>8</sub> та C<sub>9</sub>. Отже, цинхонін та цинхонідин мають тотожну конфігурацію при C<sub>3</sub> та C<sub>4</sub>. Аналогічним чином хінін ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -158,2°) та хінідин ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +274,7°) можуть бути перетворені на аналогічний кетон – хінінон ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +73,8°), причому конфігурація при C<sub>3</sub> та C<sub>4</sub> у цих алкалоїдів також тотожна.

Визначення конфігурації атома C<sub>8</sub> ґрунтується на утворенні простих циклічних ефірів (схема 19). Тільки цинхонін та хінідин, але не цинхонідин та хінін, можуть утворювати подібні внутрішньомолекулярні етери. У двох перших алкалоїдів група QCH(OH) при C<sub>8</sub> має *цис*-орієнтацію, а у двох останніх — *транс*-орієнтацію по відношенню до містка C<sub>2</sub>–C<sub>3</sub>.

Схема 19



Оскільки атом C<sub>9</sub> асиметричний, то в кожному ряді може існувати по два ізомери, а саме: *епіцинхонін*, *епіцинхонідин*, *епіхінідин* та *епіхінін*; всі вони відомі. Щодо утворення цих *епі*-сполук, необхідно відзначити наступне: при окисненні цинхоніну повинен був би утворитися кетон, що відрізняється від кетону, одержаного окисненням цинхонідину (*цис-транс*-ізомерія при C<sub>8</sub>). Насправді, обидва алкалоїди дають один і той же кетон – *цинхонінон*. Аналогічним чином хінін та хінідин дають лише один кетон – *хінінон*. Цей факт обумовлений легкістю *рацемізації* асиметричного Карбону C<sub>8</sub>, оскільки даний кетон містить карбонільну групу поряд із цим атомом Карбону. У розчині утворюється рівноважна суміш *цис-транс*-кетонів при C<sub>8</sub>. Те, що в твердому стані виділяється лише один кетон, пояснюється меншою розчинністю одного з них, який осаджується, відновлюючи рівновагу (асиметричне перетворення). Чітким доказом на користь існування наведеної вище рівноваги є *мутаротація*, що спостерігається при розчиненні цинхонінону та, відповідно, хінінону.

Виходячи з вищерозглянутого необхідно відзначити, що ізомерія хініну має істотне значення, *по-перше*, у зв'язку з тим, що дає певні знання про речовини з однаковою будовою, але різним розташуванням замісників у просторі і, отже, з різними фізико-хімічними властивостями; *по-друге*, і що важливо, з різною фізіологічною активністю. Це дуже добре демонструється на прикладі хінних алкалоїдів. Так, епіхінін і епіхінідин є вельми токсичними речовинами і в медичній практиці не застосовуються. Хінін і хінідин, як діастереоізомери, мають різну фізіологічну дію: хінін - протималярійний препарат, хінідин - антиаритмічний, що має близько 50 % антималярійної активності в порівнянні з хініном.

## РОЗДІЛ II. ХІНІН ТА ЙОГО ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ

### 2.1. Монографії на субстанції та препарати солей хініну

В медичній практиці хінін застосовується у вигляді солей. Як видно за даними таблиць 4 та 5, монографії на субстанції та препарати солей хініну включені у Міжнародну Фармакопею та фармакопеї ряду країн, наприклад:

- Міжнародна Фармакопея, 2006 (The International Pharmacopoeia);
- The European Pharmacopoeia of the 7th edition;
- The British Pharmacopoeia, 2009;
- The British Pharmacopoeia, 2012;
- The United States Pharmacopoeia 30 - National Formulary 25 (USP 30-NF 25), 2007;
- The United States Pharmacopoeia 35 - National Formulary 30 (USP 35-NF 30), 2012
- Государственная Фармакопея СССР, 1968 г., 10 изд.

У Державній Фармакопеї України на даний момент немає монографій на субстанції та лікарські препарати солей хініну. В Доповнення № 4 до ДФУ включено монографію «Хінного дерева кора (Cinchona cortex)» (Додаток 6).

Таблиця 4

#### Монографії на субстанції солей хініну

Назва субстанції	Молекулярна формула, <i>Mr</i>	Фармакопея
<b>Хініну гідрохлорид, Quinini Hydrochloridum*</b>		
Quinini hydrochloridum, Quinine hydrochloride	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl · 2H <sub>2</sub> O  396,9	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
Quinine hydrochloride, Chinini hydrochloridum		EP, Monographs(Q), 01/2008:0018
Quinine Hydrochloride		BP, Volume I and II, API Monographs(Q)
Chinini hydrochloridum, Chininum hydrochloricum, Quinini Hydrochloridum*		ГФ X, ст.147
<b>Хініну дигідрохлорид</b>		
Quinine dihydrochloride	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 2HCl  397,3	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
Quinine Dihydrochloride		BP, Volume I and II, API Monographs(Q)
Chinini dihydrochloridum, Chininum dihydrochloricum		ГФ X, ст.145

Назва субстанції	Молекулярна формула, <i>Mr</i>	Фармакопея
<b>Хініну сульфат, Quinini Sulfas*</b>		
Quinine sulfate	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ 783,0	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
Quinine sulfate, Chinini sulfas		EP, Monographs(Q), 01/2008:0019
Quinine Sulphate		BP, Volume I and II, API Monographs(Q)
Quinine Sulfate		USP, Monographs
Chinini sulfas, Chininum sulfuricum, Quinini Sulfas*		ГФ X, ст.149
<b>Хініну бісульфат</b>		
Quinini bisulfas, Quinine bisulfate	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 7H_2O$ 548,6	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
Quinine Bisulphate		BP, Volume I and II, API Monographs(Q)

Примітка: \*- Міжнародна непатентована назва.

Таблиця 5

### Монографії на лікарські препарати солей хініну

№ з/п	Назва монографії	Фармакопея
1.	Quinini dihydrochloridi injectio, Quinine dihydrochloride injection	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
2.	Quinini sulfas compressi, Quinine sulfate tablets	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
3.	Quinini bisulfas compressi, Quinine bisulfate tablets	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
4.	Quinine Dihydrochloride Intravenous Infusion	BP, Volume III, Specific Monographs
5.	Quinine Sulphate Tablets	BP, Volume III, Specific Monographs

№ з/п	Назва монографії	Фармакопея
6.	Quinine Bisulphate Tablets	BP, Volume III, Specific Monographs
7.	Quinine Sulfate Capsules	USP, USP Monographs
8.	Quinine Sulfate Tablets	USP, USP Monographs
9.	Solutio Chinini dihydrochloridi 50% pro injectionibus	ГФ X, ст.146
10.	Tabulettae Chinini hydrochloridi 0,25 aut 0,5	ГФ X, ст.148
11.	Tabulettae Chinini sulfatis 0,25 aut 0,5	ГФ X, ст.150

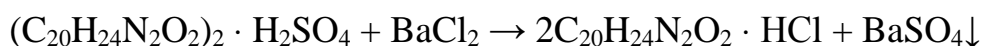
## 2.2. Методи одержання та аналіз субстанцій солей хініну

### *Методи одержання хініну та його солей*

Синтетичні методи одержання хініну та його солей майже не використовуються через незначні виходи кінцевого продукту. Отже, як зазначалося вище, хінін одержують з рослинної сировини - кори хінного дерева (*Cortex Cinchonae, seu Cortex Chinae*), в якій він, як і решта хінних алкалоїдів, існує у вигляді солі хінної кислоти.

Для отримання основи хініну подрібнену кору цинхони обробляють вапном (кальцій гідроксидом) і натрій гідроксидом. В результаті одержують суміш основ алкалоїдів цинхони, які екстрагують бенzenом. Далі до бензенового екстракту додають розчин сульфатної кислоти. При цьому осаджується важко розчинний у воді *хініну сульфат*. Його відфільтровують, очищують кристалізацією, висушують. Хініну сульфат легко знову перевести за допомогою лугу в основу хініну, яку використовують для отримання хініну гідрохлориду та дигідрохлориду, а також хініну бісульфату.

Крім того, *хініну гідрохлорид* можна одержати взаємодією розчинів хініну сульфату та барій хлориду за схемою:



Хініну дигідрохлорид можна також одержати взаємодією хініну гідрохлориду з хлоридною кислотою, взятих в еквівалентних кількостях. Подібним чином можна одержати хініну бісульфат за реакцією хініну сульфату з еквівалентною кількістю сульфатної кислоти.

**Опис.** Солі хініну - безбарвні кристали або білі кристалічні порошки без запаху, дуже гіркі на смак (обумовлений наявністю вторинного спиртового гідроксилу при С<sub>9</sub>). Під дією світла жовтіють (унаслідок окиснення метоксигрупи в положенні б'). Хініну гідрохлорид, сульфат та бісульфат вивітрюють-

ся, оскільки є кристалогідратами. Хініну дигідрохлорид за температури 100°C частково втрачає хлористий водень.

**УФ-спектр хініну:**  $\lambda_{\max} = 250$  нм ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 959$ ) у водному розчині HCl; 317 нм, 345 нм, 280 нм, 330 нм у водному розчині NaOH.

**ІЧ-спектр хініну,**  $\text{см}^{-1}$ : 1619, 1510, 1235, 1215, 1105, 1030 (KBr), [21].

Солі хініну відрізняються за рядом фізичних властивостей: за розчинністю (Таблиця 6), температурою плавлення, значенням кута обертання (хоча всі є лівообертальними ізомерами).

Таблиця 6

**Розчинність за даними МФ, ЕР та ГФ Х**

Субстанція	Розчинність*				
	вода	pH**	спирт	хлороформ	ефір
Хініну гідрохлорид $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	розчинний	6,0-7,0	легко розчинний	розчинний з виділенням крапель води (або з утворенням каламутного розчину)	дуже мало розчинний
Хініну дигідрохлорид $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	дуже легко розчинний	2,0-3,0	розчинний	легко розчинний	практично не розчинний
Хініну сульфат $(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	мало розчинний	5,7-6,6	мало розчинний	мало розчинний	мало розчинний
Хініну бісульфат $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	легко розчинний	2,8-3,4	помірно розчинний	–	–

Примітки:

\* Позначка (–) вказує на відсутність в МФ, ЕР та ГФ Х відомостей про розчинність субстанції в даному розчиннику.

\*\* Значення pH водних розчинів солей хініну наведено згідно з МФ. При цьому, для проведення дослідження готують водний розчин (для хініну сульфату – суспензію) з концентрацією солі хініну 10 мг/мл (для хініну дигідрохлориду 30 мг/мл). Вода має бути позбавлена вуглекислоти.

Як видно з таблиці 6, дизаміщені (кислі) солі, як звичайно, значно краще розчинні у воді, ніж монозаміщені (нейтральні) солі хініну. Водні розчини монозаміщених солей мають нейтральну реакцію (нейтральні солі), а дизаміщених - кислу (кислі солі).



## Ідентифікація

### 1. Фармакопейні реакції

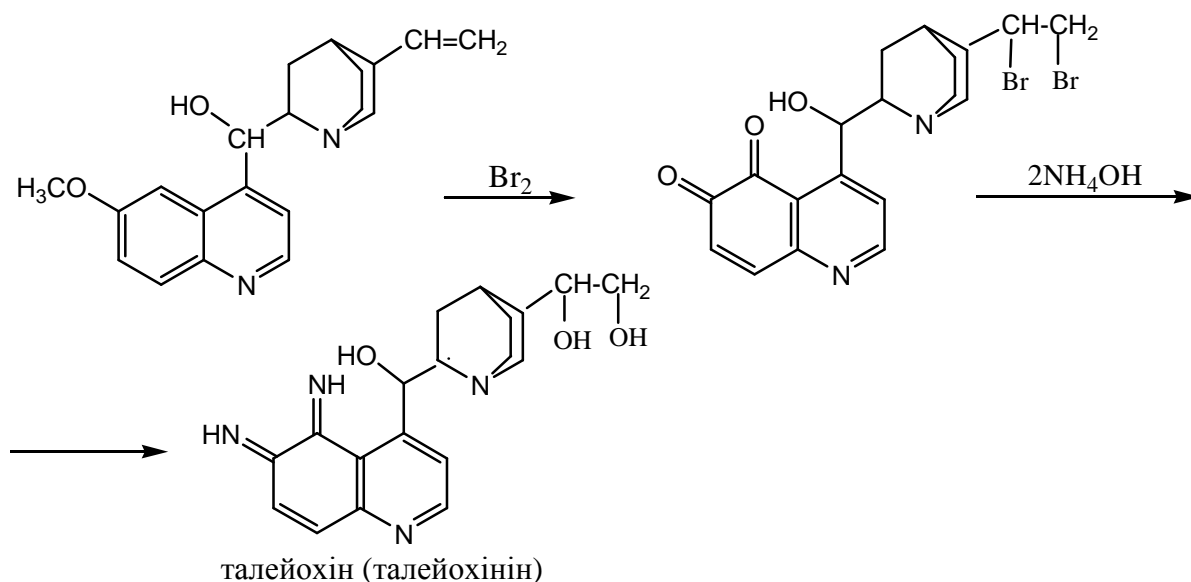
**1.1. Наявність інтенсивно синьої (блакитної за ГФ Х) флуоресценції** хініну в розчинах оксигенових кислот (сульфатної кислоти). Це випробування негативне для цинхоніну та інших алкалоїдів хінної кори, що не мають метокси-групи в б'-положенні.

Таблиця 7

Субстанція	Методика реакції згідно з МФ	Примітки
Хініну гідрохлорид	0,1 г субстанції розчиняють в 2,5 мл води, розчин не флуоресціює. Розводять 0,5 мл цього розчину до 100 мл водою і додають 2 краплі розведеної $H_2SO_4$ .	Реакція А
Хініну дигідрохлорид	5 мг субстанції розчиняють в 10 мл води і додають 0,05 мл розведеної $H_2SO_4$ .	Реакція А. Розчин залишають для проведення талейохінної проби (реакція В)
Хініну сульфат	5 мг субстанції розчиняють в 10 мл води і додають 1 краплю розведеної $H_2SO_4$ .	Реакція А
Хініну бісульфат	5 мг субстанції розчиняють в 10 мл води і додають 0,05 мл розведеної $H_2SO_4$ .	Реакція А. Розчин залишають для проведення талейохінної проби (реакція В)

*Додаткова інформація:* Впливом на солі хініну різних окисників можна одержати флуоресценцію різних кольорів. Так, наприклад, при дії насиченим розчином бромної води утворюється жовто-зелена флуоресценція. Флуоресцентні реакції відбуваються і при використанні концентрованих сульфатної та нітратної кислот, гідроген пероксиду, калій періодату в різних розчинниках (воді, етанолі, диметилформаміді). Такі флуоресцентні реакції можна використовувати в якості неофіціальних реакцій ідентифікації субстанцій солей хініну.

**1.2. Талейохінна проба** є загальногруповою реакцією алкалоїдів б'-метоксицинхонану. Тобто ця реакція властива лише тим алкалоїдам хінної кори, що мають метокси-групу в б'-положенні. Суттю талейохінної проби є окиснення хініну бромною водою до утворення безбарвного розчину *орто*-хінону. Подальше додавання розчину амоніаку приводить до утворення діімінопохідних *орто*-хіноїдної структури, забарвлених в смарагдово-зелений колір (талейохін, або талейохінін). Методики талейохінної проби згідно з МФ наведені в таблиці 8.



Таблиця 8

Субстанція	Методика реакції згідно з МФ	Примітки
Хініну гідрохлорид	До 5 мл розчину субстанції з концентрацією 1 мг/мл додають 2-3 краплі насиченого розчину бром та 5 крапель розчину амоніаку (~100 г/л).	Реакція В
Хініну дигідрохлорид	До розчину, одержаного для випробування флуоресценції, додають 0,15 мл насиченого розчину бром та 1,0 мл розчину амоніаку (~100 г/л).	Реакція В
Хініну сульфат	До 5 мл розчину субстанції з концентрацією 1 мг/мл додають 2-3 краплі насиченого розчину бром та 5 крапель розчину амоніаку (~100 г/л).	Реакція В
Хініну бісульфат	До розчину, одержаного для випробування флуоресценції, додають 0,15 мл насиченого розчину бром та 1,0 мл розчину амоніаку (~100 г/л).	Реакція В

**1.3.** Субстанції солей хініну дають *характерні реакції на відповідні аніони кислот* (таблиця 9):

- з розчином аргентум нітрату - хініну гідрохлорид та дигідрохлорид;
- з розчином барій хлориду - хініну сульфат та бісульфат.

Таблиця 9

Субстанція	Методика реакції з МФ	Примітки
Хініну гідрохлорид	До розчину субстанції з концентрацією 10 мг/мл додають розчин амоніаку (~100 г/л), фільтрують. Фільтрат підкислюють кислотою нітратною розведеною (~130 г/л), додають розчин AgNO <sub>3</sub> (40 г/л); утворюється білий сирнистий осад, розчинний в розчині амоніаку (~100 г/л), але практично не розчинний в нітратній кислоті (~1000 г/л): $Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl \downarrow + NO_3^-$ $AgCl + 2NH_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl$	Реакція С
Хініну дигідрохлорид	Розчиняють 0,05 г субстанції в 5 мл води і додають 1 мл розчину AgNO <sub>3</sub> (40 г/л); утворюється білий осад.	Реакція С
	Розчин субстанції з концентрацією 20 мг/мл підкислюють кислотою нітратною розведеною (~130 г/л), додають розчин AgNO <sub>3</sub> (40 г/л); утворюється білий сирнистий осад, розчинний в розчині амоніаку (~100 г/л), але практично не розчинний в нітратній кислоті (~1000 г/л): $Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl \downarrow + NO_3^-$ $AgCl + 2NH_3 \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl$	Реакція D
Хініну сульфат	До розчину субстанції з концентрацією 20 мг/мл додають розчин барій хлориду (50 г/л); утворюється білий осад, практично не розчинний в кислоті хлористоводневій (~250 г/л): $SO_4^{2-} + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4 \downarrow + 2Cl^-$	Реакція С
Хініну бісульфат	Розчиняють 0,05 г субстанції в 5 мл води і додають 1 мл розчину аргентум нітрату (40 г/л); не повинно утворитися білого осаду.	Реакція С
	До розчину субстанції з концентрацією 20 мг/мл додають розчин барій хлориду (50 г/л); утворюється білий осад, практично не розчинний в кислоті хлористоводневій (~250 г/л): $SO_4^{2-} + BaCl_2 \rightarrow BaSO_4 \downarrow + 2Cl^-$	Реакція D

**1.4.** *Визначення питомого оптичного обертання солей хініну.* У Таблиці 10 наведені дані щодо приготування розчину досліджуваної субстанції та значення  $[\alpha]_D^{20}$  згідно з даними МФ.

Таблиця 10

Субстанція	Розчинник для приготування розчину	Концентрація розчину	$[\alpha]_D^{20}$ у перерахунку на висушену речовину*
Хініну гідрохлорид	0,1 М НСІ	20 мг/мл	від -240 до -258°
Хініну дигідрохлорид	0,1 М НСІ	30 мг/мл	від -223 до -229°
Хініну сульфат	розведена H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (~100 г/л)	30 мг/мл	від -240 до -250°
Хініну бісульфат	0,1 М НСІ	30 мг/мл	від -208 до -216°

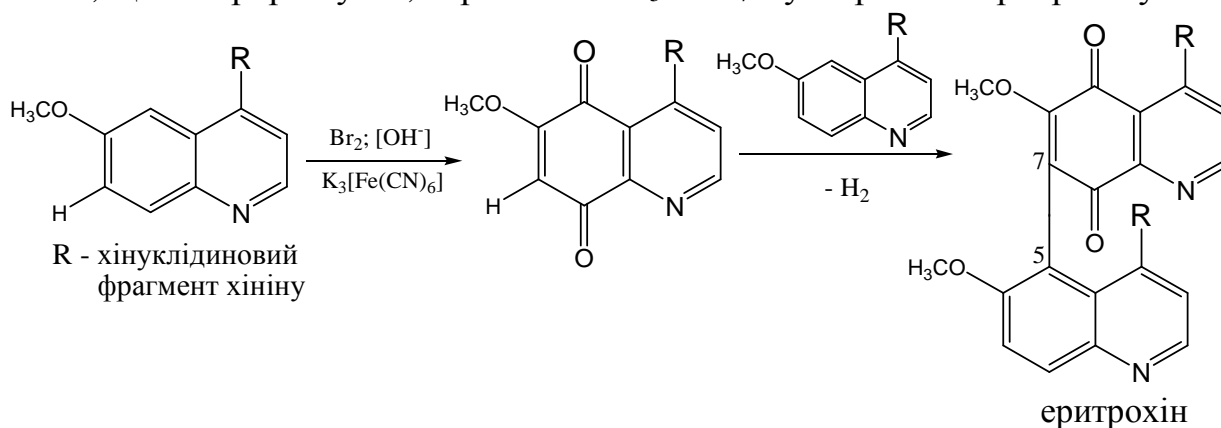
Примітка: \* - згідно з ЕР визначення питомого оптичного обертання відноситься до розділу «Випробування на чистоту субстанцій».

**1.5.** Згідно з ЕР для хініну гідрохлориду та сульфату рекомендується визначати рН розчинів субстанцій (див. нижче «Випробування на чистоту») та проводити ТШХ на пластинках силікагелю; рухома фаза - діетиламін, діетиловий етер, толуен в об'ємних співвідношеннях (10:24:40) відповідно; проявник - реактив йодоплатинату.

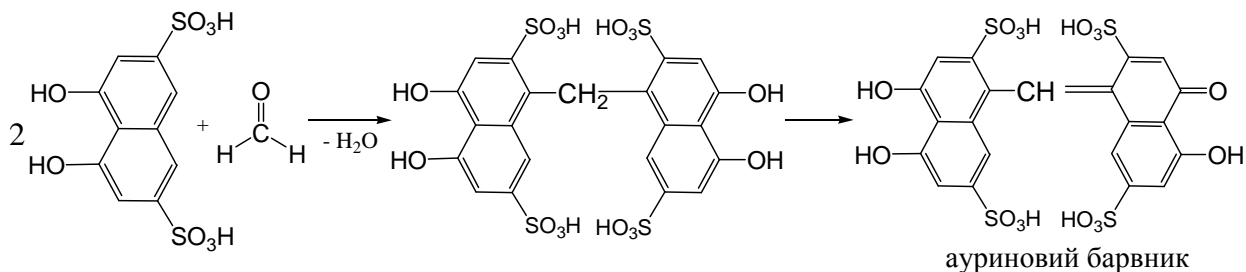
## 2. Нефармакопейні (неофіційальні) реакції

**2.1.** *Утворення герепатиту.* Підкислений сульфатною кислотою спиртовий розчин субстанції солі хініну взаємодіє зі спиртовим розчином йоду з утворенням характерних (у формі листочків) зелених кристалів герепатиту, що має наступну будову:  $[C_{20}H_{24}N_2O_2]_4 \cdot (H_2SO_4)_2 \cdot (HI)_2 \cdot I_4 \cdot 6H_2O$ .

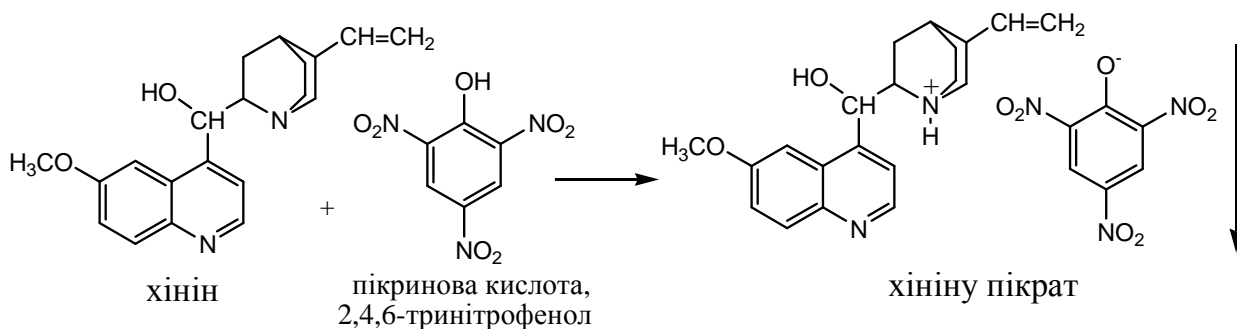
**2.2.** *Еритрохінна проба* перебігає під дією на розчин солі хініну бромної води та калій гексаціаноферату (III) в лужному середовищі; утворюється червоне забарвлення. Реакція в 10 разів чутливіша за талейохінну, проте забарвлення зберігається недовго. Припускають, що механізм реакції пов'язаний з окисненням хініну до похідного 5,8-хінолінхінону, який далі взаємодіє з хініном, що не прореагував, через атоми С<sub>5</sub> та С<sub>7</sub> з утворенням еритрохіну.



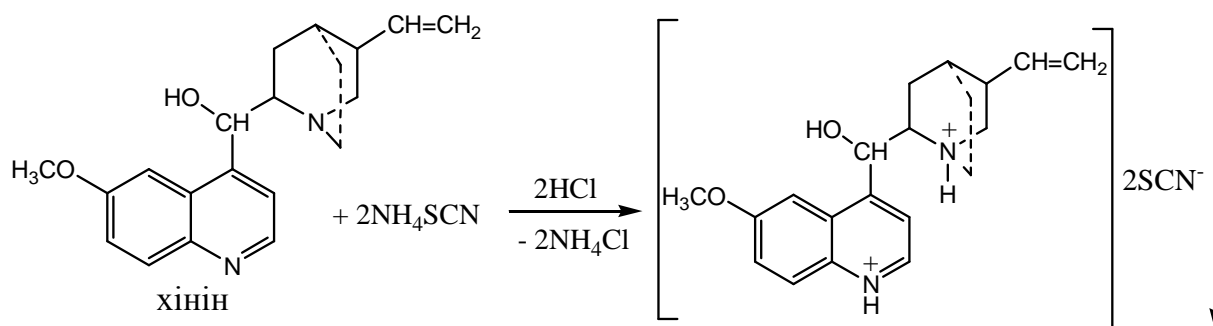
**2.3.** Наявність метоксильної групи в молекулі хініну також можна виявити сплавленням з перекисом бензоїлу  $(C_6H_5CO)_2O_2$ . В результаті утворюється формальдегід, який при взаємодії з хромотроповою кислотою в присутності концентрованої сульфатної кислоти утворює ауриновий барвник фіолетового кольору.



**2.4.** Як солі азотистих основ, субстанції солей хініну взаємодіють із загальноалкалоїдними (осаджувальними) реактивами: пікриною кислотою, гідраргірум(II) хлоридом, таніном, фосфорновольфрамовою кислотою (реактив Шейблера) та іншими (Додаток 16). Наприклад, при взаємодії солей хініну з пікриною кислотою (тринітрофенолом) утворюється жовтий осад хініну пікрату, який відфільтровують, промивають водою, висушують за температури 100-105 °С та визначають температуру плавлення.



**2.5.** Взаємодія з розчином амоній роданіду в присутності розчину хлористоводневої кислоти; утворюється осад:



**2.6.** УФ-спектроскопія. Розчини хініну гідрохлориду та хініну сульфату в етанолі мають максимуми абсорбції за довжиною хвилі 234, 278 та 331 нм, а в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої – за 318 та 347 нм.

**2.7.** ІЧ-спектроскопія. ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ відповідної солі хініну.

## Випробування на чистоту

**1. рН розчину** (МФ, ЕР, ГФ Х) субстанції у воді, вільній від вуглекислоти (для хініну сульфату – рН суспензії речовини у воді), повинно бути:

Таблиця 11

Субстанція	Концентрація водного розчину, мг/мл	рН
Хініну гідрохлорид	10	6,0 – 7,0
Хініну дигідрохлорид	30	2,0 – 3,0
Хініну сульфат	10	5,7 – 6,6
Хініну бісульфат	10	2,8 – 3,4

**2. Прозорість та кольоровість розчину** (МФ, ЕР, ГФ Х).

Згідно з МФ розчини субстанцій (крім хініну гідрохлориду) в 0,1 М кислоті хлористоводневій повинні бути прозорими та мати не більш інтенсивне забарвлення, ніж стандартний забарвлений розчин Жл2 (Yw2) при порівнянні методом, описаним в розділі «Забарвлення рідин». У випадку хініну гідрохлориду готують водний розчин субстанції, який повинен бути прозорим та безбарвним.

Згідно з ГФ Х розчини субстанцій у свіжопркип'яченій та охолодженій воді повинні бути прозорими, безбарвними, не повинні змінювати забарвлення індикаторів (лакмус, конго червоний, метиловий червоний, бромтимоловий синій).

**3. Супутні алкалоїди хінної кори** (МФ, ЕР, ГФ Х).

Згідно з МФ супутні алкалоїди хінної кори визначають *методом ТШХ* (для субстанцій хініну гідрохлориду та дигідрохлориду) та *методом ВЕРХ* (для субстанцій хініну сульфату та бісульфату).

У випадку хініну гідрохлориду на пластинку (силікагель) наносять окремо по 4 мкл кожного з двох розчинів у метанолі, що містять: (А) 10 мг випробовуваної речовини в 1 мл; (В) 0,25 мг цинхонідину в 1 мл. В якості рухомої фази використовують суміш толуену, ефіру та діетиламіну, взятих у відповідному співвідношенні. Після хроматографування пластинку виймають з хроматографічної камери, нагрівають за температури 105 °С протягом 30 хв, дають охолонути, обприскують розчином калій йодолатинату та оцінюють хроматограму при денному світлі. Будь-яка пляма, яку дає розчин А, крім основної плями, не повинна бути інтенсивнішою за пляму, що дає розчин В.

У випадку хініну дигідрохлориду наносять на пластинку (силікагель) окремо по 4 мкл кожного з 4 розчинів в метанолі, що містять: (А) 10 мг випробовуваної речовини в 1 мл; (В) 0,25 мг хініну в 1 мл; (С) 0,25 мг цинхонідину в 1 мл та (D) 10 мг випробовуваної речовини в 1 мл розчину С. Як рухому фазу використовують суміш толуену, ефіру та діетиламіну, взятих у відповідному співвідношенні. Після виймання пластинки з хроматографічної камери дають їй висохнути в струмі повітря протягом 15 хв і повторюють розділення. Нагрівають пластинку 30 хв за температури 105 °С, дають їй охолонути, обприскують розчином калій йодолатинату та оцінюють хроматограму на

денному світлі. Будь-яка пляма, яку дає розчин А, крім основної плями, не повинна бути інтенсивнішою за пляму, що дає розчин В або розчин С. Не слід звертати увагу на пляму, яку дає розчин А, розташовану трохи нижче основної плями. Тест вважається достовірним у тому випадку, якщо на хроматограмі розчину D видно дві чітко розділені плями.

У випадку хініну сульфату та бісульфату для проведення випробування використовують колонку з нержавіючої сталі (15 см x 4,6 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза - розчин, який готують за схемою: водний розчин калій дигідрогенфосфату та гексиламіну підкислюють до рН 3,0 розчином кислоти фосфатної та доводять водою до необхідного за ФС об'єму, далі до певного об'єму одержаного розчину додають ацетонітрил. Проявник - УФ-світло (316 нм).

Оцінювання результатів випробування: вміст дигідрохініну не повинен перевищувати 10 %, вміст цинхонідину – не більше 5 %, вміст інших супутніх алкалоїдів – не більше 2,5 %. Сумарний вміст супутніх алкалоїдів не повинен бути більше 15 %. Сторонніми речовинами із вмістом менше за 0,1 % нехтують.

Згідно з ЕР наявність супутніх алкалоїдів цинхони встановлюють методом РХ. Нерухома фаза - октадецилсиліл-силікагель; рухома фаза - водний розчин калій дигідрогенфосфату та гексиламіну, до якого після підкислення до рН 2,8 розчином кислоти фосфатної додають ацетонітрил та доводять до необхідного за ФС об'єму водою; проявник - УФ-світло (316 нм).

Згідно з ГФ Х граничний вміст супутніх алкалоїдів хінної кори визначають проведенням проби Кермер-Веллера за наступною схемою. Наважку субстанції розчиняють у воді за температури 60 °С у колбі з термостійкого скла, додають при постійному збовтуванні безводний натрій сульфат, приєднують зворотний холодильник та кип'ятять 1-2 хв до повного розчинення субстанції. Рідину швидко охолоджують водою до 15 °С при постійному перемішуванні, замінюють холодильник пробкою і залишають за цієї температури на 30 хв при частому струшуванні колби. Фільтрують через фільтр діаметром 8-10 см. До певної кількості фільтрату, взятого за температури 15 °С, додають без збовтування 6,5 мл розчину амоніаку (10-10,2 %), температура якого теж повинна бути 15 °С. При обережному перемішуванні повинна вийти прозора рідина.

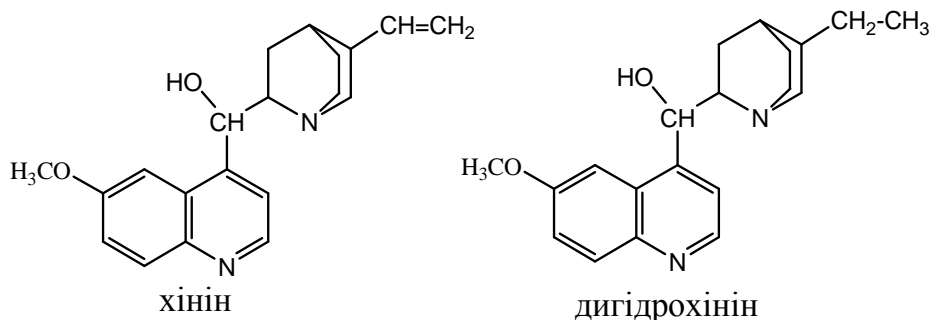
Проба Кермер-Веллера базується на тому, що солі (зокрема сульфати) супутніх алкалоїдів (цинхоніну, цинхонідину, хінідину та ін.) у холодній воді значно легше розчинні, а, з іншого боку, при підлучуванні розчином амоніаку, основа хініну порівняно краще розчинна, ніж основи супутніх алкалоїдів.

**4. Втрата в масі при висушуванні; сульфатна зола (МФ, ЕР, ГФ Х).**

**5. У субстанції хініну гідрохлориду** визначають домішки **сульфатів та барію** (МФ, ЕР, ГФ Х).

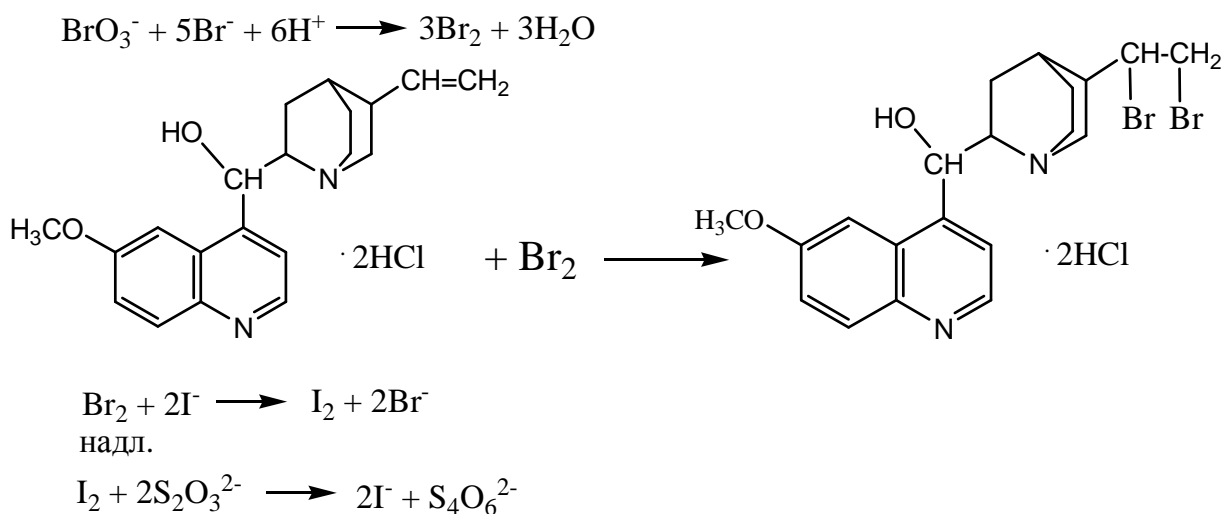
**6. ГФ Х для хініну гідрохлориду та сульфату** рекомендує визначати **мінеральні та органічні домішки** (субстанції повинні повністю розчинятися в суміші хлороформу та абсолютного спирту (2:1) з утворенням прозорих розчинів), а для хініну сульфату рекомендує визначати домішки **хлоридів**.

7. Згідно з МФ в субстанціях солей хініну визначають *граничний вміст дигідрохініну* (на відміну від хініну, має в хінуклідиновому фрагменті не етенільний (вінільний), а насичений етильний радикал):



У випадку субстанцій хініну гідрохлориду та дигідрохлориду вміст дигідрохініну розраховують за різницею двох кількісних визначень: *кислотно-основного титрування в неводному середовищі* (визначається сума хініну та можлива в ньому домішка - дигідрохініну) та *броматометрії* (визначається тільки хінін). Результати обох визначень виражають у відсотках. Різниця між ними не повинна бути більше 10 %.

*Броматометричне визначення* базується на бромованні вінільного радикалу в хінуклідиновому фрагменті *хініну*. Згідно з МФ титрування проводять прямим способом з йодометричним закінченням (для додаткового фіксування КТТ). Як титрант використовують 0,1 М розчин калій бромату; допоміжні реагенти - калій бромід, кислота хлористоводнева розведена; індикатор - розчин метилового червоного в етанолі. Титрують до появи жовтого забарвлення. Далі додають розчин калій йодиду, закривають колбу притертою пробкою та залишають у темряві на 5 хв. Титрують йод, виділений надлишком калій бромату, розчином натрій тіосульфату (0,1 М), додаючи розчин крохмалю, коли титруємий розчин стане світло-жовтого кольору. Закінчують титрування в момент знебарвлення синього кольору титруемого розчину (йодометричне закінчення). Хімічні реакції броматометричного титрування на прикладі хініну дигідрохлориду можна показати наступними рівняннями:



$M_{\text{ек}} = \frac{1}{2}M$ .м.(хініну хлориду або дигідрохлориду, в перерахунку на висушену речовину).



Окисно-відновна реакція утворення бромиду за рівнянням:

$\text{BrO}_3^- + 5\text{Br}^- + 6\text{H}^+ \rightarrow 3\text{Br}_2 + 3\text{H}_2\text{O}$  та подальше бромидування вільного радикалу хініну перебігають не миттєво, а вимагають деякого часу. Тому, враховуючи вплив фактору часу, для попередження перетитрування МФ рекомендує, по суті, подвійне фіксування КТТ.

У випадку субстанцій хініну сульфату та бісульфату вміст дигідрохініну визначають при проведенні випробування на супутні алкалоїди хініної кори методом ВЕРХ (див. п.3 «Випробування на чистоту»).

## Кількісне визначення субстанцій солей хініну

### Фармакопейні методи кількісного визначення

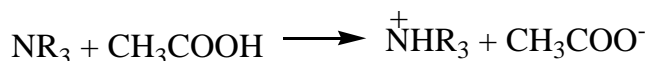
1. Метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі (МФ). Основні властивості хініну не достатньо сильні, щоб проводити кількісне визначення його солей методом ацидиметрії у водному середовищі. Тому в якості розчинника (середовища) для підсилення основних властивостей хініну використовують протолітичний кислотний (протогенний) розчинник - льодяну оцтову кислоту у суміші з ангідридом оцтової кислоти (у випадку хініну сульфату також рекомендують суміш хлороформу та оцтового ангідриду; *EP*). Оцтовий ангідрид підвищує кислотність та діелектричну проникність середовища, що сприяє покращенню умов титрування.

Як титрант для кількісного визначення слабких основ та їх солей використовують 0,1 М розчин перхлоратної (хлорної) кислоти, яка в середовищі кислоти оцтової льодяної (вміст  $\text{CH}_3\text{COOH}$  не менше 98,0 %) або безводної (вміст  $\text{CH}_3\text{COOH}$  не менше 99,6 %) є найсильнішою серед кислот. Титрування проводять до зміни забарвлення індикатора (кристалічний фіолетовий).

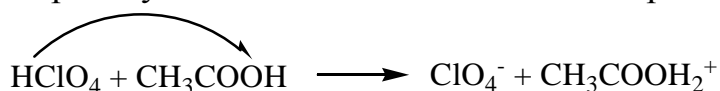
При визначенні хініну гідрохлориду та дигідрохлориду, як солей галогеноводневих кислот, додатково додають розчин гідраргірум(II) ацетату в льодяній оцтовій кислоті. Це пояснюється тим, що в процесі титрування зазначених солей хініну утворюється хлористоводнева кислота, що, як і решта галогеноводневих кислот (на відміну від оксигенових кислот), здатна проявляти достатньо високі кислотні властивості в неводному середовищі (льодяна або безводна оцтова кислота), що може призвести до зміщення КТТ. Щоб уникнути цього, хлористоводневу кислоту, що утворюється в процесі титрування, зв'язують гідраргірум(II) ацетатом в малодисоціюючу сполуку  $\text{HgCl}_2$ .

### **Загальна схема визначення основ та солей негалогеноводневих кислот**

1.) під дією неводного розчинника (наприклад, льодяної оцтової кислоти) посилюються основні властивості досліджуваної речовини:

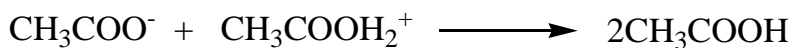


2.) у розчині титранту (0,1 М розчин перхлоратної кислоти в льодяній оцтовій кислоті) оцтова кислота проявляє властивості основи, тобто приймає йон Гідрогену  $\text{H}^+$  від сильнішої кислоти – перхлоратної:

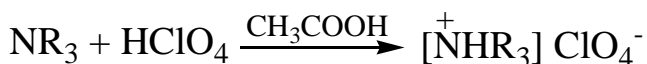


3.) взаємодія досліджуваної речовини з титрантом (основне рівняння визначення):  $\overset{+}{N}HR_3 + ClO_4^- \longrightarrow [NHR_3]^+ ClO_4^-$

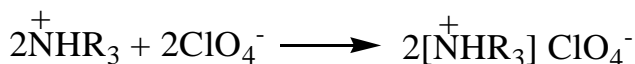
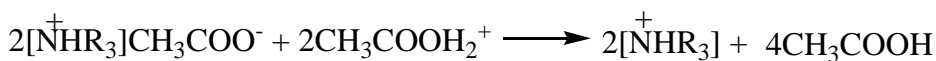
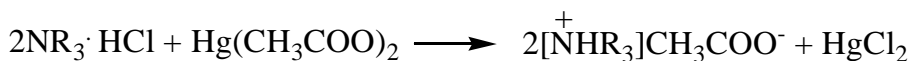
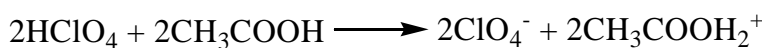
4.) реакція нейтралізації ацетат-іонів (обумовлюють в льодяній оцтовій кислоті лужність розчину) йонами ацетонію (обумовлюють кислотність розчину) в процесі титрування. Як видно з наступного рівняння, утворюються молекули розчинника, в середовищі якого перебігає титрування:



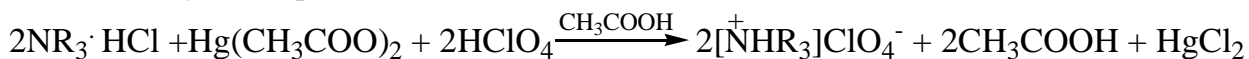
Сумарно процес визначення основ та солей негалогеноводневих кислот можна показати наступним рівнянням:



**Загальна схема визначення солей галогеноводневих кислот:**

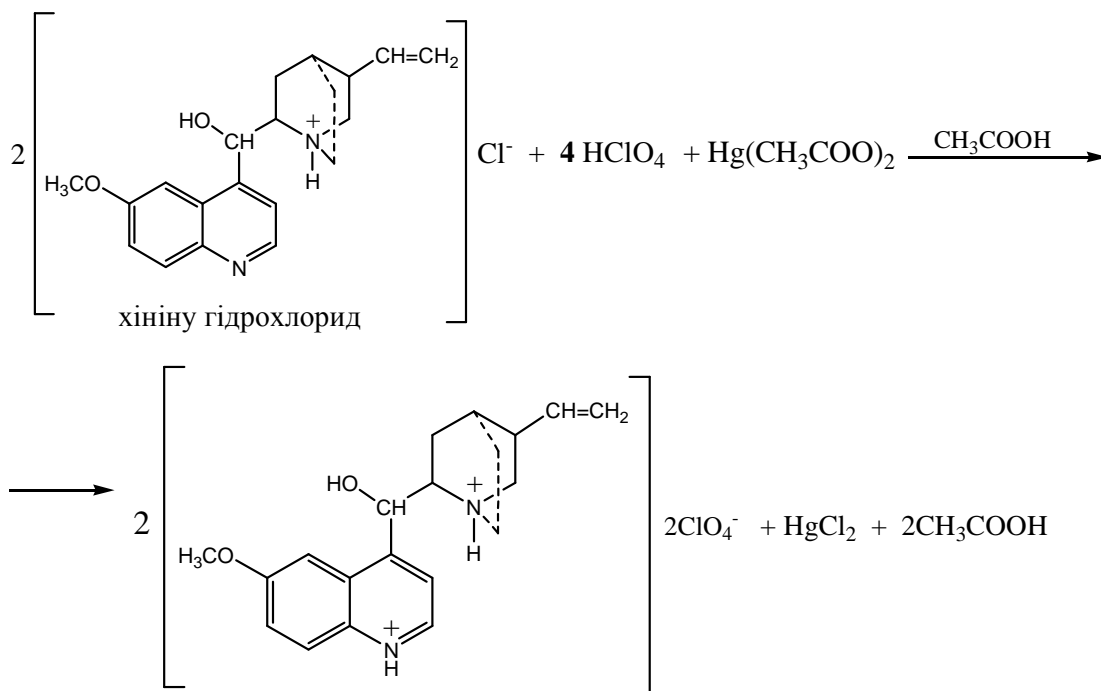


Сумарно процес визначення солей галогеноводневих кислот можна показати наступним рівнянням:



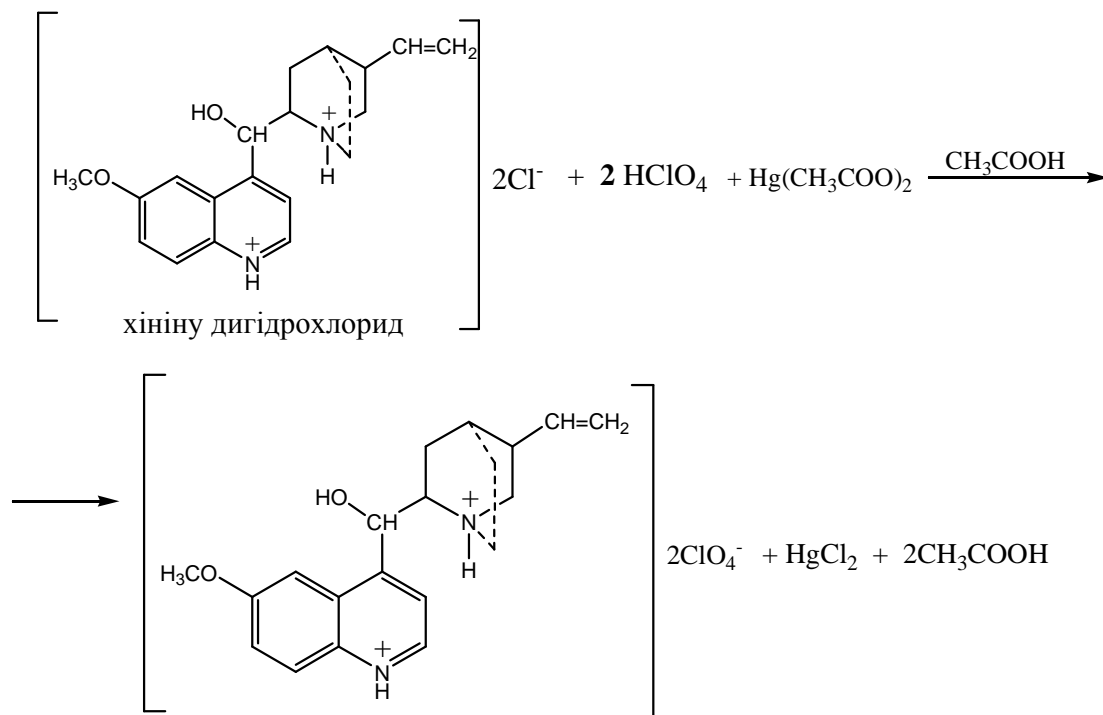
Взаємодію субстанцій солей хініну з титрантом можна показати наступними рівняннями:

Для хініну гідрохлориду:



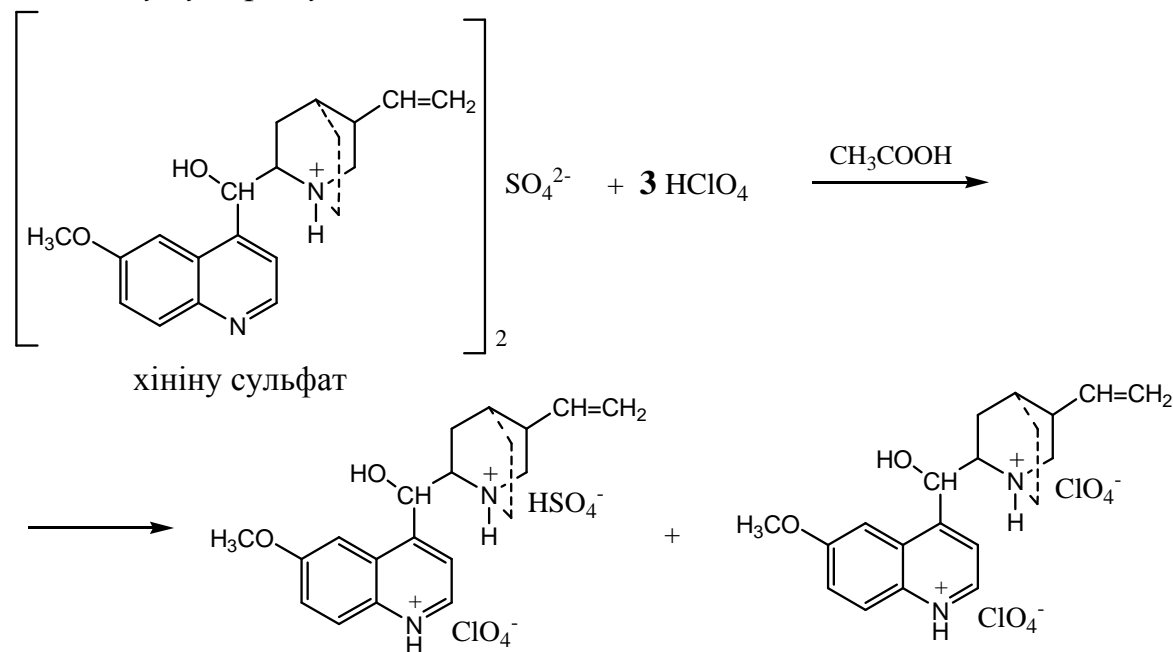
$M_{ек} = 1/2 \text{ М.м. (безводної солі хініну гідрохлориду)}$ .

Для хініну дигідрохлориду:



$M_{\text{ек}} = \frac{1}{2} \text{ М.м.}$  (безводної солі хініну дигідрохлориду).

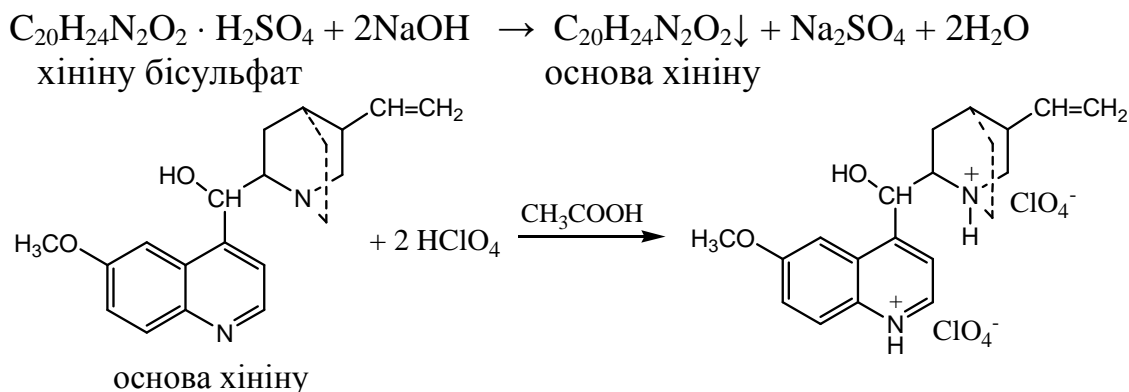
Для хініну сульфату:



$M_{\text{ек}} = \frac{1}{3} \text{ М.м.}$  (безводної солі хініну сульфату). Через те, що  $pK_a$  сульфатної та перхлоратної кислот в середовищі льодяної оцтової кислоти близькі за значенням, у випадку титрування хініну сульфату перхлоратною кислотою утворюються хініну диперхлорат та хініну гідрогенсульфат-перхлорат.

Згідно з вимогами **EP** при визначенні хініну сульфату в якості розчинника використовують суміш хлороформу та оцтового ангідриду, а КТТ фіксують потенціометрично.

Визначення хініну бісульфату має наступну особливість: точну наважку досліджуваної субстанції розчиняють у воді, додають розчин натрій гідроксиду та екстрагують хлороформом (3 порціями). Зібрані разом хлороформні екстракти промивають водою, висушують безводним натрій сульфатом, випаровують насухо за зниженого тиску. Одержаний сухий залишок розчиняють в льодяній оцтовій кислоті та титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти в льодяній оцтовій кислоті до зміни забарвлення індикатора (кристалічний фіолетовий):



$M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.$  (безводної солі хініну бісульфату).

Вимоги МФ щодо вмісту солей хініну у відповідних субстанціях наведені в таблиці 12.

Таблиця 12

Вимога МФ до вмісту солей хініну у відповідних субстанціях	
Хініну гідрохлорид	має містити не менше 98,5 і не більше 101,0 % $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ у перерахунку на суму алкалоїдів та на висушену речовину.
Хініну дигідрохлорид	має містити не менше 99,0 і не більше 101,0 % $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ у перерахунку на суму алкалоїдів та на висушену речовину.
Хініну сульфат	має містити не менше 99,0 і не більше 101,0 % $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$ у перерахунку на суму алкалоїдів та на висушену речовину.
Хініну бісульфат	має містити не менше 98,5 і не більше 101,5 % всіх алкалоїдів, розрахованих як $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$ у перерахунку на висушену речовину.

2. Для хініну гідрохлориду **EP** рекомендує проводити *кислотно-основне титрування за наступною схемою*. Наважку субстанції розчиняють в етанолі (96%) та додають певний точний об'єм 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти. Титрують 0,1 М розчином натрій гідроксиду, встановлюючи КТТ потенціометрично. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.  $M_{ек} = M.м.$  (безводної солі хініну гідрохлориду).

3. *Гравіметричний (ваговий) метод (ГФХ).* Метод полягає в екстрагуванні основи хініну хлороформом з лужних розчинів його солей. Для цього точну наважку субстанції поміщають в ділительну лійку, розчиняють у воді, додають розчин натрій гідроксиду та основу, що виділилася, екстрагують хлороформом (чотирикратне екстрагування). Хлороформну витяжку переносять в іншу ділительну лійку, промивають водою. Дають рідині добре розшаруватися і обережно зливають хлороформний шар через змочений хлороформом фільтр з безводним натрій сульфатом. Фільтр та натрій сульфат промивають хлороформом, приєднуючи його до основного розчину. Хлороформ відганяють на водяній бані, до залишку додають абсолютний спирт. Спирт відганяють досуха на водяній бані. Залишок сушать за температури 100-105°C до постійної ваги.

Таблиця 13

Субстанція	Рівняння методу
Хініну гідрохлорид	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + NaOH \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 \downarrow + NaCl + H_2O$
Хініну дигідрохлорид	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl + 2NaOH \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 \downarrow + 2NaCl + 2H_2O$
Хініну сульфат	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 + 2NaOH \rightarrow 2C_{20}H_{24}N_2O_2 \downarrow + Na_2SO_4 + 2H_2O$
Хініну бісульфат	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 + 2NaOH \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 \downarrow + Na_2SO_4 + 2H_2O$

Грамовий вміст безводної солі хініну у визначаємій наважці субстанції розраховують за формулою:

$$X = m_{гр. ф} \cdot F,$$

де:

$X$  – грамовий вміст безводної солі хініну у визначаємій наважці субстанції, г;

$m_{гр. ф}$  – маса гравіметричної форми (точна), г;

$F$  – гравіметричний фактор (гравіметричний коефіцієнт, фактор перерахунку), що для хініну гідрохлориду, дигідрохлориду та сульфату наведено в ГФХ або можна розрахувати за формулою:

$$F = \frac{M_m(\text{безв. солі хініну})}{M_m(\text{гр. ф.})},$$

де:

$M_m(\text{безв. солі хініну})$  – молекулярна маса безводної солі хініну;

$M_m(\text{гр. ф.})$  – молекулярна маса гравіметричної форми (основи хініну).

Гравіметричні фактори F (фактори перерахунку) солей хініну наведені в Таблиці 14.

Таблиця 14

Субстанція	Формула та М.м. безводної субстанції	Розрахунок гравіметричного фактора <b>F</b> $F = \frac{M_m(\text{безв. солі хініну})}{M_m(\text{гр.ф.})}$
Хініну гідрохлорид	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ 360,92	$F = 360,92 / 324,43 = 1,112$
Хініну дигідрохлорид	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ 397,35	$F = 397,35 / 324,43 = 1,225$
Хініну сульфат	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$ 747,0	$F = 747,0 / (324,43 \cdot 2) = 1,151$
Хініну бісульфат	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$ 422,6	$F = 422,6 / 324,43 = 1,303$

Відсотковий вміст солі хініну  $C\%$  в перерахунку на суху речовину можна розрахувати за формулами:

$$C\% = \frac{m_{\text{гр.ф.}} \cdot F \cdot 100}{m_{\text{субст.}}} \quad \text{або} \quad C\% = \frac{X \cdot 100}{m_{\text{субст.}}},$$

де:

$m_{\text{субст.}}$  - наважка (точна) субстанції визначаємої солі хініну, г.

*Оцінювання результату:* за вимогою ГФ X вміст солей хініну в перерахунку на суху речовину повинен бути не менше 99,0 %.

#### Нефармакопейні (неофіціальні) методи кількісного визначення

**1. Кислотно-основне титрування в двофазному середовищі,** базується на визначенні солей хініну за кислотою, зв'язаною з основою алкалоїду. Визначення можна провести за наступною схемою: точну наважку субстанції солі хініну розчиняють у нейтралізованій за фенолфталеїном спирто-хлороформній суміші та титрують при збовтуванні 0,1 М розчином натрій гідроксиду до рожевого забарвлення (індикатор - фенолфталеїн).

Основа хініну, що утворюється в процесі титрування, екстрагується органічним розчинником (хлороформом). Таким чином, титрування солей хініну в двофазному середовищі (гетерофазне, або екстракційне титрування) дозволяє уникнути можливого зміщення КТТ через вплив основних властивостей хініну, який виділяється в процесі титрування.

Субстанція	Рівняння реакції
Хініну гідрохлорид	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + NaOH \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 + NaCl + H_2O$
Хініну дигідрохлорид	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl + 2NaOH \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 + 2NaCl + 2H_2O$
Хініну сульфат	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 + 2NaOH \rightarrow 2C_{20}H_{24}N_2O_2 + Na_2SO_4 + 2H_2O$
Хініну бісульфат	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 + 2NaOH \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 + Na_2SO_4 + 2H_2O$
<p><math>M_{ек} = M.м.</math> (для нейтральних солей хініну, тобто для хініну гідрохлориду та сульфату);  <math>M_{ек} = \frac{1}{2}M.м.</math> (для кислих солей хініну, тобто для хініну дигідрохлориду та бісульфату).</p>	

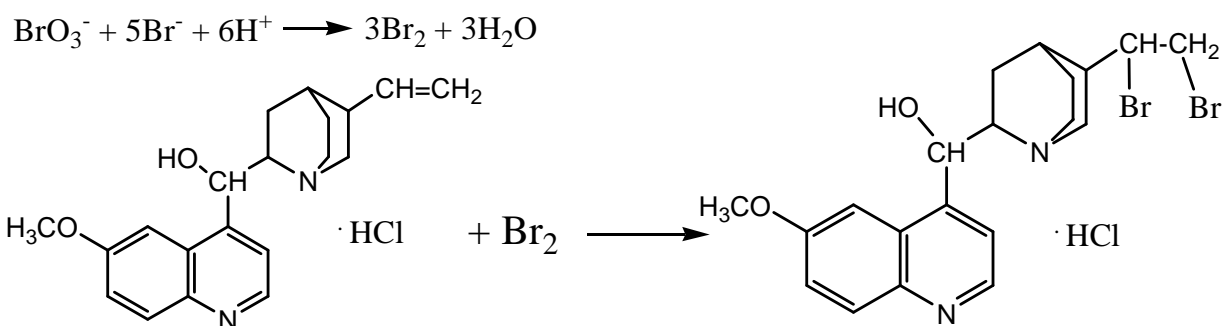
2. *Кислотно-основне титрування за основою хініну*, яку виділяють з водного розчину субстанції дією луку (Таблиця 16). Основу хініну екстрагують декількома порціями хлороформу або ефіру до повноти добування, після чого органічний розчинник відганяють на водяній бані. Сухий залишок основи розчиняють при слабкому нагріванні на водяній бані в етанолі, додають воду і титрують розчином хлористоводневої кислоти (індикатор - метиловий червоний) до переходу жовтого забарвлення в рожеве.

Таблиця 16

Субстанція	<i>Рівняння одержання основи хініну:</i>
Хініну гідрохлорид	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + NaOH \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 + NaCl + H_2O$
Хініну дигідрохлорид	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl + 2NaOH \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 + 2NaCl + 2H_2O$
Хініну сульфат	$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 + 2NaOH \rightarrow 2C_{20}H_{24}N_2O_2 + Na_2SO_4 + 2H_2O$
Хініну бісульфат	$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 + 2NaOH \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 + Na_2SO_4 + 2H_2O$
<b><i>Взаємодія основи хініну з титрантом:</i></b>	
$C_{20}H_{24}N_2O_2 + HCl \rightarrow C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$	
<p><math>M_{ек} = M.м.</math> (хініну гідрохлориду, дигідрохлориду або бісульфату);  <math>M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.</math> (хініну сульфату).</p>	

**3. Броматометрія (прямий спосіб титрування)** за наступною схемою: точну наважку субстанції розчиняють у воді. До одержаного розчину додають концентровану хлористоводневу кислоту, калій бромід і титрують 0,1 М розчином калій бромату до появи жовтого забарвлення. Індикатор - метиловий червоний. Метод базується на бромованні вінільного радикалу хінуклідинового фрагмента хініну.

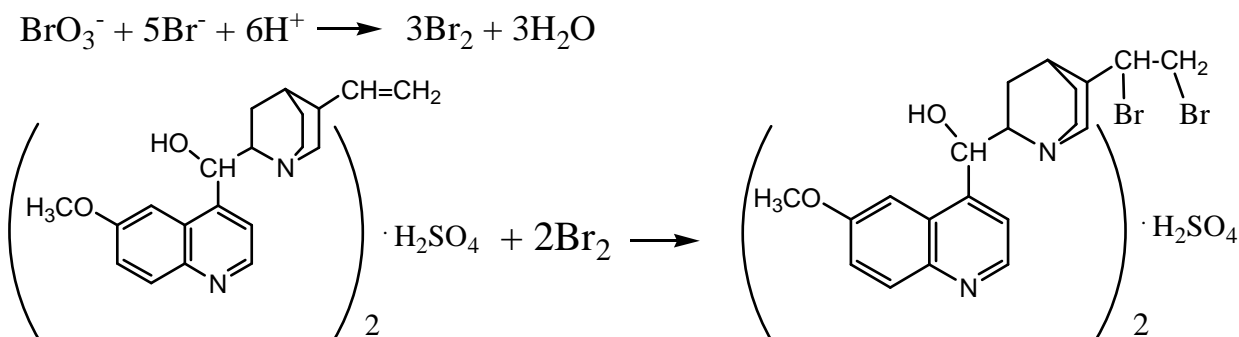
Рівняння реакцій броматометричного визначення *хініну гідрохлориду*  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ :



$$M_{ек} = \frac{1}{2} \text{ М.м.} (C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O).$$

Рівняння реакцій та значення  $M_{ек}$  при броматометричному визначенні *хініну дигідрохлориду та бісульфату* аналогічні хініну гідрохлориду.

Рівняння реакцій визначення *хініну сульфату*  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ :



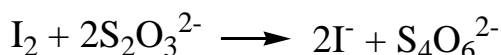
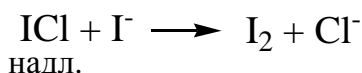
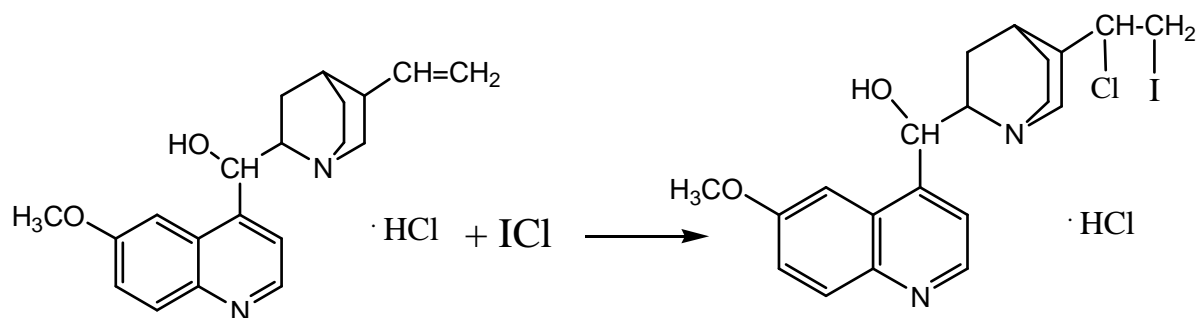
$$M_{ек} = \frac{1}{4} \text{ М.м.} ((C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O)$$

**4. Йодхлорметрія**, як і броматометрія, пов'язана з наявністю ненасиченого вінільного радикала в будові хініну. Титрування проводять зворотним способом з йодометричним закінченням.

Точну наважку субстанції розчиняють у воді в склянці з притертою пробкою. До одержаного розчину субстанції додають титрований розчин йодмоноклориду в надлишку та залишають на певний час. Надлишок йодмоноклориду визначають в аліквотній частині фільтрату після відокремлення осаду продукту реакції, що пов'язано з адсорбцією йоду осадом. Далі для розкладання надлишку йодмоноклориду додають розчин калій йодиду. Утворений йод титрують розчином натрій тіосульфату (індикатор - крохмаль). Паралельно проводять контрольний дослід.



Рівняння реакцій методу на прикладі визначення *хініну гідрохлориду*  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ ;  $M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.(C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O)$ :

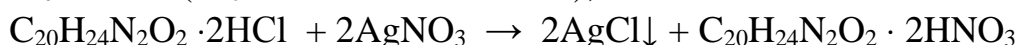
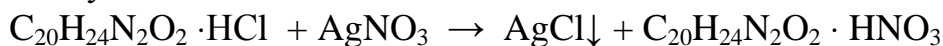


У випадку визначення субстанцій *хініну дигідрохлориду та бісульфату*  $M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.$ ; у випадку *хініну сульфату*  $M_{ек} = \frac{1}{4} M.м.$

**5. Йодометрія** базується на утворенні осаду полійодиду хініну в середовищі насиченого розчину натрій хлориду. Осаджувальним реактивом є водний розчин йоду з калій йодидом.

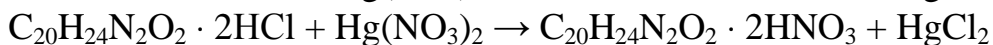
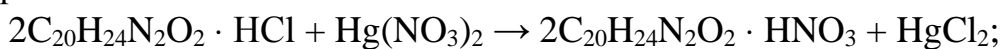
Визначення проводиться за наступною схемою: наважку (точну) субстанції поміщають у мірну колбу, розчиняють у насиченому розчині натрій хлориду, додають надлишок 0,1 М розчину йоду, доводять об'єм розчину до мітки розчинником та залишають на певний час. Далі фільтрують та в аліквотній частині фільтрату титрують надлишок йоду 0,1 М розчином натрій тіосульфату (індикатор - крохмаль). Для хініну гідрохлориду, дигідрохлориду та бісульфату  $M_{ек} = \frac{1}{14} M.м.$ , для хініну сульфату  $M_{ек} = \frac{1}{28} M.м.$  [48].

**6. Аргентометрія** за методом Фаянса в присутності індикатора бромфенолового синього для визначення галогеноводневих солей хініну. Точну наважку хініну гідрохлориду або дигідрохлориду розчиняють у воді, додають 2-3 краплі розчину бромфенолового синього і по краплях розведеної оцтової кислоти до одержання зеленувато-жовтого забарвлення, після чого титрують 0,1 М розчином аргентум нітрату до синьо-фіолетового забарвлення утвореного осаду.

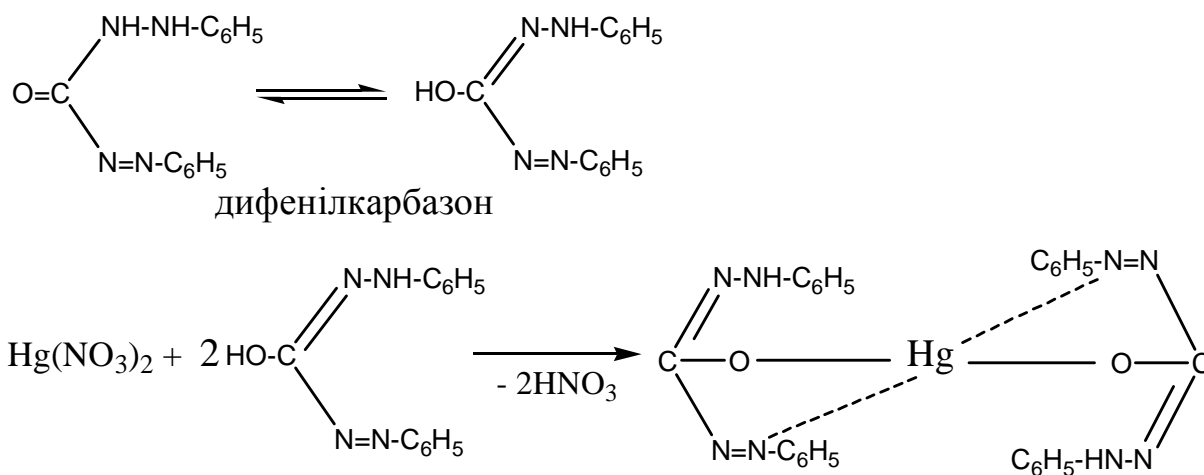


**7. Меркуриметрія** для визначення галогеноводневих солей хініну (гідрохлориду та дигідрохлориду). Точну наважку хініну гідрохлориду або дигідрохлориду розчиняють у воді, додають 2-3 краплі розчину дифенілкарбазону або 5-7 крапель розчину дифенілкарбазиду, 1-2 краплі розведеної нітратної

кислоти і титрують 0,1 М розчином гідраргірум(II) нітрату до фіолетового забарвлення:



Надлишкова крапля титранту розчину  $Hg(NO_3)_2$  реагує з індикатором за наступною схемою:



$$M_{ек} = M.м.(C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O),$$

$$M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.(C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl).$$

**8. Фотоколориметрія** базується на одержанні амонійної солі пікрату хініну, що має жовте забарвлення.

**9. УФ-спектрофотометрія** для хініну гідрохлориду та хініну сульфату:

Таблиця 17

Субстанція	розчинник	аналітична довжина хвилі, нм	$A_{1 см}^{1\%}$
Хініну гідрохлорид	0,1 М HCl	318	112
	0,1 М HCl	347	140,3
	етанол	234	880,03
	етанол	331	127,98
	етанол	278	98,00
Хініну сульфат	етанол	234	860,0
	етанол	278	98,7
	етанол	331	125,1
	0,1 М HCl	318	115
	0,1 М HCl	347	134,2

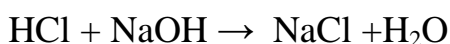
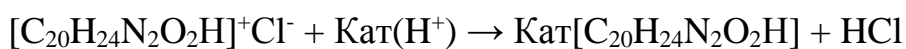
**10. Флуориметрія**, для проведення якої основу хініну виділяють з відповідної солі хініну 10%-вим розчином натрій гідроксиду. Одержану основу алкалоїду екстрагують сумішшю хлороформу з етанолом (2:1). Розчинник відганяють. Залишок розчиняють в 0,1 М розчині сульфатної кислоти та вимірюють інтенсивність флуоресценції за довжиною хвилі 430 нм.

**11.** Показана можливість використання *методу ГРХ* для якісного та кількісного аналізу хініну гідрохлориду шляхом прямого хроматографування.

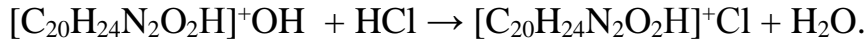
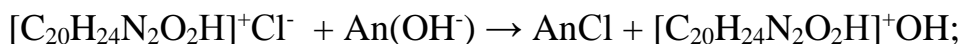
Якісну оцінку проводять, встановлюючи величину відношення часу утримування досліджуваної субстанції до внутрішнього стандарту (2,22 відн. од.). Кількісне визначення виконують методом внутрішнього стандарту.

**12. Метод іонообмінної хроматографії** за допомогою катіонітів або аніонітів.

При пропусканні розчину солі хініну через катіоніт Кат(H<sup>+</sup>) основа алкалоїду адсорбується катіонітом. Елюатом виступає кислота HCl або H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, яку титрують розчином натрій гідроксиду (алкаліметрія). На прикладі хініну гідрохлориду хімічні реакції, що перебігають на катіоніті та в процесі алкаліметричного титрування елюату, можна показати наступними рівняннями:



При використанні аніонітів An(OH<sup>-</sup>) адсорбується кислота (HCl або H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), а в елюат виділяється основа алкалоїду. Для повного вимивання основи використовують спирт (водою проводять елюацію при аналізі солей, основи яких в ній розчинні). Основу хініну визначають ацидиметрично. На прикладі хініну гідрохлориду зазначені хімічні реакції можна показати наступними рівняннями:



**Форма випуску.** В медичній практиці найчастіше застосовують хініну сульфат, гідрохлорид та дигідрохлорид.

Випускають: порошок, таблетки хініну гідрохлориду, сульфату та бісульфату; капсули хініну сульфату; 50 % розчин хініну дигідрохлориду в ампулах по 1 мл (таблиця 5).

**Стерилізація.** Водні розчини солей хініну для парентерального введення рекомендується виготовляти в асептичних умовах. Ця вимога обумовлена тим, що солі хініну з оксигеновими кислотами (наприклад, хініну сульфат, бісульфат) при нагріванні легко ізомеризуються в токсичну речовину хінотоксин - вторинна основа кетонного характеру, в молекулі якої хінуклідиновий цикл розкритий (схема 7). Тому солі хініну з безоксигеновими кислотами мають в цьому відношенні перевагу, оскільки вони легко стерилізуються при нагріванні без руйнування. Так, враховуючи стійкість при стерилізації та добру розчинність у воді (таблиця 6), хініну дигідрохлорид випускають у вигляді 50 % розчину для ін'єкцій, а хініну гідрохлорид і, тим більше, сульфат та бісульфат у вигляді таблеток та капсул (таблиця 5).

Розчини хініну гідрохлориду та дигідрохлориду стерилізують текучою парою за 100 °C протягом 30 хв.

**Зберігання.** Солі хініну зберігають у добре закупореній тарі, що захищає від дії світла.

**Додаткова інформація (МФ).** На сухому повітрі *хініну бісульфат* ви-кристалізовується. Навіть у темряві він поступово розкладається у вологій атмосфері, причому руйнування прискорюється за підвищеної температури.

На світлі *хініну дигідрохлорид* стає жовтим. Навіть за відсутності світла він поступово розкладається у вологій атмосфері, причому руйнування прискорюється за підвищеної температури.

### 2.3. Фармакопейний аналіз лікарських препаратів солей хініну

№ з/п	Назва монографії	Фармакопея
1.	Quinini dihydrochloridi injectio, Quinine dihydrochloride injection	МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
2.	Quinini sulfas compressi, Quinine sulfate tablets	МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
3.	Quinini bisulfas compressi, Quinine bisulfate tablets	МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
4.	Quinine Dihydrochloride Intravenous Infusion	ВР, Volume III, Specific Monographs
5.	Quinine Sulphate Tablets	ВР, Volume III, Specific Monographs
6.	Quinine Bisulphate Tablets	ВР, Volume III, Specific Monographs
7.	Quinine Sulfate Capsules	USP, USP Monographs
8.	Quinine Sulfate Tablets	USP, USP Monographs
9.	Solutio Chinini dihydrochloridi 50 % pro injectionibus	ГФ X, ст.146
10.	Tabulettae Chinini hydrochloridi 0,25 aut 0,5	ГФ X, ст.148
11.	Tabulettae Chinini sulfatis 0,25 aut 0,5	ГФ X, ст.150

**1.) МФ містить наступні монографії на лікарські препарати солей хініну:**

№ з/п	Назва монографії	Опис	Фармакопея
1.	Quinini dihydrochloridi injectio, Quinine dihydrochloride injection	майже безкольоровий або світло-жовтого кольору розчин	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
2.	Quinini sulfas compressi, Quinine sulfate tablets	вкриті оболонкою таблетки	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
3.	Quinini bisulfas compressi, Quinine bisulfate tablets	вкриті оболонкою таблетки	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs

**Ідентифікація солей хініну в наведених лікарських препаратах:**

Quinini dihydrochloridi injectio, Quinine dihydrochloride injection	Quinini sulfas compressi, Quinine sulfate tablets	Quinini bisulfas compressi, Quinine bisulfate tablets
1.) випробування флуоресценції; 2.) талейохінна проба; 3.) реакція на $\text{Cl}^-$ йони.	1.) рН 1% суспензії хініну сульфату, екстрагованого з порошку таблеток сумішшю хлороформу з етанолом, має бути 5,5-7,0;	1.) рН 1% водного розчину хініну бісульфату, екстрагованого з порошку таблеток сумішшю хлороформу з етанолом, має бути 2,3-4,0;
	2.) <i>ТШХ</i> в двох варіантах: 2.1.) нерухома фаза – силікагель; рухома фаза - суміш толуену, ефіру та діетиламіну; проявник – УФ-світло (254 нм); 2.2.) нерухома фаза – силікагель; рухома фаза - суміш толуену, ефіру та діетиламіну; проявник – розчин калій тетрадобісмутату; 3.) <i>ВЕРХ</i> , методика та оцінювання результатів аналогічні як при випробуванні на <i>супутні алкалоїди хінної кори</i> в субстанціях хініну сульфату та бісульфату (див. вище розділ «Випробування на чистоту»); 4.) УФ-спектроскопія; 5.) реакція на $\text{SO}_4^{2-}$ йони.	

### **Випробування на чистоту**

*Випробування на супутні алкалоїди цинхони* проводять для всіх зазначених препаратів. При цьому у випадку *ін'єкційного розчину хініну дигідрохлориду* виконують метод *ТШХ*: нерухома фаза – силікагель; рухома фаза - суміш хлороформу, ацетону та діетиламіну; проявник – розчин калій тетраїодобісмутату; а для *таблетованих препаратів* виконують метод *ВЕРХ* - методика та оцінювання результатів аналогічні як при випробуванні на *супутні алкалоїди хінної кори* в субстанціях хініну сульфату та бісульфату (див. вище розділ «Випробування на чистоту» для субстанцій солей хініну).

*Випробування на граничний вміст дигідрохініну* проводять для всіх зазначених препаратів такими ж методами як і при аналогічному випробуванні у відповідних субстанціях солей хініну (див. вище розділ «Випробування на чистоту» для субстанцій солей хініну).

*pH ін'єкційного розчину хініну дигідрохлориду* має бути 1,5-3,0.

*Випробування на розчинення та розпадання таблеток* проводять для таблеток хініну сульфату та бісульфату.

**Кількісне визначення** проводять *методом кислотно-основного титрування в неводному середовищі*.

У випадку *таблеток хініну сульфату та бісульфату* в якості розчинника використовують ангідрид оцтової кислоти, в якості титранту – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти, КТТ встановлюють потенціометрично.

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 26,10мг  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ .

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 54,86мг  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 7H_2O$ .

У випадку *розчину хініну дигідрохлориду* для *ін'єкцій* попередньо осаджують основу хініну розчином натрій гідроксиду; виділену основу екстрагують хлороформом, який відганяють, а сухий залишок розчиняють в ангідрид оцтової кислоти, додають льодяну оцтову кислоту та титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти в присутності індикатора кристалічного фіолетового.

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 19,87мг  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ .

**Зберігання.** В захищеному від світла місці; для таблеток також у щільно закритих контейнерах.

Quinine sulfate tablets: 300 мг хініну сульфату ( $2H_2O$ ) приблизно відповідає 248,6 мг безводного хініну.

Quinine bisulfate tablets: 300 мг хініну бісульфату ( $7H_2O$ ) приблизно відповідає 177,4 мг безводного хініну.

2.) ВР містить наступні монографії на лікарські препарати солей хініну:

№	Назва монографії	Опис	Фармакопея
1.	Quinine Dihydrochloride Intravenous Infusion	стерильний розчин хініну дигідрохлориду у воді для ін'єкцій безкольоровий або світло-жовтого кольору	ВР, Volume III, Specific Monographs
2.	Quinine Sulphate Tablets	вкриті оболонкою таблетки	ВР, Volume III, Specific Monographs
3.	Quinine Bisulphate Tablets	вкриті оболонкою таблетки	ВР, Volume III, Specific Monographs

**Ідентифікація** солей хініну в наведених лікарських препаратах:

Назва монографії	Реакції ідентифікації		
Quinine Dihydrochloride Intravenous Infusion		—*	реакція на відповідний аніон (Cl <sup>-</sup> або SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )
Quinine Sulphate Tablets	ТШХ (нерухома фаза – силікагель; рухома фаза - суміш діетиламіну, ацетону і толуену; проявник - розчин калій тетраїодобісмутату).	рН 1% суспензії хініну сульфату, екстрагованого з порошку таблеток сумішшю хлороформу з етанолом, має бути 5,7-6,6	
Quinine Bisulphate Tablets		рН 1% водного розчину хініну бісульфату, екстрагованого з порошку таблеток сумішшю хлороформу з етанолом, має бути 2,8-3,4	

Примітка:

\*- рН зазначеного розчину визначають в розділі «ВИПРОБУВАННЯ, Кислотність» («TESTS, Acidity») відповідної ФС.

**Випробування на чистоту**

*Присутність супутніх алкалоїдів цинхони визначають методом РХ.*

*Кислотність визначають у випадку ін'єкційного розчину хініну дигідрохлориду, показник рН розчину має бути 1,5-3,0.*

Випробування на розчинення таблеток проводять для таблеток хініну сульфату та бісульфату.

**Кількісне визначення** проводять методом кислотно-основного титрування в неводному середовищі.

У випадку таблеток хініну сульфату та бісульфату в якості розчинника використовують ангідрид оцтової кислоти, в якості титранту – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти, індикатор - кристалічний фіолетовий.

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 26,10 мг  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ .

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 54,86 мг  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 7H_2O$ .

У випадку розчину хініну дигідрохлориду для ін'єкцій попередньо осаджують основу хініну 5 М розчином натрій гідроксиду; виділену основу екстрагують хлороформом, який відганяють, а сухий залишок розчиняють в безводній оцтовій кислоті, додають ангідрид оцтової кислоти та титрують кислотою перхлоратною в присутності індикатора кристалічного фіолетового.

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 19,87 мг  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ .

**Зберігання.** В захищеному від світла місці.

Для Quinine Sulphate Tablets: 300 мг хініну сульфату приблизно відповідає 248,6 мг безводного хініну.

Для Quinine Bisulphate Tablets: 300 мг хініну бісульфату приблизно відповідає 177,5 мг безводного хініну.

### 3.) USP містить наступні монографії на лікарські препарати солей хініну:

Назва монографії	Фармакопея
Quinine Sulfate Capsules	USP, USP Monographs
Quinine Sulfate Tablets	USP, USP Monographs

**Ідентифікація** солей хініну в наведених лікарських препаратах:

Препарат	Реакції ідентифікації
Quinine Sulfate Capsules	1.) фільтрат, одержаний в результаті екстрагування солі хініну розчином сульфатної кислоти, повинен мати інтенсивно синю флуоресценцію, що зникає при додаванні декількох крапель хлористоводневої кислоти;
Quinine Sulfate Tablets	

**Випробування на чистоту та кількісне визначення** даних препаратів проводиться за допомогою хроматографічних методів аналізу.

**Зберігання.** В щільно закритих контейнерах.



**4.) ГФ X містить наступні монографії на лікарські препарати солей хініну:**

№	Назва монографії	Опис	Фармакопея
1.	Solutio Chinini dihydrochloridi 50 % pro injectionibus	прозора рідина жовтуватого кольору, сильно гіркого смаку	ГФ X, ст.146
2.	Tabulettae Chinini hydrochloridi 0,25 aut 0,5	таблетки білого кольору, гіркого смаку	ГФ X, ст.148
3.	Tabulettae Chinini sulfatis 0,25 aut 0,5	таблетки білого кольору, гіркого смаку	ГФ X, ст.150

**Ідентифікація** солей хініну в зазначених препаратах проводиться аналогічно відповідним субстанціям, не визначається тільки питома обертання:

Лікарський препарат	Методика одержання розчину або фільтрату препарату	Реакції ідентифікації
Solutio Chinini dihydrochloridi 50% pro injectionibus	0,2 мл препарату розводять водою до 100 мл	1.) талейохінна проба; 2.) випробування флуоресценції; 3.) реакція на відповідний аніон (Cl <sup>-</sup> або SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ).
Tabulettae Chinini hydrochloridi 0,25 aut 0,5	0,02 г порошку розтертих таблеток нагрівають з 20мл води та фільтрують.	
Tabulettae Chinini sulfatis 0,25 aut 0,5		

**Кількісне визначення** проводять *методом кислотно-основного титрування в двофазному середовищі* (спирто-хлороформна суміш (2:1)):

Solutio Chinini dihydrochloridi 50 % pro injectionibus	Tabulettae Chinini hydrochloridi 0,25 aut 0,5	Tabulettae Chinini sulfatis 0,25 aut 0,5
5 мл препарату переносять в мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою до мітки, ретельно перемішують. 25 мл одержаного розчину переносять в конічну колбу, додають нейтралізовану за фенолфталеїном суміш, що складається з 5 мл хлороформу та 10 мл спирту, добре збовтують і титрують 0,1 М розчином NaOH до рожевого забарвлення (індикатор - фенолфталеїн). $M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.(C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl)$ ; В 1 мл препарату має бути 0,485-0,515г C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl	Близько 0,6 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають в конічну колбу, додають нейтралізовану за фенолфталеїном суміш, що складається з 5 мл хлороформу та 10 мл спирту, добре збовтують та титрують 0,1 М розчином NaOH до рожевого забарвлення (індикатор - фенолфталеїн). $M_{ек} = M.м.(C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O)$ ; $M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.((C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O)$ Розраховуючи на середню вагу однієї таблетки C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl · 2H <sub>2</sub> O або (C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O відповідно має бути 0,238-0,262г або 0,475-0,525 г.	

**Зберігання.** В захищеному від світла місці.

## 2.4. Застосування в медичній практиці лікарських препаратів хініну

Хінін різнобічно впливає на організм людини. Він пригнічує терморегулюючі центри та знижує температуру тіла при пропасних (гарячкових) захворюваннях; знижує збудливість серцевого м'яза (подовжує рефрактерний період та дещо зменшує здатність до скорочень); збуджує мускулатуру матки і підсилює її скорочення, скорочує селезінку.

*Основною особливістю хініну є його протималярійна дія.* За типом дії він схожий на хлорохін (хінгамін) – має гемошизонтоцидну дію, але поступається йому активністю. Великою перевагою хініну є швидкий розвиток ефекту (максимальна концентрація в плазмі — через 30 хв після прийому). Хінін також швидко виводиться з організму. *Але, разом з тим, хінін, що вважався в минулому основним протималярійним засобом, в даний час використовується обмежено, оскільки він поступається ефективністю синтетичним препаратам та відносно часто дає побічні ефекти.*

*В даний час хінін в основному застосовують при стійкості малярійного плазмодія до хлорохіну та інших протималярійних препаратів, оскільки у ряді випадків малярійний паразит залишається чутливим до дії хініну.*

При малярії хініну сульфат або гідрохлорид призначають всередину дорослим в добовій дозі 1,0-1,2 г (у 2-3 прийоми) протягом 5-7 днів.

Добова доза для дітей віком до 1 року – 0,01 г на кожен місяць життя дитини (але не більше 0,1 г), від 1 року до 10 років – по 0,1 г на кожен рік життя, від 11 до 15 років – 1 г, старше 15 років – доза дорослого. ***Ін'єкції хініну дітям не рекомендують у зв'язку з вірогідністю утворення некрозів.***

При злоякісному перебігу малярії у дорослих хініну дигідрохлорид вводять глибоко в підшкірну жирову клітковину (але не в м'язи) в 1-й день циклу в дозі 2 г (4 мл 25 % або 2 мл 50 % розчину хініну дигідрохлориду двократно з перервою між ін'єкціями 6-8 годин). При вкрай тяжкому перебігу першу ін'єкцію роблять внутрішньовенно (дуже повільно), вводячи 0,5 г хініну дигідрохлориду, для чого 1 мл 50 % розчину препарату розводять в 20 мл 40% розчину глюкози або 20 мл ізотонічного розчину натрій хлориду. Розчин заздалегідь підігривають до +35 °С. Після введення у вену, вводять 0,5 г (1 мл 50% розчину) хініну дигідрохлориду в підшкірну жирову клітковину. Решту кількості препарату (1 г) вводять підшкірно через 6-8 годин.

Перед внутрішньовенним введенням необхідно упевнитися, що раніше хворий добре переносив хінін. У випадку наявності у пацієнта ідіосинкразії до хініну його внутрішньовенне введення може викликати раптову смерть.

При явищах судинної слабкості (частий малий пульс, запалі вени) одночасно призначають під шкіру ізотонічний розчин натрій хлориду та тонізуючі засоби - камфору, кофеїн, ефедрин, норадреналін, коразол та ін.

В наступні дні циклу лікування проводять ін'єкції хініну також в дозі 2 г на добу. Після повернення свідомості і за відсутності діареї хінін призначають всередину.

***Побічні ефекти.*** Хінін пригнічує ЦНС. У великих дозах викликає стан оглушення, шум у вухах, головний біль, запаморочення; серцебиття, трем-

тіння рук, безсонню; може призвести до порушення зору.

При ідіосинкразії до хініну вже малі його дози можуть викликати еритему, кропів'янку (кропівницю), підвищення температури тіла, маткову кровотечу, гемоглобінурійну пропасницю.

**Противоказання.** Підвищена чутливість до препарату, дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, гемоглобінурійна пропасниця, захворювання середнього та внутрішнього вуха.

**Відносні протипоказання.** Декомпенсація серцевої діяльності та пізні місяці вагітності. При призначенні хініну вагітним, щоб уникнути викидня, добова доза не повинна перевищувати 1 г, причому цю дозу слід ділити на 4-5 прийомів.

**Хінін характеризується значною токсичністю.** Нудота, блювота, зниження гостроти слуху, шум у вухах, головний біль - ознаки синдрому отруєння хініном. Класична ознака – розлади зору, зокрема сліпота. Серцеві порушення відбиваються на ЕКГ збільшенням інтервалу PR та комплексу QRS, депресією інтервалу ST з інверсією зубця T або без неї. Веретеноподібна тахіаритмія, шлуночкова тахікардія та фібриляція відмічаються рідко. Може розвинути гіпотензія унаслідок вазодилатації та пригнічення міокарду. Симптоми виявляються приблизно через 30 хв після прийому токсичної дози (більше 1 г на один прийом).

Смерть при отруєнні хініном виникає від паралічу дихання та серця. Смертельною дозою для дорослої людини вважається близько 10 г хініну; для дітей у віці 1-2 роки смертельна доза хініну – 1 г.

**Невідкладна допомога.** Як при отруєнні снодійними та седативними препаратами. При появі перших ознак отруєння хініном необхідно викликати лікаря. До його прибуття, якщо потерпілий в свідомості, показаний прийом активованого вугілля, промивання шлунку (краще розчином калій перманганату 1:1000), сольове проносне 30 г.

**Історична довідка.** Для збудження та посилення пологової діяльності солі хініну (частіше хініну гідрохлорид) раніше призначали зазвичай разом з іншими пологостимулюючими засобами (естроген, окситоцин, кальцій хлорид та ін.). Приймали всередину по 0,1-0,15 г 4-6 разів на добу (через 15-30 хв після прийому інших препаратів). При гіпотонії матки в ранньому післяпологовому періоді іноді вводили внутрішньовенно 1-3 мл 50% розчину хініну дигідрохлориду в 20 мл 5%-го розчину глюкози або ізотонічного розчину натрій хлориду.

В наш час, у зв'язку з появою нових ефективних засобів (див. розділ «Засоби, що стимулюють мускулатуру матки» [50, 74]), **хінін в акушерській практиці не застосовують.**

Через здатність знижувати збудливість серцевого м'яза та подовжувати рефрактерний період хінін раніше використовували для лікування та попередження екстрасистолій зазвичай разом з препаратами наперстянки. Для попередження нападів пароксизмальної тахікардії призначали тривало (по 7-10 днів на місяць) по 0,1 г хініну гідрохлориду всередину 2-3 рази на добу. При нападах пароксизмальної тахікардії іноді вводили внутрішньовенно повільно 1-2 мл 50% або 2-4 мл 25% розчину хініну дигідрохлориду.

## 2.5. Деякі закономірності взаємозв'язку «структура-дія» у ряді хініну

1. Наявність метоксильної групи в С<sub>6'</sub> молекули хініну приводить до збільшення протималярійної активності у декілька разів (так, алкалоїд цинхонін, що не має метоксильної групи в С<sub>6'</sub>, у 5 разів слабший за даним видом активності та більш токсичний, ніж хінін).

2. Вінільна група не має специфічного значення для протималярійної активності, її гідрування (гідрохінін, гідрокупреїн) не зменшує активність, а навіть дещо підсилює. Проте, її окиснення до карбоксильної групи, бромовання, хлорування, відновлення призведе до втрати активності.

3. Розщеплювання хінуклідинового кільця в хініні, як звичайно, призводить до втрати біологічної активності. Проте, деякі аналоги хініну замість хінуклідинового кільця містять інші ендо- та екзоциклічні атоми Нітрогену та при цьому проявляють високу активність. Отже, при створенні іншої молекули хінуклідинове кільце не є обов'язковим і його з успіхом замінює діаміноалкільний залишок, бажано з непарною кількістю атомів Карбону, наприклад:

- NHCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> в молекулі хлорохіну,
- NHCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH) в гідроксихлорохін сульфаті;
- NHCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> в молекулі примахіну тощо.

## РОЗДІЛ III. АНАЛОГИ ХІНІНУ ЗА ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ ДІЄЮ

### 3.1. Класифікація протималярійних препаратів

Поштовхом для дослідження протималярійних препаратів стало встановлення будови алкалоїдів хініну та фебрифугіну (3-{2-[(2R,3R)-3-гідроксипіперидин-2-іл]-2-оксоетил}хіназолін-4(3H)-ону). Фебрифугін (назва алкалоїду *febrifuginum*, *febrifugine* походить від лат. febris – «лихоманка» і перекладається як жарознижувальний) був одержаний з рослини *Dichroa febrifuga* Lour. (Додаток 7) та застосовувався в Китаї як жарознижувальний засіб під назвою «чанг-шан». Фебрифугін за антималярійною активністю в десятки разів перевищує хінін, але він не знайшов застосування в практичній медицині у зв'язку з високою токсичністю та низьким терапевтичним індексом.

Висока біологічна активність фебрифугіну та хініну стала основою для пошуку антималярійних засобів серед різних конденсованих гетероциклів (піримідину, хіназоліну, хіноліну, акридину тощо), що сприяло створенню ряду лікарських препаратів (плазмоцид, хлоридин, акрихін\*\*, бігумаль тощо).

Таким чином, для лікування та профілактики малярії, окрім препаратів солей хініну, в практичній медицині знайшли застосування природні, напівсинтетичні та синтетичні протималярійні препарати різної хімічної будови, які можна розділити на наступні групи (схема 20; таблиці 18, 19):

- похідні бігуаніду, або антиметаболіти (прогуанілу гідрохлорид (бігумаль));
- похідні діамінопіримідину (піриметамін (хлоридин));

- похідні 4-амінохіноліну (хлорохін (хінгамін), гідроксихлорохіну сульфат, амодіахін);
- похідні 8-амінохіноліну (примахін, хіноцид, плазмоцид, тафенохін\*);
- похідні 2,8-ди(трифлуорометил)хіноліну, або хінолінметаноли\*\* (мефлохін (ларіам));
- похідні 9-аміноакридину (акрихін, аміоакрихін);\*\*\*
- похідні пірано[f]бензодіазепіну, або терпенлактони (артемізинін та його похідні: артеметер, артемотил, артенімола, артезунат);
- похідні флюорену (люмефантрин);
- похідні фенантрину, або фенантринметаноли (галофантрин (халфан));
- гідроксинафтохінони (атовахон (мепрон));
- тетрацикліни (доксикаліну хіклат, тетрациклін).

Гематошизотропну активність мають також сульфаніламідні та сульфоні. Їхня ефективність пов'язана із здатністю порушувати утилізацію малярійним плазмодієм *n*-амінобензойної кислоти. Із сульфаніламідів застосовують сульфазин, сульфадиметоксин, сульфапіридазин, сульфален, сульфаметопіразин, сульфадоксин. З групи сульфонів, відомих як протилепрозні засоби, при лікуванні та профілактиці малярії застосовують в основному діафенілсульфон (дапсон). Через те, що гематошизотропна активність сульфаніламідів та сульфонів відносно невелика, а їхня дія розвивається повільно, окремо ці препарати не застосовують. Їх призначають зазвичай у поєднанні з іншими протималярійними засобами, наприклад, з хініном, інгібіторами дигідрофолатредуктази (хлоридином, триметопримом та ін.).

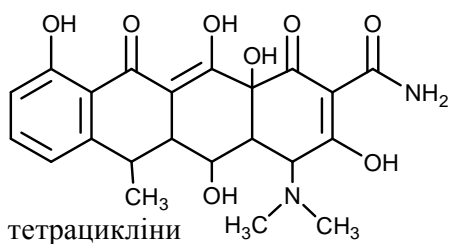
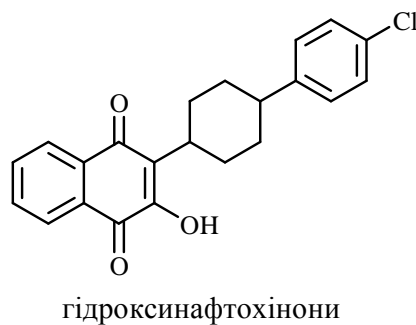
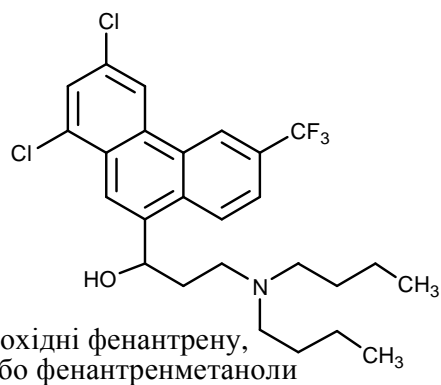
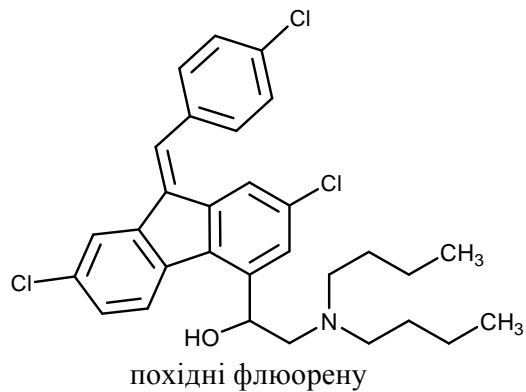
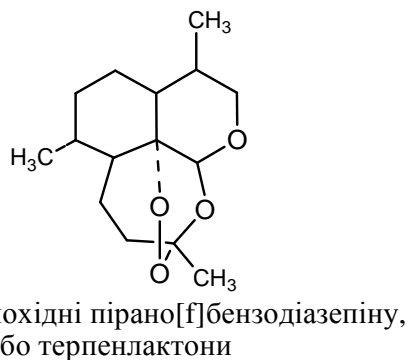
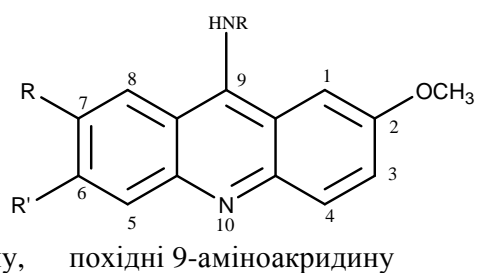
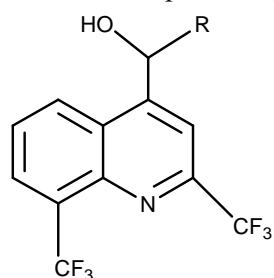
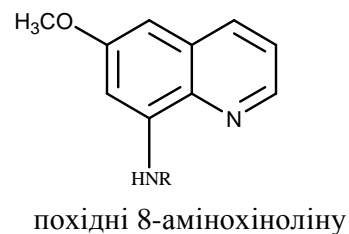
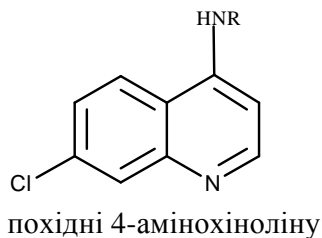
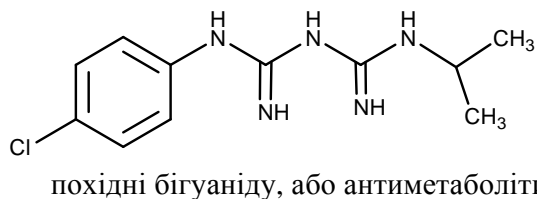
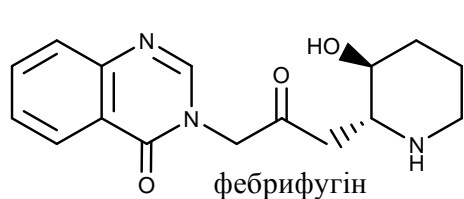
Для профілактики та лікування малярії використовують такі комбіновані препарати, як фансидар (піриметамін/сульфадоксин), коартем або ріамет (артеметер/люмефантрин), метакельфін (піриметамін/сульфаметопіразин), саварин (хлорохін/прогуаніл), маларон (атовахон/прогуаніл) та ін. (див. розділ IV).

---

\* Тафенохін - новий препарат, розроблений в США. Є похідним примахіну, багато в чому схожий на нього, але активніший за антималярійною дією. Застосовується для лікування триденної малярії (після 3-х днів лікування хлорохіном): 400мг тафенохіну приймають в перший день, потім по 200 мг (в 2 прийоми) в наступні 2 дні. Добре переноситься. У вогнищах малярії застосовують в дозі 400 мг на добу дорослому протягом 3-х днів. Зручніший за примахін через короткостроковий курс застосування.

\*\* До хінолінметанолів відносять також препарати солей хініну та хінімакс (кінімакс). Хінімакс (Quinimax) складається з чотирьох алкалоїдів хінної кори: хініну, хінідину, цинхоніну та цинхонідину. Застосовується у вигляді таблеток (100 та 125 мг) і в розчині для парентерального застосування. За протималярійною активністю препарат близький до хініну, проте його внутрішньом'язове введення краще переноситься. Більш поширений за хінін в деяких франкомовних країнах Африки.

\*\*\* В наш час препарати-похідні 9-аміноакридину у зв'язку з відносно невеликою ефективністю, порівняно з новими протималярійними препаратами, та, крім того, здатністю викликати пожовтіння шкіри та слизових оболонок, з метою лікування малярії практично не застосовують.



### 3.2. Монографії на протималарійні лікарські субстанції і препарати

Таблиця 18

#### Монографії на протималарійні лікарські субстанції

№	Назва монографії	Фармакопея
<b>Прогуанілу гідрохлорид, або Бігумаль</b>		
1.	Proguanili hydrochloridum, Proguanil hydrochloride	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
2.	Proguanil hydrochloride, Proguanili hydrochloridum	EP, Monographs (P), 01/2008:2002
3.	Proguanil Hydrochloride	BP, Volume I and II, API Monographs P
4.	Bigumalum	ГФ X, ст.101
<b>Піриметамін, або Хлоридин</b>		
1.	Pyrimethaminum, Pyrimethamine	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
2.	Pyrimethamine, Pyrimethaminum	EP, Monographs (P), 01/2008:0288
3.	Pyrimethamine	BP, Volume I and II, API Monographs P
4.	Pyrimethamine	USP, USP Monographs
<b>Хлорохін</b>		
1.	Chloroquine	USP, USP Monographs
<b>Хлорохіну фосфат, або Хінгамін</b>		
1.	Chloroquini phosphas, Chloroquine phosphate	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
2.	Chloroquine phosphate, Chloroquini phosphas	EP, Monographs (C), 01/2008:0544
3.	Chloroquine Phosphate	BP, Volume I and II, API Monographs C
4.	Chloroquine Phosphate	USP, USP Monographs
5.	Chingaminum	ГФ X, ст.143
<b>Хлорохіну сульфат</b>		
1.	Chloroquini sulfas, Chloroquine sulfate	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
2.	Chloroquine sulfate, Chloroquini sulfas	EP, Monographs (C), 01/2008:0545
3.	Chloroquine Sulphate	BP, Volume I and II, API Monographs C

№ з/п	Назва монографії	Фармакопея
<b>Гідроксихлорохіну сульфат</b>		
1.	Hydroxychloroquine Sulphate	BP, Volume I and II, API Monographs H
2.	Hydroxychloroquine Sulfate	USP, USP Monographs
<b>Амодіахін</b>		
1.	Amodiaquinum, Amodiaquine	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
2.	Amodiaquini hydrochloridum, Amodiaquine hydrochloride	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
<b>Примахін</b>		
1.	Primaquini diphosphas, Primaquine diphosphate	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
2.	Primaquine diphosphate, Primaquini diphosphas	EP, Monographs (P), 01/2008:0635
3.	Primaquine Phosphate	BP, Volume I and II, API Monographs P
4.	Primaquine Phosphate	USP, USP Monographs
<b>Хіноцид</b>		
1.	Chinocidum	ГФ X, ст.152
<b>Плазмоцид</b>		
1.	Plasmocidum	ГФ X, ст.540
<b>Мефлохіну гідрохлорид</b>		
1.	Mefloquini hydrochloridum, Mefloquine hydrochloride	МФ (IP), Monographs: Pharmaceutical substances
2.	Mefloquine hydrochloride, Mefloquini hydrochloridum,	EP, Monographs (M), 01/2008:1241
3.	Mefloquine Hydrochloride	BP, Volume I and II, API Monographs M
4.	Mefloquine Hydrochloride	USP, USP Monographs



№ з/п	Назва монографії	Фармакопея
<b>Артемізинін та його похідні</b>		
1.	Artemisininum, Artemisinin	МФ (ІР), Monographs: Pharmaceutical substances
2.	Artemetherum, Artemether	МФ (ІР), Monographs: Pharmaceutical substances
3.	Artemotilum, Artemotil	МФ (ІР), Monographs: Pharmaceutical substances
4.	Artenimolum, Artenimol	МФ (ІР), Monographs: Pharmaceutical substances
5.	Artesunatum, Artesunate	МФ (ІР), Monographs: Pharmaceutical substances
<b>Люмефантрин</b>		
1.	Lumefantrinum, Lumefantrine	МФ (ІР), Monographs: Pharmaceutical substances
<b>Галофантрин</b>		
1.	Halofantrine hydrochloride, Halofantrini hydrochloridum	ЕР, Monographs (H), 01/2008:1979
2.	Halofantrine Hydrochloride	ВР, Volume I and II, API Monographs H
<b>Атовахон</b>		
1.	Atovaquone	USP, USP Monographs
<b>Доксицикліну хіклат</b>		
1.	Doxycyclini hyclas, Doxycycline hyclate	МФ (ІР), Monographs: Pharmaceutical substances
2.	Doxycycline hyclate, Doxycyclini hyclas	ЕР, Monographs (D), 01/2008:0272
3.	Doxycycline Hyclate	ВР, Volume I and II, API Monographs D
4.	Doxycycline Hyclate	USP, USP Monographs
5.	Doxycyclini hyclas, Doxycycline hyclate	ДФУ, Доповнення 1

**Монографії на протималарійні лікарські препарати**

№ з/п	Назва монографії	Фармакопея
<b>Прогуанілу гідрохлорид, або Бігумаль</b>		
1.	Tabulettae Bigumali 0,05 aut 0,1	ГФ Х, ст.102
<b>Піриметамін, або Хлоридин</b>		
1.	Pyrimethamine Tablets	USP, USP Monographs
<b>Хлорохіну фосфат, або Хінгамін</b>		
1.	Chloroquini phosphatis compressi, Chloroquine phosphate tablets	МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
2.	Chloroquine Hydrochloride Injection $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2HCl$	USP, USP Monographs
3.	Chloroquine Phosphate Tablets	USP, USP Monographs
4.	Tabulettae Chingamini 0,25	ГФ Х, ст.144
<b>Хлорохіну сульфат</b>		
1.	Chloroquini sulfatis solutionum peroralum, Chloroquine sulfate oral solution	МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
2.	Chloroquini sulfatis compressi, Chloroquine sulfate tablets	МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Гідроксихлорохіну сульфат</b>		
1.	Hydroxychloroquine Sulfate Tablets	USP, USP Monographs
<b>Амодіахін</b>		
1.	Amodiaquini compressi, Amodiaquine tablets	МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Примахін</b>		
1.	Primaquini diphosphatis compressi, Primaquine diphosphate tablets	МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
2.	Primaquine Phosphate Tablets	USP, USP Monographs
<b>Хіноцид</b>		
1.	Tabulettae Chinocidi 0,005 aut 0,01 obductae	ГФ Х, ст.153

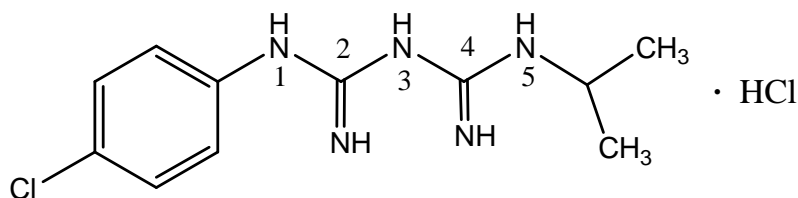
№ з/п	Назва монографії	Фармакопея
<b>Артемізинін та його похідні</b>		
1.	Artemisinini compressi, Artemisinin tablets	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
2.	Artemisinini capsulae, Artemisinin capsules	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
3.	Artemetheri injectio, Artemether injection	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
4.	Artemetheri compressi, Artemether tablets	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
5.	Artemetheri capsulae, Artemether capsules	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
6.	Artemotili injectio, Artemotil injection	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
7.	Artenimoli compressi, Artenimol tablets	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
8.	Artesunati compressi, Artesunate tablets	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Комбіновані препарати артеметеру та люмефантрину</b>		
1.	Artemetheri et lumefantrini solutionum peroralium, Artemether and lumefantrine oral suspension	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
2.	Artemetheri et lumefantrini compressi, Artemether and lumefantrine tablets	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Атовахон</b>		
1.	Atovaquone Oral Suspension	USP, USP Monographs
<b>Доксицикліну хіклат</b>		
1.	Doxycyclini compressi, Doxycycline tablets	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
2.	Doxycyclini capsulae, Doxycycline capsules	МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
3.	Doxycycline Capsules	BP, Volume III, Specific Monographs: Monographs D
4.	Doxycycline Hyclate Capsules	USP, USP Monographs
5.	Doxycycline Hyclate Delayed-Release Capsules	USP, USP Monographs
6.	Doxycycline Hyclate Tablets	USP, USP Monographs

### 3.3. Аналіз протималярійних лікарських субстанцій та препаратів

#### Proguanili hydrochloridum (Bigumalum)

#### Прогуанілу гідрохлорид (Бігумаль)

*Синоніми:* Палюдрин, Прогуаніл, Хлоргуанід, Balusil, Chlorguanid, Chloriguane, Diguanil, Guanatol, **Paludrine**, Palusil, Plasin, Proguanide, Proguanil hydrochloride, Proguanilum, **Proguanili Hydrochloridum**, Tirian.



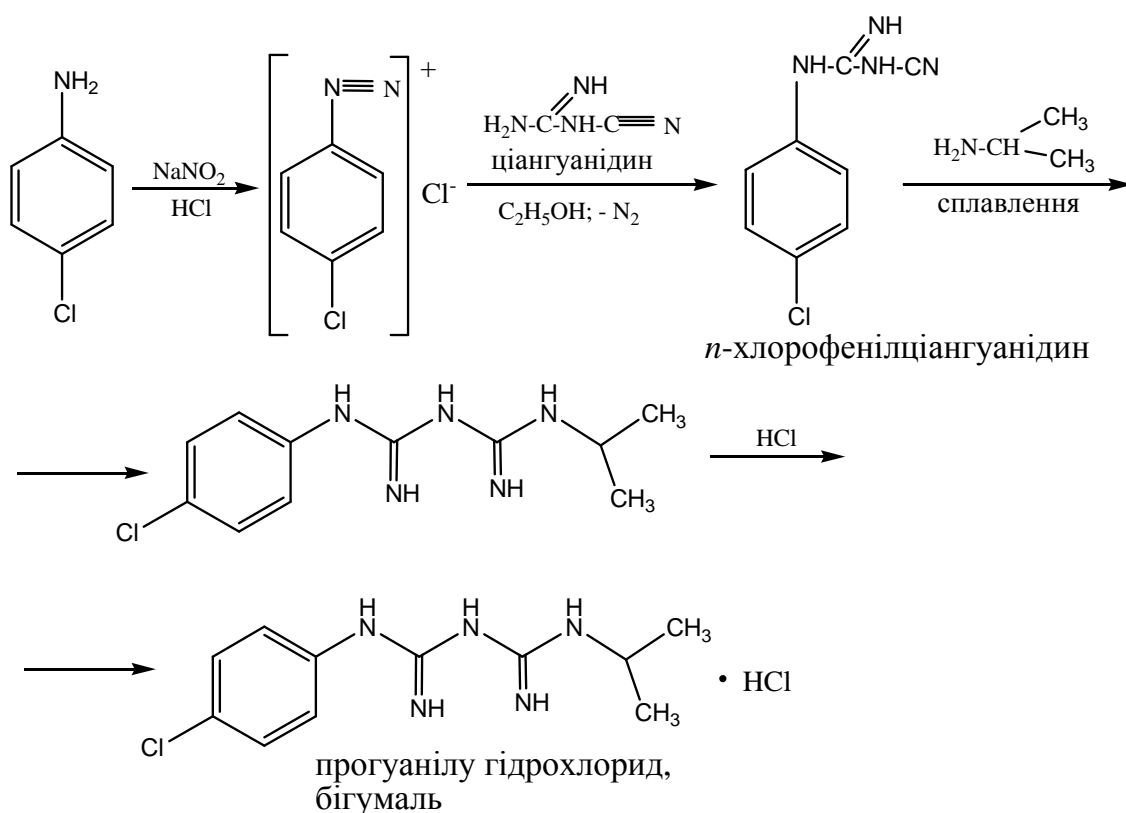
1-(*p*-Хлорофеніл)-5-ізопропілбігуанід гідрохлорид (*МФ*)

1-(4-Хлорофеніл)-5-(1-метилетил)бігуанід гідрохлорид (*ЕР, ВР*)

*N*<sup>1</sup>-*n*-Хлорофеніл-*N*<sup>5</sup>-ізопропілбігуаніду гідрохлорид (*ГФХ*)

**Одержання:** один з можливих методів одержання наведено на схемі 21.

Схема 21



**Опис.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркою смаку.

**Розчинність.** Мало розчинний у воді, важко розчинний в 95 % спирті, практично не розчинний в хлороформі та ефірі.

## Ідентифікація

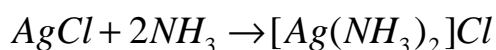
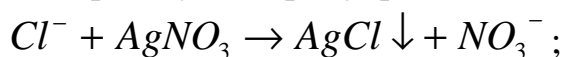
### Фармакопейні реакції

1.) ІЧ-спектроскопія (МФ, ЕР, ВР); ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ прогуанілу гідрохлориду;

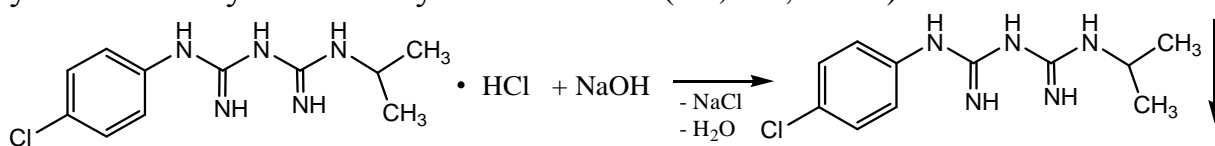
2.) реакція з розчином калій фероціаніду (МФ); утворюється білий осад, розчинний в нітратній кислоті;

3.) реакція з розчином купрум(II) сульфату в присутності розчину амоніаку (МФ, ЕР, ВР, ГФ Х); одержану суміш струшують, додають толуен (бензен, ГФ Х) і знову струшують; шар толуену (бензену) забарвлюється в червоно-фіолетовий колір унаслідок утворення комплексних сполук за рахунок наявності неподілених пар електронів у атомів Нітрогену;

4.) реакція на хлорид-іони з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти (МФ, ЕР, ВР, ГФ Х); утворюється білий сирнистий осад аргентум хлориду, розчинний в концентрованому розчині амоніаку:



5.) з водного розчину субстанції осаджують лугом основу прогуанілу, яку далі екстрагують етилацетатом. Відмивають органічний розчинник водою до нейтральної рН, упарюють витяжку до сухого залишку. Залишок висушують за температури 105 °С до постійної ваги; температура плавлення сухого залишку повинна бути 129-133 °С (ЕР, ВР, ГФ Х).



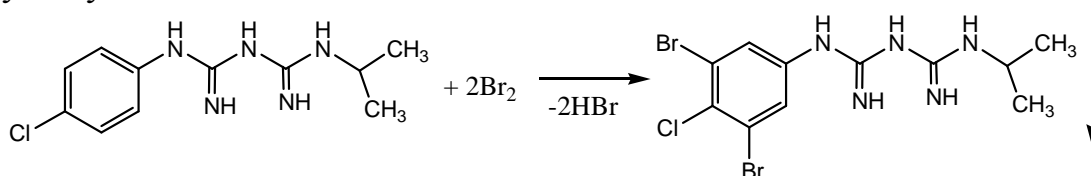
6.) реакція з розчином йоду (ГФ Х); утворюється оранжево-бурий осад полійодиду прогуанілу:  $[C_{11}H_{16}ClN_5] \cdot 2I_2 \cdot HI$

### Нефармакопейні (неофіційні) реакції

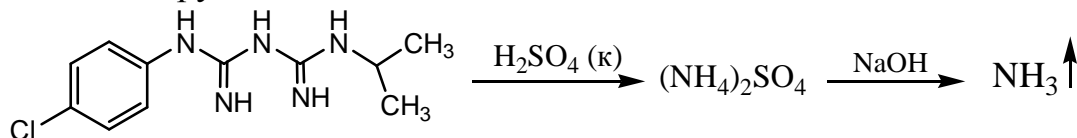
7.) УФ-спектроскопія; УФ-спектр поглинання субстанції має відповідати УФ-спектру ФСЗ прогуанілу гідрохлориду (бігумалю);

8.) проба Бейльштейна (після виділення основи бігумалю), що є способом виявлення ковалентно зв'язаних атомів Галогенів в органічних сполуках. Одержаний прогуаніл (основа бігумалю) вносять в безбарвне полум'я пальника на прожареному мідному дротику; спостерігається синьо-зелене забарвлення полум'я, що зумовлено утворенням купрум (I) хлориду в результаті наступних хімічних перетворень:  $RCl + CuO \rightarrow CuCl_2 + CuCl + CO_2 + H_2O$ . Випаровуючись, CuCl забарвлює полум'я в синьо-зелений колір.

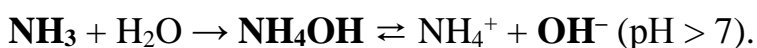
9.) знебарвлення бромної води та утворення осаду дибромпохідного прогуанілу:



10.) взаємодія мінералізату субстанції (мінералізація проводиться кислотою сульфатною концентрованою) з розчином натрій гідроксиду; виділяється амоніак, що виявляється за характерним запахом та посинінням вологого лакмусового паперу.



На індикаторному папері перебігає реакція:



11.) реакція на хлорид-іони з калій дихроматом, кислотою сульфатною концентрованою та фільтрувальним папером, просоченим розчином дифенілкарбазиду.

### Випробування на чистоту

*Сульфатна зола (МФ, ЕР, ВР, ГФ Х):* за МФ не має перевищувати 1 мг/г.

*Втрата в масі при висушуванні* за температури 105 °С (МФ, ЕР, ВР): за МФ не повинна перевищувати 5 мг/г.

*Кислотність або лужність (МФ, ЕР, ВР, ГФ Х).*

*Хлороанілін (МФ, ЕР, ВР).* Готують розчин субстанції у хлористоводневій кислоті та після його охолодження додають розчини натрій нітриту, амоній сульфамату та *N*-(1-нафтил)етилендіаміну гідрохлориду. Червоне забарвлення одержаного розчину не повинно бути більш інтенсивним за стандарт.

*Супутні домішки, метод ВЕРХ (МФ), метод РХ (ЕР, ВР).* Згідно з МФ для проведення випробування використовують колонку з нержавіючої сталі (10 см х 5,0 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза - натрій гексансульфонат у суміші метанолу, води та льодяної оцтової кислоти. Проявник - УФ-світло (254 нм).

*Сульфати (ГФ Х).* 0,3 г субстанції сильно збовтують з 15 мл води та фільтрують. 10 мл фільтрату повинні витримувати випробування на сульфати (не більше 0,05 % в субстанції).

*Органічні домішки (ГФ Х).* 0,1 г субстанції розчиняють в 5 мл концентрованої сульфатної кислоти. Забарвлення одержаного розчину не повинно бути більш інтенсивним за еталон № 5а або № 5в.

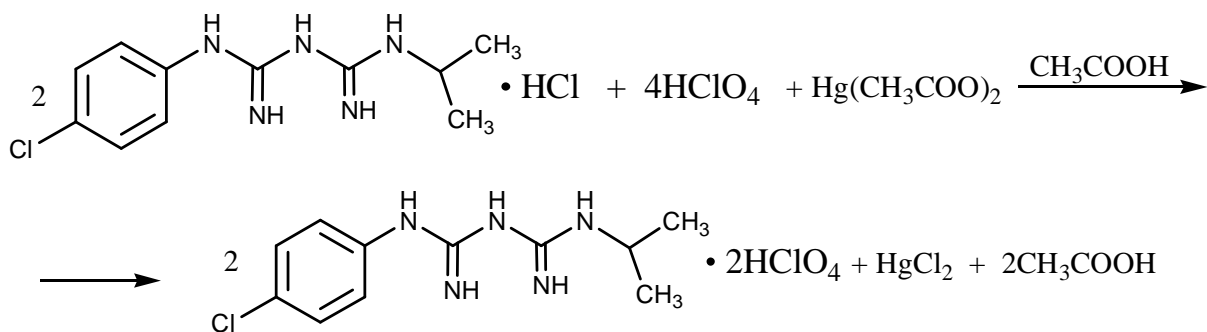
*Фенілціангуанідин (ГФ Х).* 0,5 г субстанції повинні повністю розчинятися в 5 мл розведеної кислоти хлористоводневої. Дане випробування пов'язано із слабо вираженими основними властивостями домішки.

### Кількісне визначення

#### Фармакопейні методи

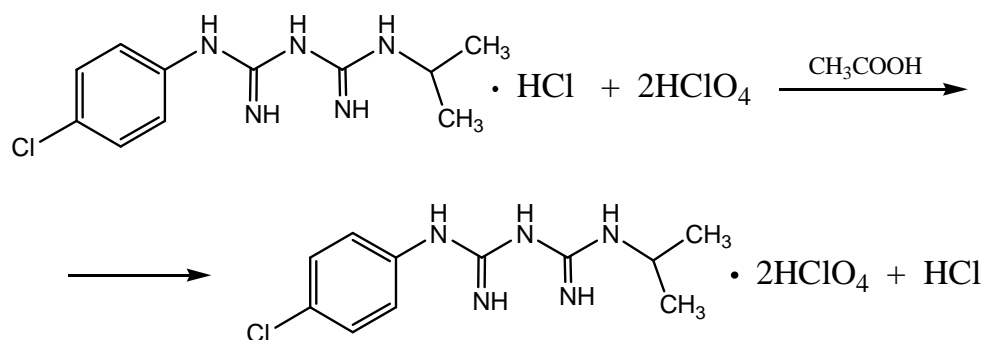
1. *Кислотно-основне титрування в неводному середовищі (МФ, ЕР, ВР).*

За МФ наважку субстанції розчиняють в льодяній оцтовій кислоті, додають гідраргірум(II) ацетат в оцтовому ангідриді та титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти. КТТ фіксують потенціометрично;  $M_{\text{ек}} = \frac{1}{2} M.м.$



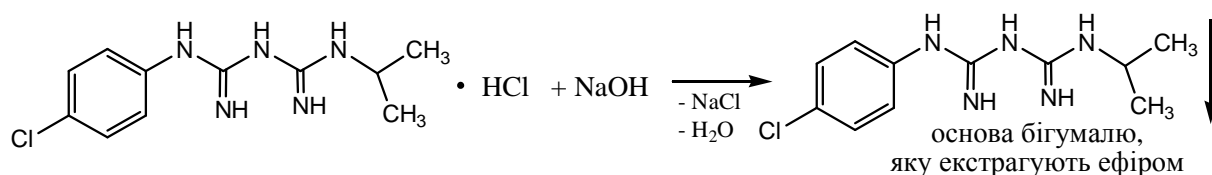
$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_5 \cdot \text{HCl}$  в субстанції повинно бути не менше 99,0 % і не більше 101,0 % у перерахунку на висушену речовину.

За *EP та BP* до відповідної наважки (точної) субстанції додають безводну оцтову кислоту, суміш струшують та нагрівають за температури 50 °C протягом 5 хв. Після цього одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, додають ангідрид оцтової кислоти та титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти. КТТ фіксують потенціометрично;  $M_{\text{ек}} = \frac{1}{2} M.м.$



$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5$  в субстанції повинно бути не менше 98,5 % і не більше 101,0 % у перерахунку на висушену речовину.

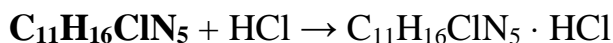
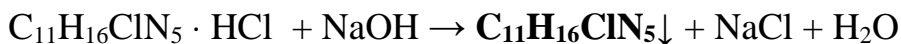
**2. Гравіметрія (ГФ X).** Близько 0,3 г субстанції (точна наважка) поміщають в ділительну лійку ємкістю 100 мл і розчиняють в 3 мл розведеної кислоти хлористоводневої. Додають 15 мл 1 М розчину натрій гідроксиду та 3 г натрій хлориду. Основу бігумалю, що виділилася, екстрагують ефіром (один раз 30 мл та 4 рази по 20 мл), об'єднують ефірні витяжки, промивають водою (2 рази по 1 мл), сушать безводним натрій сульфатом (15 хв) і фільтрують через паперовий фільтр у зважену колбу ємкістю 150 мл. Натрій сульфат, що залишився, і фільтр промивають кілька разів свіжими порціями ефіру, приєднуючи їх до першого фільтрату. Ефір відганяють на водяній бані насухо, залишок у колбі сушать за температури 75-80 °C до постійної ваги та зважують. Вага залишку, помножена на 1,1437, відповідає кількості  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_5 \cdot \text{HCl}$  (X, г) у взятій наважці:  $X = m_{\text{зр. ф}} \cdot 1,1437$ .



Вміст  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_5 \cdot \text{HCl}$  в субстанції повинен бути не менше 99,0 %.

### Нефармакопейні (неофіціальні) методи

3. *Кисотно-основне титрування за основою прогуанілу після попереднього осадження прогуанілу розчином луку та його екстракції органічним розчинником. Органічний розчинник відганяють на водяній бані, залишок розчиняють в спирті та титрують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої;  $M_{ек} = M.м.$*



4. *УФ-спектрофотометрія.*

**Зберігання.** Сильнодіючий засіб. У добре закупореному контейнері, що захищає від дії світла.

Вища разова доза всередину 0,3 г

Вища добова доза всередину 0,6 г

<b>Таблетки бігумалю 0,05 г або 0,1 г</b> <b>Tabulettae Vigumali 0,05 aut 0,1</b>
ГФ Х, ст.102

#### **Склад на одну таблетку:**

Бігумалю 0,05 г або 0,1 г

Допоміжних речовин до одержання таблеток вагою 0,125г або 0,25г

Таблетки по 0,05 г для дітей; таблетки та драже по 0,1 г для дорослих.

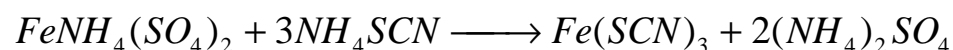
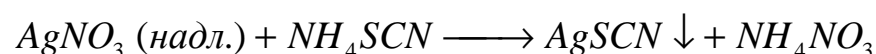
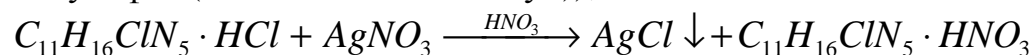
**Опис.** Таблетки білого кольору, гіркокого смаку.

**Ідентифікація діючої речовини.** 0,3 г порошку розтертих таблеток збовтують з 20 мл води та фільтрують. Фільтрат дає реакції:

1.) з розчином купрум(II) сульфату та амоніаком;

2.) на хлорид-іони з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти.

**Кількісне визначення.** *Аргентометрія (метод Фольгарда).* Близько 0,1г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають в конічну колбу ємкістю 250 мл, додають 100 мл теплої води (50-60 °С) та енергійно перемішують. Після охолодження до розчину додають 10 мл розведеної нітратної кислоти та 25 мл 0,1М розчину аргентум нітрату. Надлишок аргентум нітрату відтитровують 0,1 М розчином амоній роданіду (індикатор – ферум(III)-амоній сульфат (залізоамонійний галун));  $M_{ек} = M.м.$



1 мл 0,1М розчину аргентум нітрату відповідає 0,02902г  $C_{11}H_{16}ClN_5 \cdot HCl$ , якого повинно бути відповідно 0,045-0,055г або 0,09-0,11г, з розрахунку на середню вагу однієї таблетки.

**Зберігання.** Сильнодіючий засіб.



**Застосування.** За типом дії на малярійних плазмодіїв прогуаніл (бігумаль) близький до хлоридину. Тривалість дії в порівнянні з хлоридином менша. Ефект розвивається повільніше, ніж при застосуванні хлорохіну (хінгаміну) та акрихіну.

У зв'язку з відносно повільним настанням ефекту, швидким виділенням з організму та швидким розвитком лікарської стійкості до нього малярійних плазмодіїв *бігумаль має обмежене застосування*. При лікуванні тропічної малярії його призначають тільки при захворюванні середнього ступеня тяжкості. Приймають всередину (після їжі), запиваючи  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$  стакана води. На курс (4-5 днів) призначають дорослим 1,5 г за наступною схемою [50]:

День лікування	Добова доза, г	Число прийомів на добу
1-й	0,6	2 прийоми з інтервалом 6 годин
2-4-й	0,3	1 прийом

*Примітка.* В 1-й день добова доза може бути 0,3 г; в цьому випадку курс лікування триває 5 днів. При важкому перебігу захворювання лікування іноді продовжується до 7 днів; добова доза з 2-го по 7-й день становить 0,3 г (в 1 прийом). Вищі дози для дорослих всередину: разова - 0,3 г, добова - 0,6 г.

Дітям дозу зменшують відповідно до віку:

Вік, число років	Добова доза, г
До 1 року	0,025
1-2	0,050
3-4	0,075
5-6	0,10
7-8	0,15
9-12	0,15 – 0,20
13-16	0,25
Старше 16	0,30

Добову дозу призначають в один прийом. Курс лікування 5 днів. Дітям старше 16 років в 1-й день можна призначати 0,6 г; в цьому випадку лікування продовжується 4 дні.

Прогуаніл не використовується для монопрофілактики малярії через швидкий розвиток резистентності до нього малярійного плазмодія. Входить до складу комбінованого препарату саварин (прогуаніл/хлорохін), який рекомендують приймати для профілактики малярії у випадку непереносимості мефлохіну та доксицикліну (див. Розділ IV).

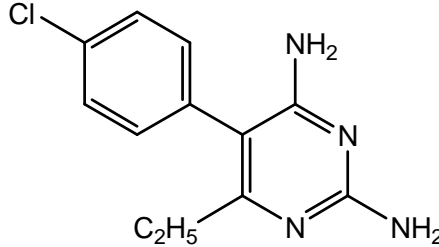
**Побічні ефекти.** Бігумаль зазвичай добре переноситься. Іноді в периферичній крові короткочасно збільшується кількість лейкоцитів і з'являються молоді форми нейтрофілів, а в сечі виявляються в невеликій кількості еритроцити. При тривалому застосуванні, особливо при прийомі натщесерце, бігумаль може викликати пригнічення шлункової секреції та втрату апетиту.

**Протипоказання.** Печінкова або ниркова недостатність. При передозуванні прогуанілу можливі болі в животі, блювота, діарея, гематурія.

## Піриметамін (Хлоридин)

### Pyrimethaminum (Chloridinum)

*Синоніми:* Дараприм, Тиндурин, Daraclor, Darapran, Daraprim, Malocide, Tindurin.



C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>

Mr 248,71

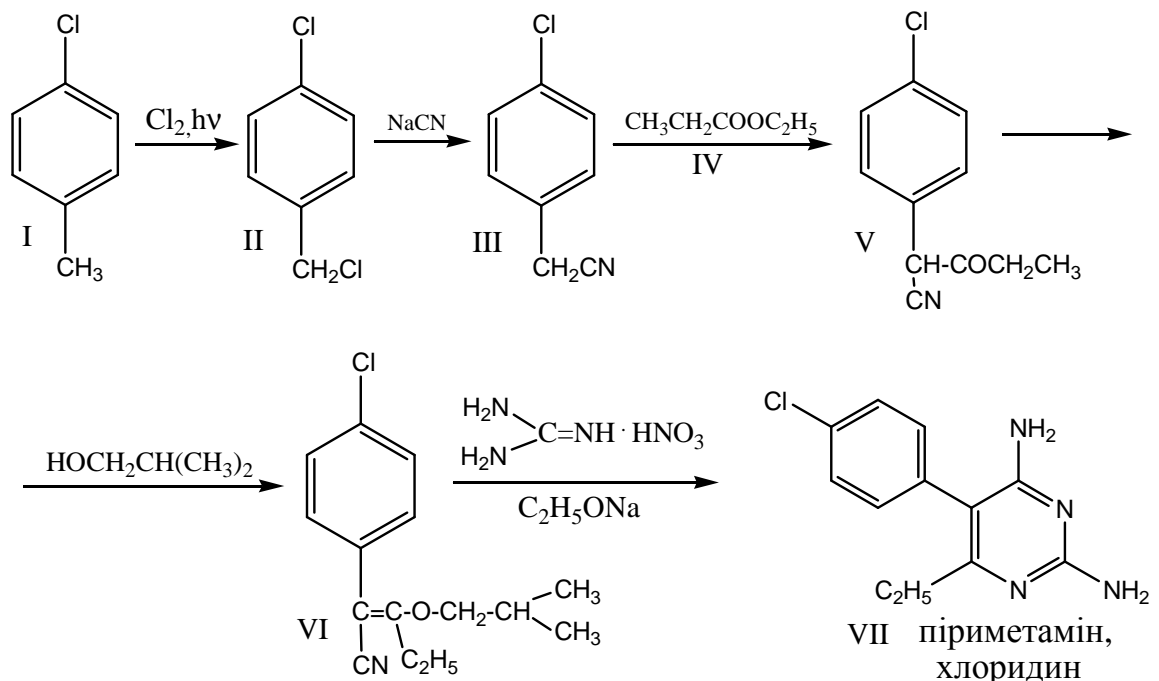
2,4-Діаміно-5-(*p*-хлорофеніл)-6-етилпіримідин (*МФ, USP*), [21, 50]

5-(4-Хлорофеніл)-6-етил-2,4-піримідиндіамін (*МФ, USP*)

5-(4-Хлорофеніл)-6-етилпіримідин-2,4-діамін (*EP, BP*)

**Одержання.** Один з методів одержання піриметаміну (хлоридину) показано на схемі 22, [63]. *n*-Хлоротолуен (I) хлоруванням перетворюють на *n*-хлоробензилхлорид (II), при подальшій реакції сполуки II з натрій ціанідом утворюється *n*-хлоробензилціанід (III). Взаємодією сполуки III з етилпропаноатом (IV) в присутності натрій етилату одержують  $\alpha$ -пропіоніл- $\alpha$ -(*n*-хлорофеніл)-ацетонітрил (V), що при алкілюванні ізобутиловим спиртом в присутності *n*-толуенсульфоїкислоти або сульфосаліцилової кислоти дає  $\beta$ -етил- $\beta$ -ізобутоксі- $\alpha$ -(*n*-хлорофеніл)-акрилонітрил (VI). При конденсації сполуки VI з гуанідином утворюється 2,4-діаміно-5-(*n*-хлорофеніл)-6-етилпіримідин (*піриметамін, або хлоридин, VII*).

Схема 22



Згідно з іншим методом  $\alpha$ -(*n*-хлорофеніл)- $\alpha$ -пропіонілацетонітрил перетворюють через іміноестер в етиловий естер  $\alpha$ -(*n*-хлорофеніл)- $\alpha$ -пропіонілетанової кислоти, що при конденсації з гуанідинсульфатом утворює 2-аміно-4-оксі-5-(*n*-хлорофеніл)-6-етилпіримідин. При дії на останній хлорокису фосфору одержують 2-аміно-4-хлоро-5-(*n*-хлорофеніл)-6-етилпіримідин, який з амоніаком дає піриметамін (хлоридин), [63].

**Опис.** Білий кристалічний порошок без запаху та смаку.

УФ-спектр:  $\lambda_{\max} = 272$  нм ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 320$ ) - розчин кислоти хлористоводневої;  $\lambda_{\max} = 286$  нм ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 381$ ) - розчин натрій гідроксиду.

ІЧ-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1640, 1628, 1575, 1075, 835, 805 (KBr), [21].

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді; мало розчинний у лугах, спирті, хлороформі, ацетоні, ефірі; розчинний у гарячій концентрованій хлористоводневій кислоті та в гарячому хлороформі.

**Температура плавлення** 239-242 °С.

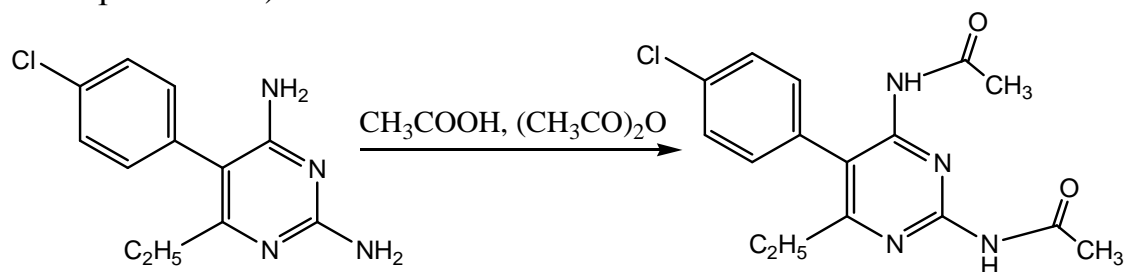
### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції

1.) ІЧ-спектроскопія (МФ, ЕР, ВР, USP). ІЧ-спектр повинен відповідати спектру, одержаному з ФСЗ піриметаміну;

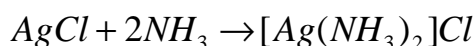
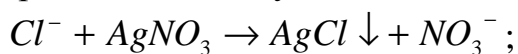
2.) УФ-спектроскопія (МФ, ЕР, ВР). Згідно з МФ спектр поглинання розчину досліджуваної субстанції в хлористоводневій кислоті (0,005 М) з концентрацією 15 мкг/мл при спостереженні між 230 та 350 нм дає максимум за довжини хвилі близько 272 нм і мінімум за близько 260 нм; абсорбція в кюветі з товщиною шару 1 см за максимуму становить близько 0,48 та за мінімуму 0,45.

3.) реакція з льодяною оцтовою кислотою та ангідридом оцтової кислоти (МФ). До 0,5 г досліджуваної субстанції додають 1 мл суміші рівних об'ємів льодяної оцтової кислоти та ангідриду оцтової кислоти і протягом 30 хв нагрівають в колбі із зворотним холодильником. Наливають теплу суміш в 25мл води; утворюється білий кристалічний осад. Збирають осад на фільтр, промивають водою, рекристалізують з суміші 4 мл етанолу (~750 г/л) та 6 мл води і висушують за 105 °С; температура плавлення близько 172 °С (2,4-діацетилпіриметамін).



4.) реакція на хлорид-іон після проведення мінералізації препарату (МФ, USP). Прожарюють 0,1 г досліджуваної субстанції з 0,5 г безводного натрій карбонату. Екстрагують залишок водою та фільтрують. Нейтралізують нітратною кислотою (~130 г/л), розчин дає характерну для хлорид-іонів реакцію з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти; утво-

рюється білий сирнистий осад аргентум хлориду, розчинний в концентрованому розчині амоніаку:



5.) ТШХ (EP, BP); нерухома фаза – силікагель GF<sub>254</sub>; рухома фаза – суміш хлороформу, пропанолу, льодяної оцтової кислоти та толуену у відповідних об'ємних співвідношеннях; проявник - УФ-світло (254 нм); метод одночасно дозволяє провести визначення супутніх домішок у субстанції;

6.) температура плавлення 239-243 °C (EP, BP).

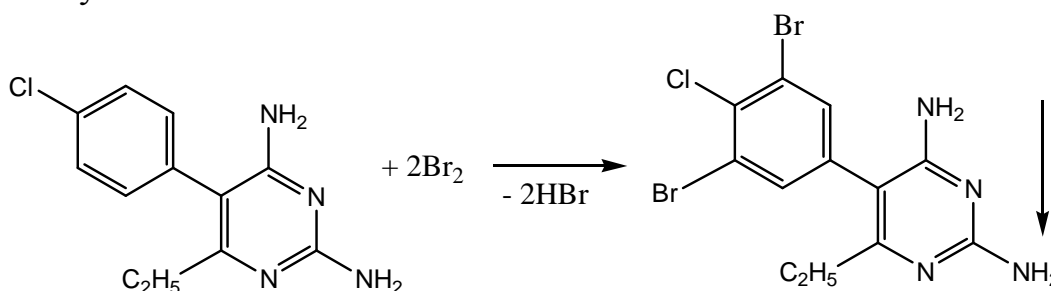
### Нефармакопейні (неофіціальні) реакції

7.) проба Бейльштейна, що є способом виявлення атомів Галогенів в органічних сполуках. Досліджувану субстанцію вносять в безбарвне полум'я пальника на прожареному мідному дротику; спостерігається синьо-зелене забарвлення полум'я, що зумовлено утворенням купрум (I) хлориду в результа-

ті наступних хімічних перетворень:  $RCl + CuO \xrightarrow{i} CuCl_2 + CuCl + CO_2 + H_2O$ .

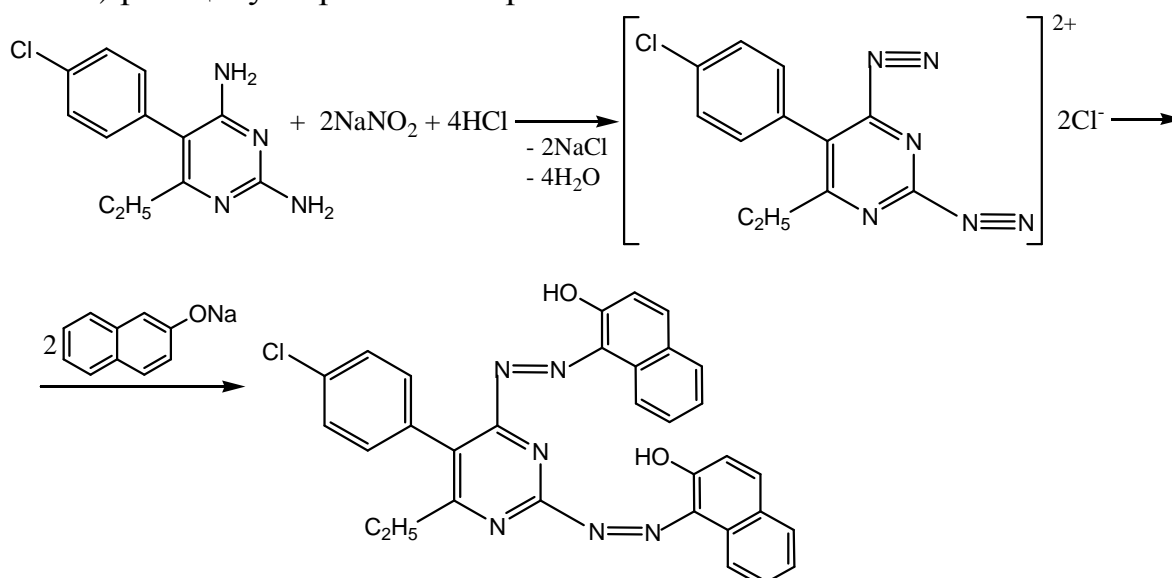
Випаровуючись, CuCl забарвлює полум'я в синьо-зелений колір.

8.) знебарвлення бромної води та утворення осаду дибромпохідного піриметаміну:

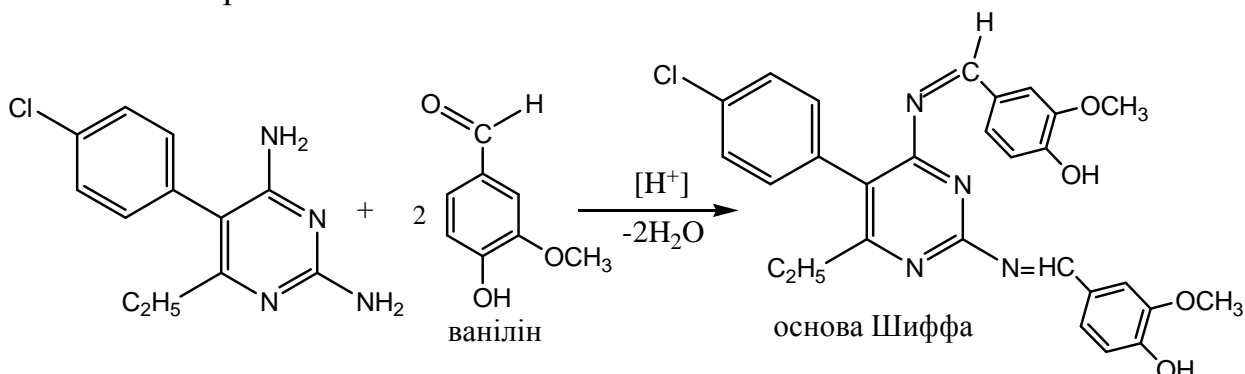


9.) реакції із загальноалкалоїдними реактивами (Додаток 16), наприклад, з реактивом Майєра в присутності розведеної сульфатної кислоти утворюється білий осад;

10.) реакція утворення азобарвника:



11.) реакції конденсації з ароматичними альдегідами (наприклад, з ваніліном, *n*-оксибензальдегідом) у кислому середовищі хлористоводневої кислоти за рахунок наявності в будові піриметаміну первинної ароматичної аміногрупи. В результаті реакції утворюються основи Шиффа, що мають оранжево-жовте забарвлення:



### Випробування на чистоту

Температура плавлення 238-243 °С (МФ, ВР, USP).

Сульфатна зола не більше 1,0 мг/г (МФ, ЕР, ВР).

Втрата в масі при висушуванні за температури 105 °С повинна бути не більше 5,0 мг/г (МФ, ЕР, ВР, USP).

Кислотність або лужність (МФ, ЕР, ВР): згідно з МФ кип'яють 0,3 г субстанції з 15 мл води, охолоджують та фільтрують. До фільтрату додають 0,25 мл розчину метилового червоного в етанолі; спостерігається жовте забарвлення. Потрібно не більше 0,1 мл розчину хлористоводневої кислоти (0,05М) для зміни забарвлення на червоне.

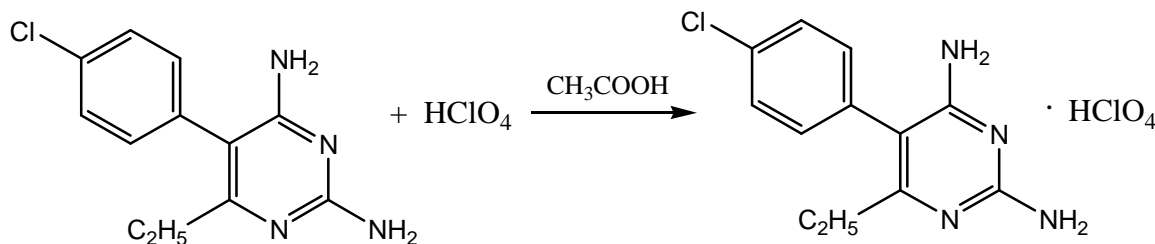
Супутні домішки, метод ТШХ (ЕР, ВР, USP): нерухома фаза – силікагель GF<sub>254</sub>; рухома фаза – суміш хлороформу, пропанолу, льодяної оцтової кислоти та толуену у відповідних об'ємних співвідношеннях; проявник - УФ-світло (254 нм).

Сульфати (ЕР, ВР).

### Кількісне визначення

#### Фармакопейні методи

1. Кислотно-основне титрування в неводному середовищі (МФ, ЕР, ВР, USP). Розчинник – льодяна оцтова кислота, індикатор – розчин хінальдинового червоного в етанолі (ЕР та ВР – рекомендують встановлювати КТТ потенціометрично), титрант - 0,1 М розчин перхлоратної кислоти.  $M_{ек} = M.м.$



$C_{12}H_{13}ClN_4$  в субстанції повинно бути не менше 99,0% і не більше 101,0% у перерахунку на висушену речовину.

Нефармакопейні (неофіційні) методи

2. *УФ-спектрофотометрія*. Визначають абсорбцію світла розчином субстанції в 0,005 М розчині кислоти хлористоводневої за 272 нм (максимум абсорбції), [21].

**Зберігання.** Сильнодіючий засіб. У контейнерах, що захищають від дії світла. У сухому місці.

<b>Pyrimethamine Tablets</b>
USP, USP Monographs

**Ідентифікація діючої речовини**

1.) *УФ-спектроскопія*;

Після екстракції піриметаміну ацетоном та видалення органічного розчинника:

2.) *ІЧ-спектроскопія*;

3.) *визначення температури плавлення* піриметаміну 237-242 °С.

Крім того, проводять випробування на *розчинення таблеток*.

**Кількісне визначення.** *УФ-спектрофотометрія*; метод порівняння зі стандартом; розчинник – 0,5 н. сульфатна кислота; кювета з товщиною шару 1 см; аналітична довжина хвилі – 273 нм; компенсаційний розчин – 0,5 н. сульфатна кислота. Розрахунок кількості  $X$  (в мг)  $C_{12}H_{13}ClN_4$  в наважці таблеток піриметаміну проводять за формулою:

$$X = 50 \cdot C \cdot \frac{A}{A_s},$$

де:

$C$  – концентрація розчину стандартного зразка піриметаміну (мг/мл);

$A$  – абсорбція випробовуваного розчину;

$A_s$  – абсорбція розчину стандартного зразка.

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб. У контейнерах, що захищають від дії світла. У сухому місці.

**Застосування.** Ефективний відносно плазмодіїв малярії, токсоплазм та лейшманій.

Пригнічує розвиток нестатевих еритроцитарних та тканинних прееритроцитарних форм всіх видів плазмодіїв, але діє повільніше за хлорохін. Викликає також пошкодження гамонтів плазмодіїв, що призводить до порушення розвитку збудників малярії в організмі комара.

Механізм дії пов'язаний з інгібуванням ферменту дигідрофолатредуктази, внаслідок чого порушується обмін дигідрофолієвої кислоти: блокується перетворення дигідрофолієвої кислоти в тетрагідрофолієву, необхідну для розвитку паразитарних мікроорганізмів.

Характеризується вираженим депонуванням у тканинах (але меншим, ніж у хінгаміну) та тривалим ефектом. **У зв'язку з тим, що дія препарату розвивається повільно, хлоридин (піриметамін) застосовують в основно-**

**му з метою особистої профілактики малярії.** Стійкість малярійних плазмодіїв до даного препарату розвивається досить швидко. При тропічній малярії, стійкій до хінгаміну, комбінують хлоридин (піриметамін) з сульфаніламидами. Так хлоридин входить до складу деяких комбінованих препаратів, наприклад, фансидар, метакельфін.

При лейшманіозі хлоридин ушкоджує промастиготи (джгутикові стадії лейшманій), що приводить до порушення розвитку лейшманіозу в організмі москіта.

Після прийому всередину всмоктується повільно,  $C_{max}$  відмічається через 2-7 годин після прийому; тривало циркулює в крові (протягом 1 тижня після одноразового прийому); накопичується переважно в нирках, печінці та селезінці;  $T_{1/2}$  становить близько 90 годин; виділяється в основному нирками.

Призначають всередину (після їжі).

Для профілактики малярії приймають 1 раз на тиждень: дорослі та діти старше 10 років по 0,025 г (25 мг), діти 4-10 років - 0,0125 г (12,5 мг) і до 4 років - 0,00625 г (6,25 мг).

При лікуванні малярії призначають (у комбінації з сульфаніламідними препаратами) дорослим по 0,05-0,075 г (50-75 мг), дітям від 10 до 14 років - по 0,05г і від 4 до 10 років - по 0,025 г протягом 2-4 днів [50].

Крім профілактики та лікування малярії хлоридин застосовують при гострому та хронічному токсоплазмозі. Приймають циклами по 5 днів з перервою між ними в 7-10 днів: дорослі та діти 6 років і старше по 0,05 г, потім по 0,025 г (у комбінації з сульфаніламідними препаратами); діти від 2 до 6 років - 2 мг/кг (до 0,025 г), потім 1мг/кг. Курс лікування 2-3 цикли. При необхідності курси (всього 3) повторюють з перервою в 1-2 місяці. Для профілактики природженого токсоплазмозу призначають жінкам з гострим та підгострим токсоплазмозом, починаючи з 16-го тижня вагітності. Курс лікування - 2 цикли з інтервалом в 10 днів. Залежно від термінів вагітності проводять до 3 курсів з перервою між ними в 1 місяць. У пізній термін вагітності слід призначати з обережністю.

**Побічні ефекти.** При прийомі хлоридину іноді спостерігаються головний біль, запаморочення, безсоння, депресія, судоми, біль в області серця, диспепсичні явища (печія, нудота, відрижка, блювота), стоматит, ретинопатія, алопеція, лихоманка. При прийомі у великих дозах (0,075 г) - аритмії, судинний колапс.

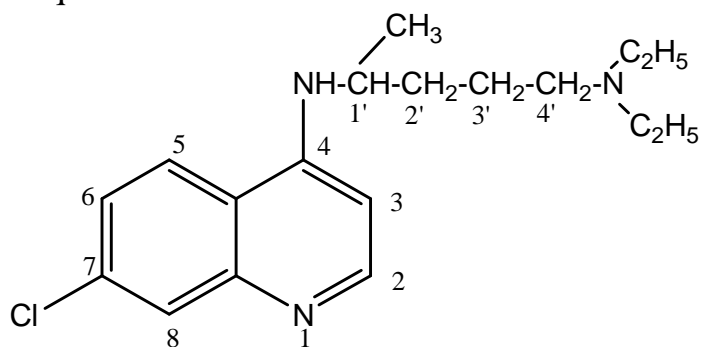
У зв'язку з тим, що препарат відноситься до антагоністів фолієвої кислоти (вітамін  $B_c$ ), при тривалому застосуванні він може викликати побічні ефекти, пов'язані з порушенням засвоєння і обміну цього вітаміну – мегалобластичну анемію, рідше - лейкопенію, а також виявляти тератогенну дію.

**Протипоказання.** Захворювання кровотворних органів та нирок. В процесі лікування хлоридином (піриметаміном) роблять аналізи крові та сечі.

Не можна призначати жінкам в I триместрі вагітності (щоб уникнути токсичної дії на плід) і дітям в перші 2 місяці життя.

## Хлорохін Chloroquine

Синоніми: Chloroquinum



$C_{18}H_{26}ClN_3$

*Mr* 319,87

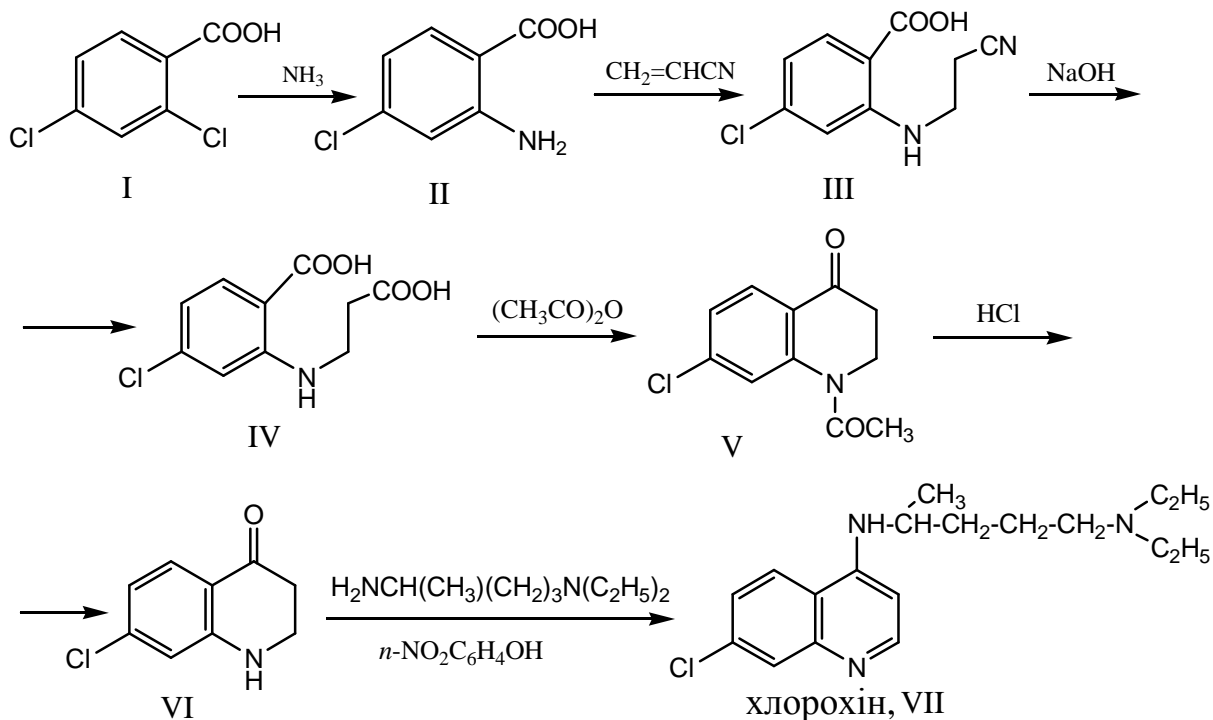
*N*<sup>4</sup>-(7-Хлоро-4-хінолініл)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-діетил-1,4-пентандіамін (*USP*)

7-Хлоро-4-[[4-(діетиламіно)-1-метилбутил]аміно]хінолін (*USP*)

4-( $\alpha$ -метил- $\delta$ -діетиламінобутиламіно)-7-хлорохінолін [63]

**Одержання.** Одним з найпростіших методів синтезу хлорохіну є його одержання з 2,4-дихлоробензойної кислоти (I) та акрилонітрилу (схема 23, [63]). Сполука (I) при нагріванні з 25% розчином амоніаку перетворюється на 4-хлороантранілову кислоту (II). Взаємодія натрієвої солі II з акрилонітрилом приводить до  $\beta$ -[*N*-(2-карбокси-5-хлорофеніл)]-амінопропіонітрилу (III), що при омиленні в лужному середовищі переходить в  $\beta$ -[*N*-(2-карбокси-5-хлорофеніл)]-амінопропанову кислоту (IV). Нагрівання сполуки IV з ангідридом оцтової кислоти в присутності калій ацетату дає *N*-ацетильне похідне речовини 7-хлоро-1,2,3,4-тетрагідрохінолону-4 (V, схема 23).

Схема 23



При нагріванні з кислотою хлористоводневою сполука V дезацетильюється з утворенням 7-хлоро-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-ону (VI), який при взає-



модії з амоніаком, аліфатичними або ароматичними амінами перетворюється на похідні 4-амінохіноліну. Так, при взаємодії сполуки VI з 1-діетиламіно-4-амінопентаном в присутності окисника (*n*-нітрофенолу) утворюється 4-( $\alpha$ -метил- $\delta$ -діетиламінобутиламіно)-7-хлорохінолін (хлорохін, VII).

Одержати хлорохін можна й методами, наведеними на схемах 24, 25.

При конденсації *m*-хлораніліну з етилмалонатом та триетоксиметаном (ортоформіатом) утворюється єнамін (I, схема 24, [72]), який шляхом внутрішньомолекулярної термоциклізації перетворюється на етиловий естер 7-хлоро-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (II). Після гідролізу та декарбоксілювання естеру (II) утворюється хінолін-4-он (III), що під дією хлориду фосфору перетворюється на 4,7-дихлорохінолін (IV). В результаті селективного нуклеофільного заміщення атома Хлору в положенні С-4 (гідрокситаутомер) на діамінопентанільний радикал утворюється хлорохін (V).

Схема 24

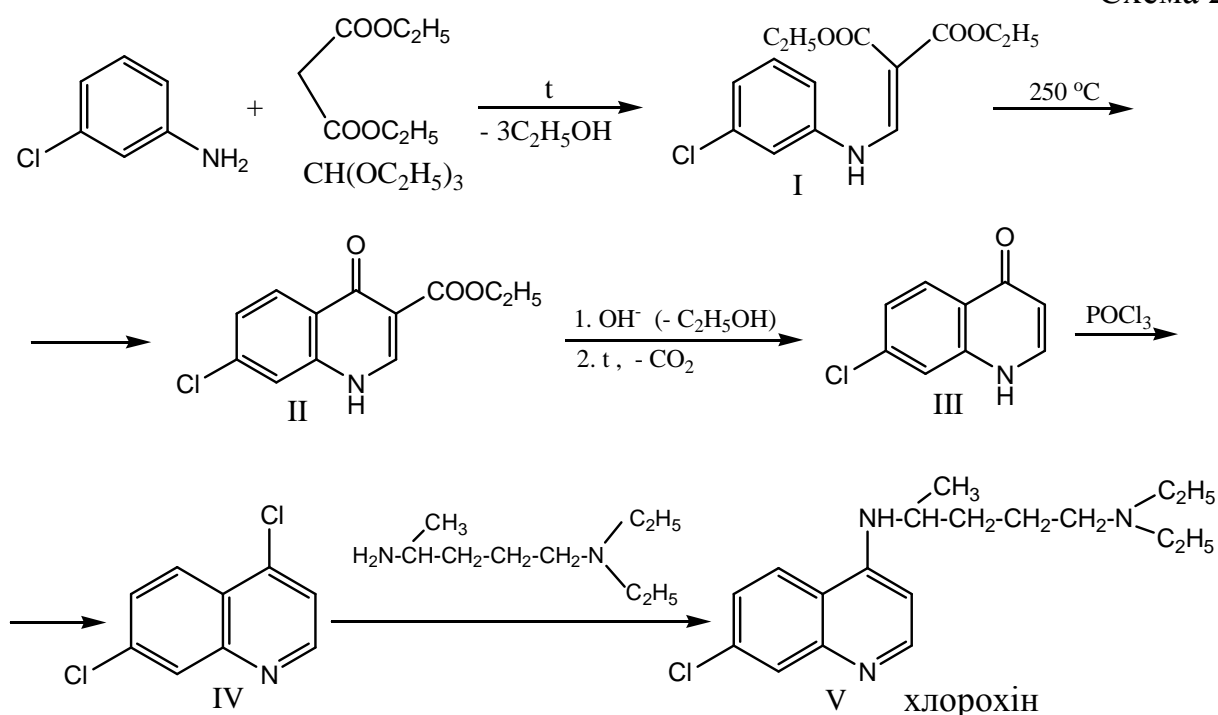
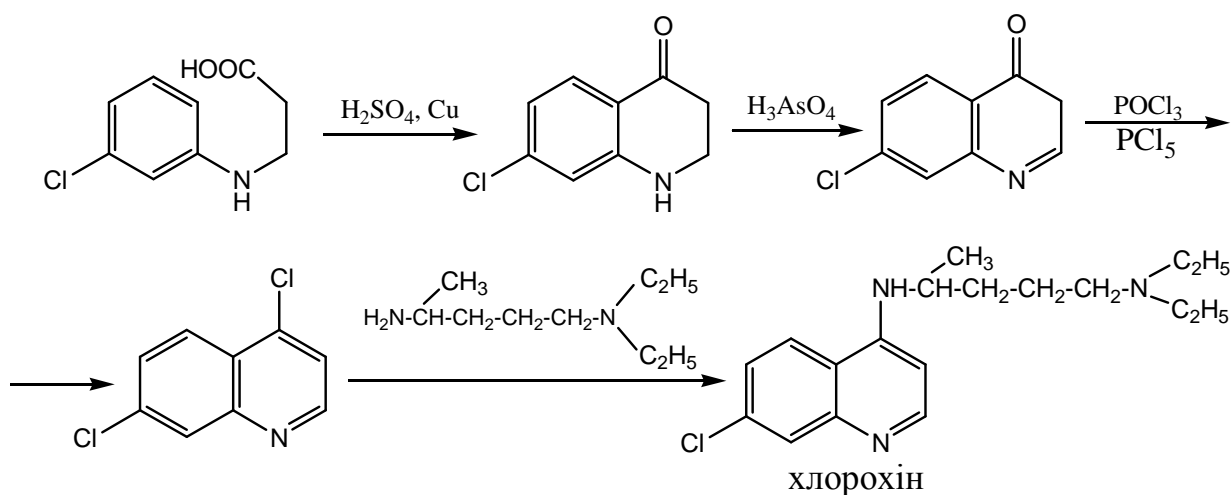


Схема 25



**Опис.** Білий або білий зі слабким кремовим відтінком кристалічний порошок без запаху або майже без запаху, гіркою смаку.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, розчинний в 95% спирті та хлороформі.

### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції

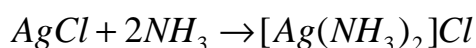
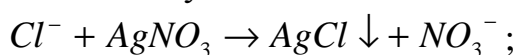
1.) ІЧ-спектроскопія (USP); ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ хлорохіну;

2.) УФ-спектроскопія (USP); УФ-спектр поглинання субстанції має відповідати УФ-спектру ФСЗ хлорохіну.

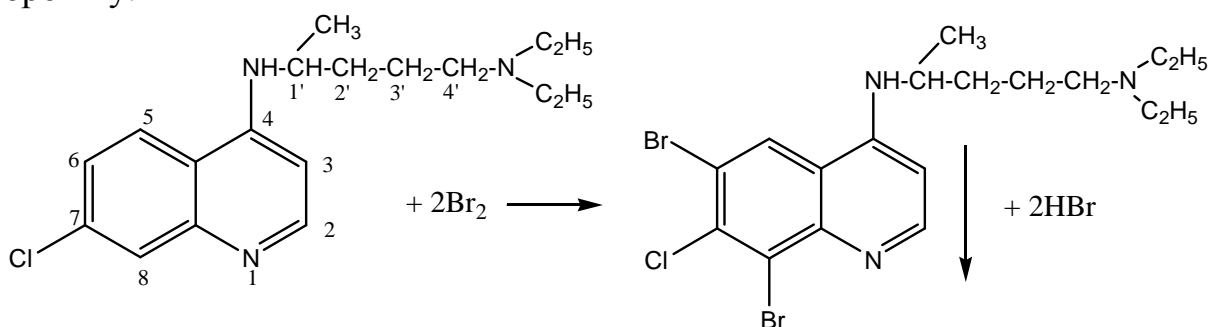
#### Нефармакопейні (неофіційні) реакції

3.) проба Бейльштейна;

4.) переведення ковалентно зв'язаного атома Хлору в хлорид-іон мінералізацією речовини та подальша ідентифікація хлорид-іону за реакцією з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти; утворюється білий сирнистий осад аргентум хлориду, розчинний в концентрованому розчині амоніаку:

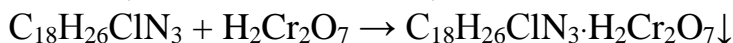
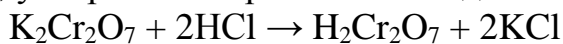


5.) знебарвлення бромної води та утворення осаду дибромпохідного хлорохіну:



6.) реакції із загальноалкалоїдними реактивами: Вагнера, Майєра, Драгендорфа (Додаток 16);

7.) реакція з 5%-вим розчином калій дихромату у хлористоводневій кислоті; утворюється оранжевий осад:



#### Випробування на чистоту

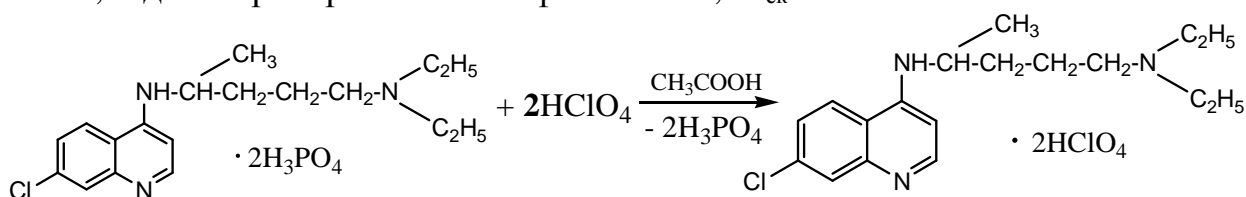
Температура плавлення 87-92 °С (USP).

Втрата в масі при висушуванні (USP): після висушування субстанції протягом 2 годин за температури 105 °С втрата в масі не повинна перевищувати 2,0% .

## Кількісне визначення

### Фармакопейні методи

1. *Кислотно-основне титрування в неводному середовищі (USP)*. Розчинник – безводна оцтова кислота, титрант – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти, індикатор – кристалічний фіолетовий;  $M_{\text{ек}} = \frac{1}{2} M.M.$



$C_{18}H_{26}ClN_3$  в препараті повинно бути не менше 98,0% і не більше 102,0% в перерахунку на висушену речовину.

### Нефармакопейні (неофіційні) методи

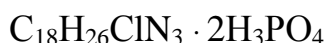
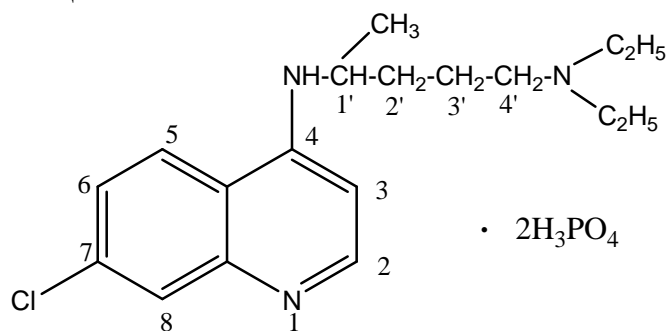
#### 2. УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупорених контейнерах за температури 25 °С, допускається температурний інтервал 15-30 °С.

## Хлорохіну фосфат (Хінгамін)

### Chloroquini Phosphas (Chingaminum)

**Синоніми:** Авлоклор, Арален, Делагіл, Нівахін, Резохін, Хінгамін, Хлорокін, Хлорохін, Хлорохіну дифосфат; Aralen, Arechin, Artrichin, Atrochin, Avlochlor, Avloclor, Bemephate, Chlorochin, Chloroquine diphosphate, Chloroquine phosphate, **Delagil**, Gontochin, Imagon, Iroquine, Klonokin, Malarex, Nivachine, **Nivaquine**, Quinachlor, Resochin, Roquine, Sanoquin, Tanakan, Tresochin, Trochin тощо.



$Mr$  515,9

7-Хлоро-4-[[4-(діетиламіно)-1-метилбутил]аміно]хінолін фосфат (1:2) (*МФ*, *USP*)

$N^4$ -(7-Хлоро-4-хінолініл)- $N^1, N^1$ -діетил-1,4-пентандіамін фосфат (1:2) (*МФ*, *USP*)

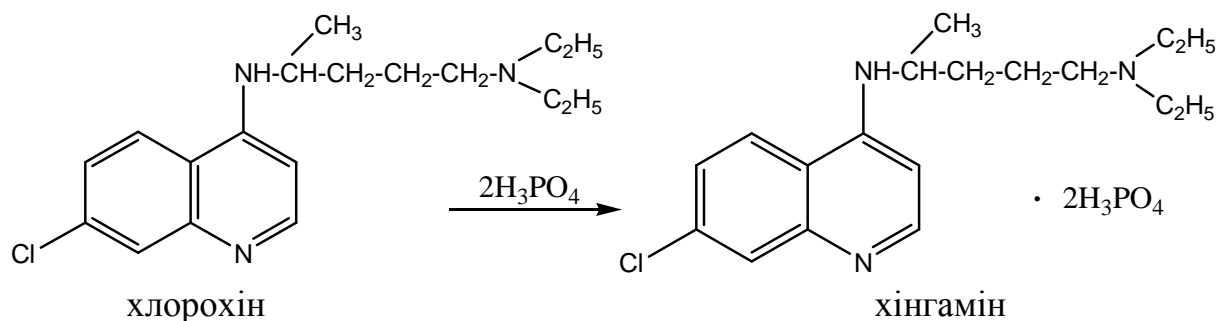
$N^4$ -(7-Хлорохінолін-4-іл)- $N^1, N^1$ -діетилпентан-1,4-діамін біс(дигідрогенфосфат) (*ЕР*, *ВР*)

4-(1'-Метил-4'-діетиламінобутиламіно)-7-хлорохіноліну дифосфат (*ГФХ*)

(*RS*)-7-Хлоро-4-(4-діетиламіно-1-метилбутиламіно)хіноліну дифосфат [21]

**Одержання.** Загальний принцип синтезу хлорохіну фосфату (хінгаміну) базується на попередньому одержанні ядра хіноліну, що містить атом Хлору (схеми 23-25). Далі до цього ядра приєднують залишок 1-діетиламіно-4-амінопентану та перетворюють органічну основу на сіль (схема 26).

Схема 26



**Опис.** Білий або білий з легким кремуватим відтінком кристалічний порошок без запаху або майже без запаху, гіркокого смаку. Гігроскопічний. Повільно забарвлюється на світлі.

Хлорохіну фосфат може мати дві поліморфні форми, що відрізняються температурою плавлення: одна форма плавиться за температури близько 194°C, інша – близько 215°C, суміш двох форм плавиться між 194 та 215°C.

УФ-спектр:  $\lambda_{\max} = 220\text{нм}$  ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 600 - 660$ ),  $\lambda_{\max} = 235\text{ нм}$  ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 350 - 390$ ),  $\lambda_{\max} = 256\text{ нм}$  ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 300 - 330$ ),  $\lambda_{\max} = 329\text{ нм}$  ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 325 - 355$ ),  $\lambda_{\max} = 342\text{ нм}$  ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 360 - 390$ ) у воді [21].

**Розчинність.** Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний в 95% спирті, хлороформі, ефірі та бензені.

### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції

1.) *УФ-спектроскопія (МФ, ЕР, ВР, USP, ГФ Х):* УФ-спектр поглинання субстанції має відповідати УФ-спектру ФСЗ хлорохіну фосфату.

За МФ спектр поглинання розчину субстанції у хлористоводневій кислоті (0,01М) з концентрацією 10 мкг/мл в області від 240 до 360 нм має три максимуми: за 257, 329 та 343 нм. Абсорбція за цих довжин хвиль повинна бути відповідно близько 0,29; 0,32 та 0,37 (для вимірювання бажано використовувати кювету з товщиною шару 2 см і зробити перерахунок на абсорбцію в кюветі з товщиною шару 1 см). Відношення абсорбції шару товщиною 1 см за 257 нм до абсорбції за 343 нм: 0,77-0,85; відношення абсорбції за 329 нм до абсорбції за 343 нм: 0,86-0,95.

2.) *ІЧ-спектроскопія (ЕР, ВР):* ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ хлорохіну фосфату.

3.) *за температурою плавлення одержаного хлорохіну пікрату (МФ, ЕР, ВР, ГФ Х):* до водного розчину субстанції хлорохіну фосфату додають розчин пікринової кислоти. Фільтрують, промивають осад водою до одержання безбарвного фільтрату та висушують осад над силікагелем-осушувачем. Темпе-

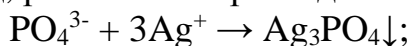
ратура плавлення одержаного хлорохіну пікрату близько 207 °С (дані МФ); 206-209 °С (ЕР, ВР); 204,5-207,0 °С (ГФ Х).

4.) реакції на фосфат-іон

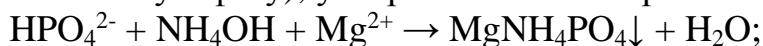
4.1.) реакція з амоній нітратом і розчином амоній молібдату (МФ, ГФ Х): при нагріванні реакційної суміші спочатку утворюється розчин жовтого кольору, а потім жовтий кристалічний осад:



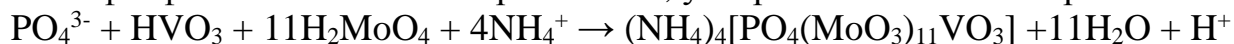
4.2.) реакція з розчином аргентум нітрату (ГФ Х); утворюється жовтий осад, розчинний в розведеній нітратній кислоті та розчині амоніаку:



4.3.) реакція з магnezіальною сумішшю (розчин амоній хлориду, амоніаку та магній сульфату); утворюється білий кристалічний осад (ГФ Х):



4.4.) реакція з молібденованадієвим реактивом (ЕР, ВР); для її проведення основу хлорохіну виділяють розчином натрій гідроксиду та екстрагують дихлорометаном; водний розчин підкислюють нітратною кислотою і визначають фосфат-іони зазначеним реактивом; утворюється жовте забарвлення:



Нефармакопейні (неофіціальні) реакції аналогічні наведеним вище відповідним реакціям на хлорохін. При цьому взаємодію хлорохіну фосфату (хінгаміну) з розчином калій дихромату можна показати наступним рівнянням:  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \rightarrow \text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot \text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7\downarrow + \text{K}_2\text{HPO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4$ .

#### **Випробування на чистоту**

*Кислотність* (МФ, ЕР, ВР, ГФ Х). Визначене потенціометрично рН розчину субстанції з концентрацією 0,10 г/мл має бути 3,5 – 4,5.

*Втрата в масі при висушуванні* до постійної ваги за температури 105 °С не повинна перевищувати 20 мг/г (МФ, ЕР, ВР, USP).

*Супутні домішки, метод ТЛХ* (МФ, ЕР, ВР, USP). Згідно з МФ наносять окремо на пластинку по 5 мкл розчинів, що містять: (А) 40 мг досліджуваної речовини в 1 мл, (В) 0,40 мг досліджуваної речовини в 1 мл та (С) 0,20 мг досліджуваної речовини в 1 мл. Після хроматографування і просушування на повітрі хроматограму оцінюють в УФ-світлі (254 нм). Будь-яка пляма, одержана з розчином А, окрім основної плями, не повинна бути більш інтенсивною, ніж плями, одержані з розчинами В і С. Нерухома фаза - силікагель, рухома фаза - суміш хлороформу, циклогексану та діетиламіну, взятих у відповідному співвідношенні.

*Температура плавлення* 214,5-218 °С (з розкладанням, ГФ Х).

*Хлориди*. 0,5 г субстанції струшують з 25 мл води протягом 1 хв і фільтрують. 10 мл фільтрату повинні витримувати випробування на хлориди (не більше 0,01 % в субстанції, ГФ Х).

*Сульфати*. 10 мл того ж фільтрату повинні витримувати випробування на сульфати (не більше 0,05 % в субстанції, ГФ Х).

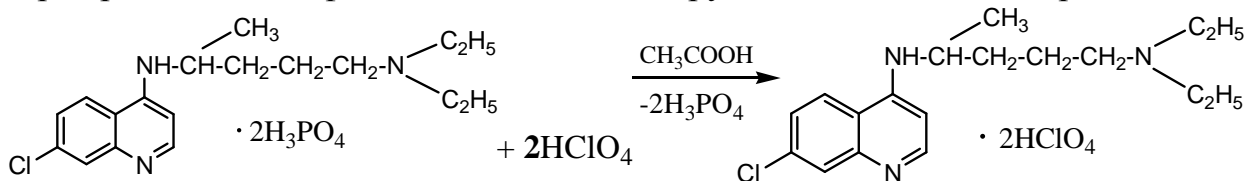
*Визначення важких металів* (ЕР, ВР).

## Кількісне визначення

### Фармакопейні методи

1. *Кислотньо-основне титрування в неводному середовищі (МФ, ЕР, ВР, ГФ Х).*

Згідно з *ЕР, ВР* та *ГФ Х*: 0,200 г субстанції розчиняють в 50 мл (30 мл, за *ГФ Х*) безводної оцтової кислоти і титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти. КТТ фіксують потенціометрично (*ЕР, ВР*) або за допомогою індикатора кристалічного фіолетового (*ГФ Х*, титрують до зеленого забарвлення).



$$M_{\text{ек}} = \frac{1}{2} \text{ М.м.}$$

Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 0,02579 г  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$ , якого в субстанції повинно бути не менше 98,5 % і не більше 101,0 %.

*МФ рекомендує* як розчинник використовувати льодяну оцтову кислоту (субстанцію розчиняють при нагріванні, бажано із зворотним холодильником). Далі до охолодженого розчину додають діоксан. Титрант – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти. КТТ фіксують за допомогою кристалічного фіолетового або потенціометрично (використовують скляний електрод як індикаторний та насичений каломельний електрод як електрод порівняння).  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 101,0 % у перерахунку на висушену речовину.

2. *УФ-спектрофотометрія (USP):* метод порівняння зі стандартом; розчинник – розведена хлористоводнева кислота; кювета з товщиною шару 1 см; аналітична довжина хвилі – 343 нм; компенсаційний розчин – кислота хлористоводнева розведена. Розрахунок кількості  $X$  (в мг)  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$  в навязці хлорохіну фосфату проводять за формулою:

$$X = 10 \cdot C \cdot \frac{A}{A_s},$$

де:

$C$  – концентрація розчину стандартного зразка (мг/мл);

$A$  – абсорбція випробовуваного розчину;

$A_s$  – абсорбція розчину стандартного зразка.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 100,2 % у перерахунку на висушену речовину.

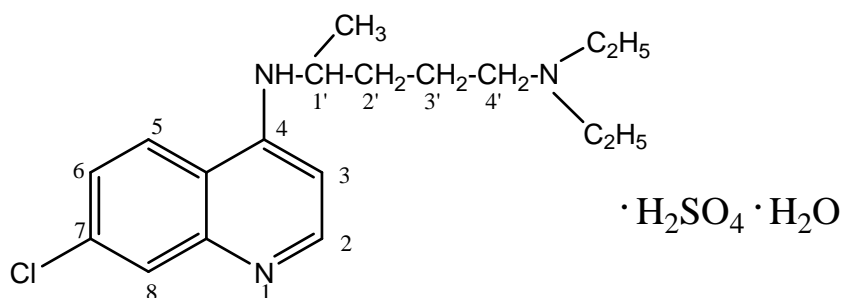
**Зберігання.** Сильнодіючий засіб. У добре закупореному контейнері, в захищеному від світла місці.

Вища разова доза всередину 0,5 г.

Вища добова доза всередину 1,5 г.

## Хлорохіну сульфат Chloroquiniulfas

Синоніми: Chloroquine sulphate



*Mr* 436,0

7-Хлоро-4-[[4-(діетиламіно)-1-метилбутил]аміно]хінолін сульфат (1:1) моногідрат (*МФ*)

*N*<sup>4</sup>-(7-Хлоро-4-хінолініл)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-діетил-1,4-пентандіамін сульфат (1:1) моногідрат (*МФ*)

*N*<sup>4</sup>-(7-Хлорохінолін-4-іл)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-діетилпентан-1,4-діамін сульфат (*ЕР*, *ВР*)

**Одержання.** Синтезовану органічну основу хлорохіну (схеми 23-25) перетворюють на сіль за допомогою розведеної сульфатної кислоти.

**Опис.** Білий або майже білий кристалічний порошок без запаху, гіркомого смаку. Температура плавлення 208 °С.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді (краще, ніж хлорохіну фосфат) та метанолі, практично нерозчинний у спирті; помірно розчинний у хлороформі та ефірі.

### Ідентифікація

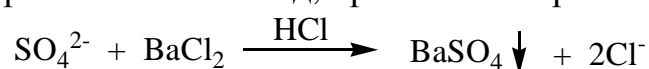
#### Фармакопейні реакції

1.) *УФ-спектроскопія* (*МФ*, *ЕР*, *ВР*): *УФ*-спектр поглинання субстанції має відповідати *УФ*-спектру ФСЗ хлорохіну сульфату.

Згідно з *МФ* максимумам абсорбції за 257, 329 та 343 нм відповідає абсорбція розчину субстанції відповідно близько 0,39; 0,44 та 0,46 (для вимірювання бажано використовувати кювету з товщиною шару 2 см і зробити перерахунок на абсорбцію в кюветі з товщиною шару 1 см). Відношення абсорбції шару товщиною 1 см за 257 нм до абсорбції за 343 нм: 0,83-0,98; відношення абсорбції за 329 нм до абсорбції за 343 нм: 0,94-1,03.

2.) *визначення температури плавлення хлорохіну пікрату*, одержаного при взаємодії субстанції хлорохіну сульфату з пікриновою кислотою. Температура плавлення пікрату близько 207 °С (за *МФ*); 206-209 °С (*ЕР* та *ВР*).

3.) *реакція на сульфат-іони* з розчином барій хлориду (*МФ*, *ЕР*, *ВР*); утворюється білий осад, практично не розчинний в кислоті хлористоводневій



4.) *ІЧ-спектроскопія* (*ЕР*, *ВР*): *ІЧ*-спектр поглинання субстанції має відповідати *ІЧ*-спектру ФСЗ хлорохіну сульфату.

Нефармакопейні (неофіціальні) реакції аналогічні наведеним вище відповідним реакціям на хлорохін.

### **Випробування на чистоту**

*Втрата в масі при висушуванні* субстанції за температури 105 °С до постійної ваги не повинна перевищувати 3,0-5,0 % (МФ, ЕР, ВР).

*pH розчину* субстанції з концентрацією 0,10 г/мл має бути 4,0-5,0 (МФ, ЕР, ВР).

*Супутні домішки*, метод ТШХ (МФ, ЕР, ВР); аналогічно випробуванню на *супутні домішки* в субстанції хлорохіну фосфату.

*Сульфатна зола* не повинна перевищувати 1,0 мг/г (МФ, ЕР, ВР).

*Визначення важких металів* (ЕР, ВР).

### **Кількісне визначення**

#### Фармакопейні методи

1. *Кислотно-основне титрування в неводному середовищі* (аналогічно хлорохіну фосфату); (МФ, ЕР, ВР).

#### Нефармакопейні (неофіціальні) методи

2. *УФ-спектрофотометрія*.

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

## **Фармакопейний аналіз препаратів хлорохіну**

<b>Chloroquini phosphatis compressi, Chloroquine phosphate tablets</b>
МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs

### **Ідентифікація діючої речовини**

1.) *ТШХ*: нерухома фаза - силікагель, рухома фаза - суміш хлороформу, циклогексану та діетиламіну, взятих у відповідному співвідношенні; проявник – УФ-світло (254 нм); виконання даного методу дає можливість провести і *випробування на супутні домішки*;

2.) *реакція на фосфат-іони* з розчином аргентум нітрату.

### **Випробування на чистоту**

*Супутні домішки*, метод ТШХ.

*Випробування на розчинення та розпадання таблеток*.

**Кількісне визначення.** *Кислотно-основне титрування в неводному середовищі*. Попередньо осаджену з відповідної наважки порошку розтертих таблеток розчином натрій гідроксиду основу хлорохіну екстрагують хлороформом, який далі відганяють, а сухий залишок розчиняють в льодяній оцтовій кислоті і титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти в присутності індикатора кристалічного фіолетового.

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 25,79 мг  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ .

250 мг хлорохіну фосфату приблизно відповідає 150 мг (155 мг) основи хлорохіну.

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб. У захищеному від світла місці.



<b>Chloroquine Hydrochloride Injection</b>
USP, USP Monographs
<b>Chloroquine Phosphate Tablets</b>
USP, USP Monographs

**Ідентифікація діючої речовини**

- 1.) УФ-спектроскопія;
- 2.) визначення температури плавлення хлорохіну пікрату (має бути 205-210°C), одержаного за реакцією з розчином пікринової кислоти;
- 3.) реакція на хлорид-іони з розчином аргентум нітрату (для *Chloroquine Hydrochloride Injection*);
- 4.) рН розчину *Chloroquine Hydrochloride Injection* має бути 5,5-6,5.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія за аналітичної довжини хвилі 343 нм.

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб. У захищеному від світла місці.

<b>Таблетки хінгаміну 0,25 г</b> <b>Tabulettae Chingamini 0,25</b>
ГФ X, ст.144

**Склад на одну таблетку:**

Хінгаміну 0,25 г  
Допоміжних речовин достатня кількість

**Опис.** Таблетки білого або білого з кремовим відтінком кольору.

**Ідентифікація діючої речовини**

1.) наважку порошку розтертих таблеток збовтують з водою та фільтрують. Фільтрат дає реакцію ідентифікації з пікриновою кислотою; температура плавлення одержаного пікрату 204,5-207 °С;

2.) наважку порошку розтертих таблеток збовтують з водою та фільтрують. Фільтрат дає характерні реакції на фосфати:

2.1.) з розчином аргентум нітрату;

2.2.) з магnezіальною сумішшю (розчин амоній хлориду, амоніаку та магній сульфату);

2.3.) з амоній нітратом та розчином амоній молібдату.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія. Близько 0,3 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають в мірну колбу ємкістю 200мл, додають 150 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, збовтують 5-10 хв, доводять об'єм розчину тим же розчином кислоти хлористоводневої до мітки, перемішують та фільтрують. 2 мл одержаного фільтрату переносять в мірну колбу ємкістю 200 мл, додають 150 мл 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, об'єм розчину доводять тим же розчином кислоти хлористоводневої до мітки та вимірюють абсорбцію одержаного розчину на спектро-

фотометрі за аналітичної довжини хвилі 343 нм в кюветі з товщиною шару розчину 1 см.

Паралельно за таких же умов проводять вимірювання абсорбції розчину стандартного зразка хінгаміну.

Вміст хінгаміну в одній таблетці  $X$  (г) обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 0,25 \cdot \bar{b}}{A_o \cdot a},$$

де:

$A$  – абсорбція досліджуваного розчину;

$A_o$  – абсорбція розчину стандартного зразка;

$a$  – точна наважка порошку розтертих таблеток, г;

$\bar{b}$  – середня маса таблетки, г (точна наважка).

Вміст  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  повинен бути 0,238 - 0,262 г, з розрахунку на середню масу однієї таблетки.

**Примітка.** Приготування розчину стандартного зразка хінгаміну. 0,2500г (точна наважка) стандартного зразка хінгаміну поміщають в мірну колбу ємкістю 200 мл, додають 150 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, збовтують до розчинення, доводять об'єм розчину тим же розчином кислоти хлористоводневої до мітки та перемішують. 2 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу ємкістю 200 мл, додають 150 мл 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, доводять об'єм розчину тим же розчином кислоти хлористоводневої до мітки та перемішують.

1 мл розчину стандартного зразка містить 0,0000125 г хінгаміну.

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб. У захищеному від світла місці.

<b>Chloroquini sulfatis solutionum peroralum, Chloroquine sulfate oral solution</b>
МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs

#### **Ідентифікація діючої речовини**

1.) ТШХ; нерухома фаза - силікагель, рухома фаза - суміш хлороформу, циклогексану та діетиламіну, взятих у відповідному співвідношенні; проявник – УФ-світло (254 нм) або реактив Драгендорфа;

2.) УФ-спектроскопія;

3.) реакція на сульфат-іони з розчином барій хлориду;

4.) рН розчину має бути 4,0-6,5.

#### **Випробування на чистоту**

Супутні домішки, метод ТШХ: нерухома фаза - силікагель, рухома фаза - суміш хлороформу, циклогексану та діетиламіну, взятих у відповідному співвідношенні; проявник – УФ-світло (254 нм).

**Кількісне визначення.** Кислотно-основне титрування в неводному середовищі. Попередньо осаджену з відповідної наважки досліджуваного розчину натрій гідроксидом основу хлорохіну екстрагують хлороформом, який

далі відганяють, а сухий залишок розчиняють в льодяній оцтовій кислоті та титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти. КТТ встановлюють потенціометрично.

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 15,99 мг  $C_{18}H_{26}ClN_3$ .

50 мг хлорохіну приблизно відповідає 68 мг хлорохіну сульфату ( $H_2O$ ).

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб. У захищеному від світла місці.

<b>Chloroquini sulfatis compressi, Chloroquine sulfate tablets</b>
МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs

### Ідентифікація діючої речовини

1.) *ТШХ*: нерухома фаза - силікагель, рухома фаза - суміш хлороформу, циклогексану та діетиламіну, взятих у відповідному співвідношенні; проявник – УФ-світло (254 нм); виконання даного методу дає можливість провести і випробування на супутні домішки;

2.) *реакція на сульфат-іони* з розчином барій хлориду.

### Випробування на чистоту

*Супутні домішки*, метод ТШХ.

*Випробування на розчинення та розпадання таблеток.*

**Кількісне визначення.** *Кислотно-основне титрування в неводному середовищі.* Попередньо осаджену з відповідної наважки порошку розтертих таблеток розчином натрій гідроксиду основу хлорохіну екстрагують хлороформом, який далі відганяють, а сухий залишок розчиняють в льодяній оцтовій кислоті і титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти в присутності індикатора кристалічного фіолетового.

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 21,8 мг  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ .

200 мг хлорохіну сульфату ( $H_2O$ ) приблизно відповідає 150 мг (146,7 мг) основи хлорохіну.

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб. У захищеному від світла місці.

### Застосування препаратів хлорохіну

Для лікування та профілактики малярії препарати хлорохіну застосовують з часів Другої Світової війни. І хоча в деяких небезпечних на малярію місцевостях спостерігається резистентність малярійного плазмодія до хлорохіну, він залишається одним з найефективніших та найпоширеніших у застосуванні протималярійних препаратів у випадку наявності у збудника малярії чутливості до його дії.

Хлорохін викликає загибель (через гальмування синтезу ДНК) нестатевих еритроцитарних форм всіх видів плазмодія, а також дизентерійної омеби.

Добре та швидко всмоктується в ШКТ,  $C_{\max}$  відмічається через 2-6 годин після прийому; частково біотрансформується та повільно виділяється з організму ( $T_{1/2} = 30-60$  діб).

Зі ШКТ всмоктується швидко та майже повністю. При пероральному застосуванні максимальна концентрація препарату в плазмі крові виявляється через 1-2 години після введення. Майже половина речовини вступає в зв'язок з білками плазми. Виділяється з організму повільно. Для зниження концентрації хлорохіну в плазмі на 50 % потрібно близько 3 діб. Основний шлях виведення хлорохіну та його метаболітів – через нирки (як і для хініну). Швидкість елімінації зростає при кислій та знижується при лужній реакції сечі.

**Хлорохін (хінгамін) застосовують для лікування гострих проявів всіх видів малярії та для індивідуальної хіміопрофілактики всіх видів малярії.**

Для лікування малярії призначають хлорохін всередину (після їжі) дорослим по 2,0-2,5 г на курс лікування: 1 г (4 таблетки) - на 1-й прийом, через 6-8 годин - 0,5 г, на 2-й та 3-й дні - по 0,5 г в 1 прийом. Додатково в 1-й день призначають 0,5 г хлорохіну, переважно при тропічній малярії (в цьому випадку лікування може продовжуватися 5 днів; на 4-й та 5-й день приймають по 0,5 г в 1 прийом).

**Вищі дози для дорослих при прийомі всередину:** разова 0,5 г, добова 1,5г.

Дітям залежно від віку препарат призначають в наступних дозах:

Таблиця 20

Вік дитини, число років	День лікування; доза, г	
	1-й день	2-й та 3-й дні
до 1	0,05	0,025
1-5	0,125	0,05
6-9	0,25	0,125
10-15	0,5	0,25

Зазвичай хлорохін приймають всередину, проте при злоякісному перебігу малярії лікування починають з внутрішньом'язового введення. Разова доза для дорослих 10 мл 5 % розчину; за необхідності ін'єкції повторюють з інтервалом в 6-8 годин, але не більше 3 разів (не більше 30 мл). Водні розчини (рН 3,5-4,5) стерилізують за +115 °С протягом 30 хв. Дітям внутрішньом'язові ін'єкції роблять лише в особливо важких випадках; добова доза не повинна перевищувати 8,3 мг/кг маси тіла (5 мг основи препарату); вводять в 2 прийоми з інтервалом в декілька годин.

Внутрішньовенно (повільно) призначають тільки у разі крайньої необхідності: 10 мл 5 % розчину розводять в 10-20 мл 40 % розчину глюкози або ізотонічного розчину натрій хлориду.

Після поліпшення стану хворого ін'єкції припиняють і переходять на прийом препарату всередину.

Для профілактики малярії *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* хлорохін призначають всередину дорослим по 0,25 г 1 раз на тиждень за 1 тиждень до в'їзду у вогнище, протягом всього перебування у вогнищі та протягом 4 ти-

жнів після виїзду з нього; дітям — відповідно до віку в дозах, в яких препарат застосовують на 2-й та 3-й дні лікування малярії (Таблиця 20).

При малярії, що викликана *P. vivax* або *P. ovale*, з метою профілактики рецидивів, додають примахін (див. *Примахін*). Хлорохін також можна застосовувати для хіміопротекції малярії *P. falciparum* в тих районах, де штамми плазмодія чутливі до нього.

*Спектр дії хлорохіну не обмежується впливом на малярійний плазмодій. Він гальмує синтез нуклеїнових кислот, знижує активність деяких ферментів, уповільнює імунологічні процеси. Хлорохін широко застосовують при лікуванні колагенозів: системного червоного вовчаку, склеродермії і особливо ревматоїдного артриту, при якому він розглядається як один з базисних препаратів (див. розділ «Нестероїдні протизапальні препарати» [50, 74]). Хлорохін також застосовують для корекції патології кальцієвого обміну при саркоїдозі [93].*

Вважають, що основою терапевтичної дії хлорохіну при ревматоїдному артриті є імуносупресивна дія, переважний вплив на метаболізм імунокомпетентних клітин, а також на метаболізм сполучної тканини. В порівнянні з іншими базисними препаратами (D-пеніцилламін, препарати Ауруму та ін.) хлорохін (хінгамін) вважається менш ефективним.

Є дані про успішне застосування хлорохіну при хворобі Бехтерева (анкілозивний спондилоартрит), хворобі Боровського, гломерулонефриті та амілоїдозі нирок, червоному плоскому лишайі.

При системному червоному вовчаку хлорохін ефективніший при підгострому його перебігу з перевагою шкіряно-суглобового синдрому. При гострому перебігу він діє зазвичай слабше. У цих випадках хлорохін слід обережно застосовувати в комплексі з гормональною терапією в період стихання гострих проявів хвороби.

Препарат має також антиаритмічну активність. У хворих з екстрасистолією та пароксизмальною формою миготливої аритмії сприяє відновленню синусового ритму. За характером дії відноситься до антиаритміків I класу (див. розділ «Антиаритмічні препарати» [50, 74]).

При позакишковому омекіазі (омекній дизентерії) призначають хлорохін всередину дорослим по 0,25 г 4 рази на добу протягом 2-3 днів, дітям по 50-60 мг/кг на добу протягом 3 днів.

При ревматоїдному артриті застосовують по 0,25 г 2 рази на добу протягом 7 днів, потім в тій самій дозі 1 раз на добу. Лікування тривале (12 місяців). Терапевтичний ефект спостерігається після 3-6 тижнів лікування: поступово стихає біль, зменшується скутість, поліпшується рухливість суглобів, послаблюються ексудативні явища.

Для прискорення та посилення лікувальної дії хлорохіну рекомендується комбінувати його з глюкокортикостероїдами та НПЗЗ, хоча в такій ситуації необхідно враховувати можливість посилення явищ ураження шкірного покриву (дерматит).

При підгострому перебігу системного червоного вовчаку препарат застосовують в перші 10 днів по 0,25 г 2 рази на добу (після обіду та вечері), а потім по 0,25 г 1 раз на добу (після вечері); всього на курс 70-100 таблеток (17,5-25,0 г). При гострому перебігу хлорохін комбінують з гормональними препаратами: в перші 2-3 дні його призначають по 0,25 г на ніч, а далі (за умов нормального перенесення препарату) - по 0,5 г на добу; всього на курс 100-120 таблеток (25-30 г). Навесні

для зменшення явищ фотосенсибілізації хлорохін можна застосовувати профілактично: спочатку по 0,25 г 1 раз на добу, потім по 0,5- 0,75 г на тиждень.

Як антиаритмічний засіб іноді призначають всередину по 0,25 г 2-3 рази на добу, поступово зменшуючи дозу до 0,25 г 1 раз на добу. Внутрішньовенно вводять для купірування аритмії в дозі 0,5 г (повторно 0,25 г).

**Побічні ефекти.** При лікуванні малярії, при короткочасному застосуванні всередину в терапевтичних дозах, хлорохін переноситься добре.

Побічні ефекти виникають головним чином при тривалому застосуванні хлорохіну у великих дозах (при лікуванні колагенозів). Вони виявляються у вигляді дерматиту (часто у вигляді червонувато-фіолетових папул, що нагадують червоний лишай і розташовуються на розгинальній поверхні кінцівок та тулубі), у зв'язку з чим дозу зменшують або відміняють препарат.

Вірогідні запаморочення, головний біль, нудота, іноді блювота, шум у вухах, порушення акомодатії. Зазвичай ці явища проходять самостійно. Іноді спостерігаються також погіршення апетиту, болі в животі (унаслідок подразнення слизової оболонки шлунку), у деяких хворих - тимчасове зменшення маси тіла. Можливі помірна лейкопенія, тромбоцитопенія, зниження гостроти зору, миготіння в очах, відкладення пігменту в рогівці.

Хлорохін може викликати свербіння шкіри у осіб не тільки негроїдної раси, але й у тих, хто має віддалених темношкірих предків, причому ступінь вираженості реакції може призвести до необхідності припинення прийому препарату. Крім того, є рідкісні повідомлення, що при прийомі хіміопротифілактичних доз хлорохіну можливе порушення нервово-психічного статусу.

У великих дозах хлорохін іноді викликає ураження печінки, дистрофічні зміни міокарду, депігментацію та випадання волосся, ретинопатію. Тому при лікуванні препаратом необхідно проводити загальні аналізи крові та сечі, контролювати функції печінки.

Ризик ретинопатії виникає тільки після досягнення кумулятивної дози хлорохіну, тому періодичні офтальмологічні обстеження рекомендують тільки при тривалому прийомі препарату.

Хлорохін дуже повільно виводиться з організму і, маючи меланотропність, концентрується в багатих на меланін структурах ока, таких як пігментний епітелій сітківки і хоріоїдея.

Токсичність хлорохіну відносно сітківки залежить від загальної кумулятивної дози. Нормальна добова доза складає 250 мг; кумулятивна доза менше 100 г або тривалість лікування менше 1 року рідко призводять до пошкодження сітківки. Ризик токсичної дії різко зростає при кумулятивній дозі більше 300 г (тобто 250 мг/добу протягом 3 років). Є повідомлення про пацієнтів, у яких не було токсичного ураження сітківки навіть при отриманні кумулятивних доз більше 1000 г. Бажано обмежити застосування хлорохіну лише тими випадками, коли решта препаратів не ефективна. Так гідроксихлорохін набагато безпечніше за хлорохін. Якщо його добова доза не перевищує 400мг, ризик ретинотоксичності незначний, тому лікарям краще по можливості призначати гідроксихлорохін замість хлорохіну. Ризик токсичного ура-

ження зростає при добовій дозі гідроксихлорохіну більше 6,5 мг/кг і застосуванні більше 5 років, хоча і в цьому випадку він не великий [93].

При призначенні хлорохіну в комбінації з іншими препаратами (саліцилатами, глюкокортикостероїдами тощо) необхідно враховувати можливість посилення явищ ураження шкірного покриву (дерматит).

При повільному парентеральному введенні ускладнень не спостерігається, а при швидкому внутрішньовенному введенні вірогідний колапс.

**Протипоказання.** Важкі захворювання серця, дифузне ураження нирок, порушення функцій печінки, хвороба кровотворних органів, епілепсія.

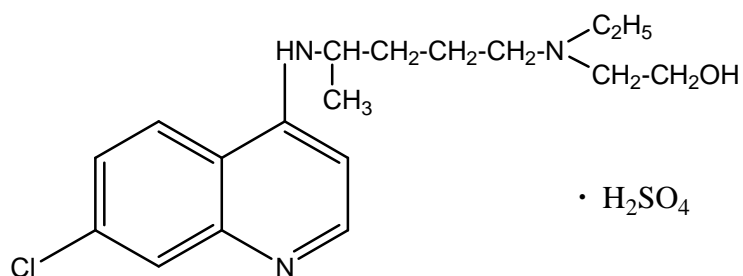
Хіміопротифілактика малярії хлорохіном не рекомендується особам, які тривало приймають його при деяких захворюваннях (напр. ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак), страждають псоріазом, ретинопатією сітківки будь-якої етіології.

**При отруєнні хлорохіном,** перш за все, необхідно забезпечити нормальну прохідність дихальних шляхів, адекватний дихальний об'єм, частоту дихання. Після інтубації хворого йому рекомендується ввести діазепам в дозі 2мг/кг протягом 30 хв (діазепам призначають і в подальші 2-4 дні в дозі препарату 1-2 мг/кг/добу). Одночасно проводять інфузію адреналіну в/в краплинно, починаючи з 0,25 мкг/кг/хв і поступово збільшуючи дозу до тих пір, поки систолічний тиск не перевищить 100 мм рт. ст.

Таке лікування ефективне: за даними фр. дослідників, при наданні допомоги за зазначеною схемою вижили 10 з 11 пацієнтів з важким отруєнням хлорохіном [47].

## Гідроксихлорохіну сульфат    Hydroxychloroquine Sulfate

**Синоніми:** Плаквеніл, Chloquin, Ereoquin, Hydroxychloroquine Sulphate, Hydroxychloroquini sulfas, Hydroxychloroquine, Oxychlorochinum, Oxychloroquine, **Plaquenil**, Plaquinol, Quensyl, Reumoide, Toremonil.



*Mr* 434,0

(*RS*)-2-*N*-[4-(7-хлоро-4-хіноліламіно)пентил]-*N*-етиламіноетанол сульфат (*BP*)  
(±)-2-[[4-[(7-Хлоро-4-хіноліл)аміно]пентил]етиламіно]етанол сульфат (1:1) (*USP*)  
(±)-2-[[4-[(7-Хлоро-4-хінолініл)аміно]пентил]етил]аміноетанол сульфат (1:1) (*USP*)  
4-[1-Метил-4-(етил-2-оксіетил)-амінобутиламіно]-7-хлорохінолін [50]

**Одержання:** аналогічними методами, що і для хлорохіну сульфату.

Схожість хімічної будови гідроксихлорохіну та хлорохіну обумовлює схожість їхніх фізичних та хімічних властивостей, а звідси і методів аналізу, як їх, так і їхніх солей.

**Опис.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркої смаку.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді, практично нерозчинний в 95% спирті, хлороформі, ефірі та бензені.

**Кислотність.** рН 3,5-5,5 (1 % розчин, ВР).

### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції

1.) ІЧ-спектроскопія (ВР, USP): ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ гідроксихлорохіну сульфату;

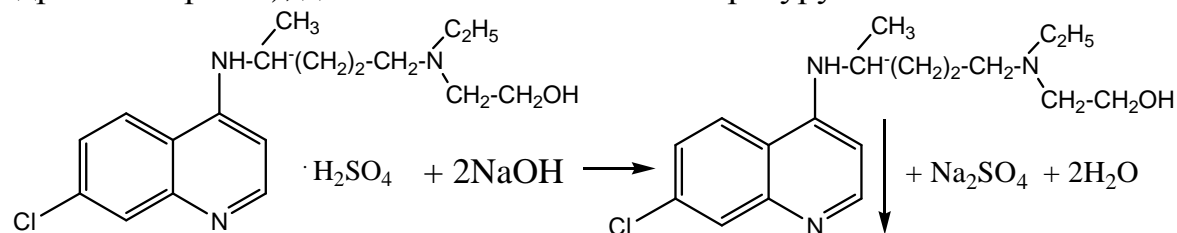
2.) УФ-спектроскопія (USP): УФ-спектр поглинання субстанції має відповідати УФ-спектру ФСЗ гідроксихлорохіну сульфату;

3.) реакція на сульфат-іони з розчином барій хлориду (ВР, USP); утворюється білий осад, практично нерозчинний в кислоті хлористоводневій:



#### Нефармакопейні (неофіційальні) реакції

4.) при дії розчину натрій гідроксиду утворюється осад основи плаквенілу (гідроксихлорохіну), для якої визначають температуру плавлення:



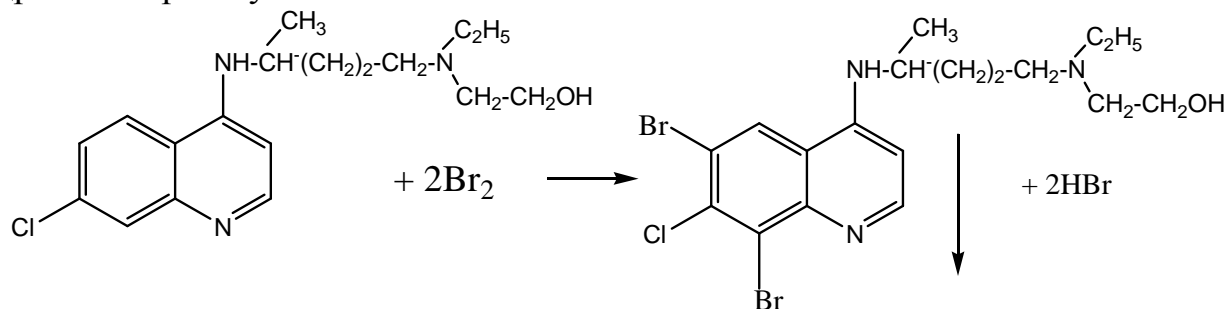
5.) реакції з осаджувальними (загальноалкалоїдними) реактивами: пікриною кислотою, реактивами Вагнера, Майєра, Драгендорфа (Додаток 16);

6.) з 5 %-вим розчином калій дихромату утворює оранжевий осад;

7.) проба Бейльштейна;

8.) переведення ковалентно зв'язаного атома Хлору в хлорид-іон мінералізацією речовини та подальша ідентифікація хлорид-іону за реакцією з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти;

9.) знебарвлення бромної води та утворення осаду дибромпохідного гідроксихлорохіну:





### Випробування на чистоту

*Кислотність (BP)*: рН водного 1% розчину субстанції має бути 3,5–5,5.

*Сульфатна зола* не повинна перевищувати 0,2 % (BP).

*Втрата в масі при висушуванні* субстанції за температури 105 °С не повинна перевищувати 2,0 % (BP, USP).

*Супутні домішки, метод ТЛХ (BP, USP)*: нерухома фаза – силікагель F<sub>254</sub>; рухома фаза – суміш розчину амоніаку (13,5 М), води та метанолу у відповідному співвідношенні; проявник – УФ-світло (254 нм).

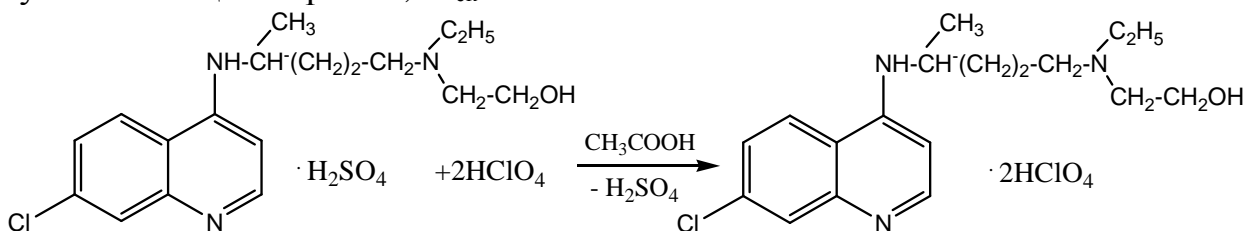
*Хлориди (BP)*.

*Прозорість та кольоровість розчину (BP)*: у 10 % водному розчині субстанції допускається незначне помутніння; колір розчину має бути не більш інтенсивним ніж світло-жовтий.

### Кількісне визначення

#### Фармакопейні методи

1. *Кисотно-основне титрування в неводному середовищі (BP)*. Точну наважку субстанції розчиняють у воді, додають 1 М розчин натрій гідроксиду; одержаний гідроксихлорохін кількісно екстрагують дихлорометаном. Дихлорометанову витяжку упарюють до певного об'єму, додають безводну оцтову кислоту та титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти. КТТ фіксують потенціометрично;  $M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.$



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 100,5 % у перерахунку на висушену речовину.

2. *УФ-спектрофотометрія (USP)*; проводиться методом порівняння зі стандартом; розчинник – розведена хлористоводнева кислота; кювета з товщиною шару 1 см; аналітична довжина хвилі – 343 нм; компенсаційний розчин – кислота хлористоводнева розведена. Розрахунок кількості  $X$  (в мг)  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  в наважці гідроксихлорохіну сульфату проводять за формулою:

$$X = 10 \cdot C \cdot \frac{A}{A_s},$$

де:

$C$  – концентрація розчину стандартного зразка (мг/мл);

$A$  – абсорбція випробовуваного розчину;

$A_s$  – абсорбція розчину стандартного зразка.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

**Зберігання.** Сильнодіючий засіб. У добре закупореному контейнері, що захищає від дії світла.

## Hydroxychloroquine Sulfate Tablets

USP, USP Monographs

Для ідентифікації та кількісного визначення гідроксихлорохіну сульфату використовують *метод ВЕРХ*. Час утримування основного піку у випробовуваного та стандартного розчинів повинен бути ідентичним. Розрахунок кількісного вмісту здійснюють за площами піків. Сульфат-іони визначають за допомогою реакції з розчином барій хлориду.

Крім того, проводять випробування на *розчинення таблеток*.

**Зберігання.** У контейнерах, що захищають від дії світла.

**Застосування.** За хімічною будовою та типом дії гідроксихлорохіну сульфат схожий на хлорохін (хінгамін). Діє шизонто- та гамонтоцидно відносно всіх видів плазмодіїв (крім *P. falciparum*). Основною перевагою гідроксихлорохіну сульфату (плаквенілу) є дещо краща переносимість в порівнянні з хлорохіном.

Після прийому всередину швидко та повністю всмоктується,  $C_{\max}$  становить 1-2 години; накопичується в органах та тканинах; біотрансформується в печінці, виділяється повільно ( $T_{1/2} = 120$  годин) з сечею та фекаліями.

Застосовують всередину. При малярії призначають дорослим на курс 2 г за наступною схемою [50]: в 1-й день на 1-й прийом - 0,8 г, потім через 6-8 годин - 0,4 г, на 2-й та 3-й дні - по 0,4 г в один прийом.

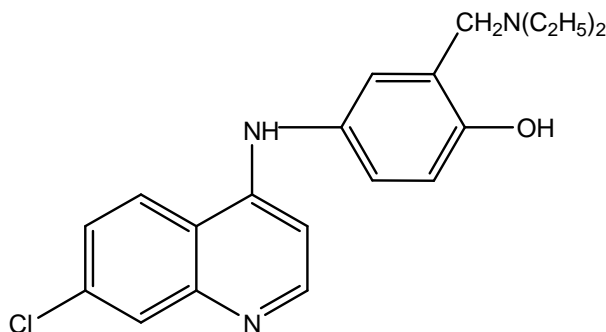
При ревматоїдному артриті, червоному вовчаку та інших колагенозах застосовують по 0,4 г 2 рази на день.

**Побічні ефекти.** При короткочасному прийомі гідроксихлорохін зазвичай добре переноситься, проте при тривалому застосуванні можливі в основному такі ж побічні ефекти як при лікуванні хлорохіном (хінгаміном).

**Протипоказання.** При захворюваннях печінки, нирок, ЦНС, кісткового мозку, серця, патології сітківки, у жінок при вагітності та годуванні грудьми.

### Амодіахін Amodiaquinum

Синоніми: Amodiaquine



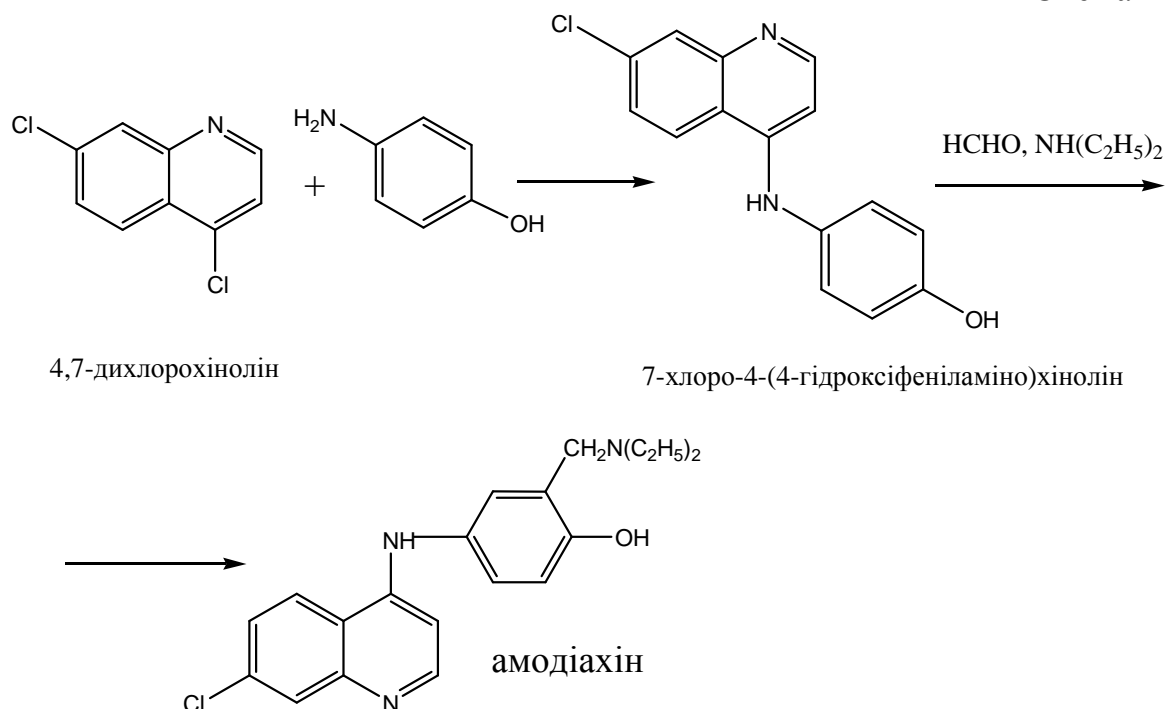
$C_{20}H_{22}ClN_3O$

$Mr$  355,9

4-[(7-Хлоро-4-хіноліл)аміно]- $\alpha$ -(діетиламіно)-*o*-крезол (*МФ*)

4-[(7-Хлоро-4-хінолініл)аміно]-2-[(діетиламіно)метил]фенол (*МФ*)

**Одержання.** Один з можливих методів одержання наведено на схемі 27.



**Опис.** Жовтий кристалічний порошок без запаху.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, розчинний у хлороформі.

### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції (МФ)

1.) *ІЧ-спектроскопія*; ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ амодаіахіну;

2.) реакція з розчином амоній тіоціанату/кобальту(ІІ) нітрату; утворюється зелений осад;

3.) *ТШХ*; адсорбент – силікагель, рухома фаза – насичений амоніаком (~260 г/л) хлороформ, безводний етанол в об'ємних співвідношеннях (9:1), відповідно; проявник – УФ-світло (254 нм).

#### Нефармакопейні (неофіційальні) реакції

4.) *УФ-спектроскопія*;

5.) знебарвлення бромної води та утворення осаду бромпохідного амодаіахіну;

6.) проба Бейльштейна;

7.) переведення ковалентно зв'язаного атома Хлору в хлорид-іон мінералізацією речовини та подальша ідентифікація хлорид-іону за реакцією з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти;

8.) реакції із загальноалкалоїдними реактивами: пікріновою кислотою, реактивами Вагнера, Майєра, Драгендорфа (Додаток 16).

#### Випробування на чистоту (МФ)

*Сульфатна зола*, не повинна перевищувати 2,0 мг/г.

*Вода*, напівмікрометод (метод Карла Фішера); вміст води не повинен перевищувати 5,0 мг/г.

*Супутні домішки*, метод ТШХ: адсорбент – силікагель, рухома фаза – насичений амоніаком (~260 г/л) хлороформ, безводний етанол в об'ємних співвідношеннях (9:1) відповідно; проявник – УФ-світло (254 нм).

### **Кількісне визначення**

#### Фармакопейні методи

1. *УФ-спектрофотометрія (МФ)*; метод порівняння зі стандартом; розчинник – 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої; кювета з товщиною шару 1 см; аналітична довжина хвилі – 342 нм; компенсаційний розчин – 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Стандартний розчин – розчин, що має містити 15 мкг ФСЗ амодіахіну гідрохлориду в 1 мл кислоти хлористоводневої (0,1М). Розрахунок кількості  $X$  (в мг)  $C_{20}H_{22}ClN_3O$  в субстанції проводять за формулою:

$$X = \frac{355,9}{428,8} \cdot 20C \cdot \frac{A}{A_s},$$

де:

355,9 та 428,8 -  $M_r$  амодіахіну та безводного амодіахіну гідрохлориду, відповідно;

$C$  – концентрація (мкг/мл) в перерахунку на безводний амодіахін гідрохлорид ФСЗ в стандартному розчині;

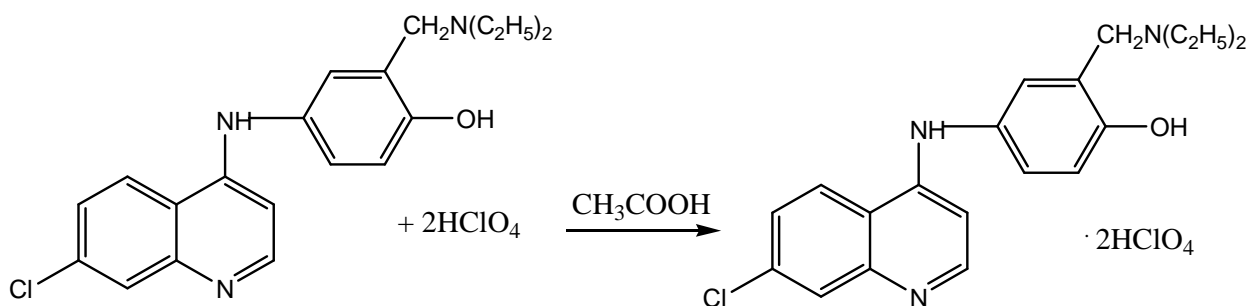
$A$  – абсорбція випробовуваного розчину;

$A_s$  – абсорбція стандартного розчину.

$C_{20}H_{22}ClN_3O$  в субстанції повинно бути не менше 97,0 % і не більше 103,0 % у перерахунку на висушену речовину.

#### Нефармакопейні (неофіціальні) методи

2. *Кислотно-основне титрування в неводному середовищі*. Розчинник – безводна оцтова кислота, титрант – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти, КТТ фіксують потенціометрично або за допомогою індикатора кристалічного фіолетового;  $M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.$

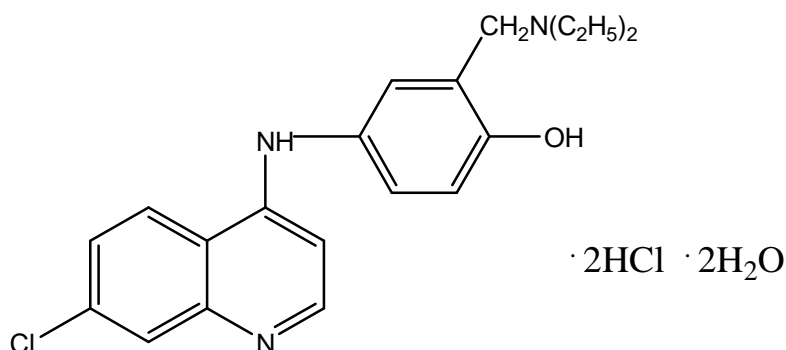


3. *УФ-спектрофотометрія*.

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері.

## Амодіахіну гідрохлорид *Amodiaquini hydrochloridum*

*Синоніми:* Amodiaquine hydrochloride, Флавохін



C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O

*Mr* 464,8

4-[(7-Хлоро-4-хіноліл)аміно]- $\alpha$ -(діетиламіно)-*o*-крезол дигідрохлорид дигідрат (МФ)

4-[(7-Хлоро-4-хінолініл)аміно]-2-[(діетиламіно)метил]фенол дигідрохлорид дигідрат (МФ)

**Одержання.** Синтезований амодіахін (схема 27) перетворюють на сіль за допомогою розведеної хлористоводневої кислоти.

**Опис.** Жовтий кристалічний порошок без запаху.

**Розчинність.** Розчиняється у приблизно 22 частинах води, помірно розчинний в етанолі (~750 г/л), практично нерозчинний у хлороформі та ефірі.

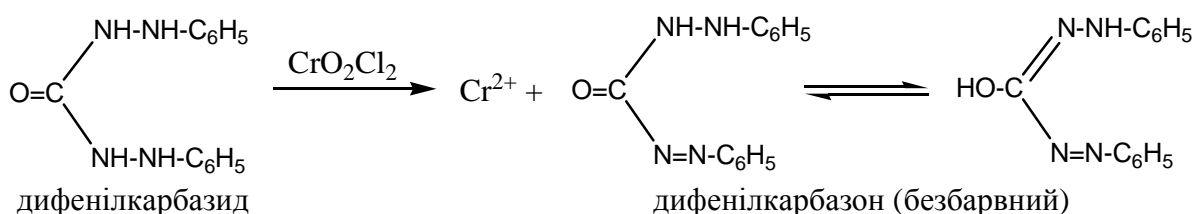
### Ідентифікація

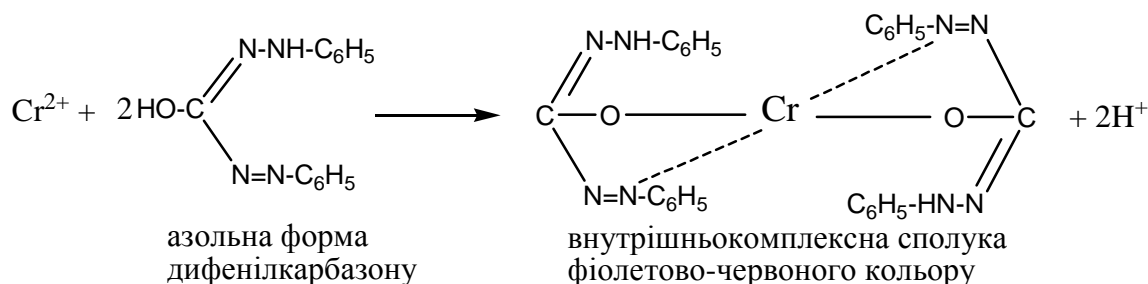
Фармакопейні реакції (МФ)

1.) *ІЧ-спектроскопія*; ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ амодіахіну гідрохлориду;

2.) реакція з розчином кобальту(II) тіоціанату; утворюється зелений осад;

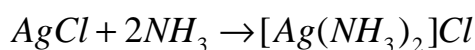
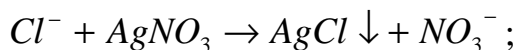
3.) *реакція на хлорид-іони* з калій дихроматом і кислотою сульфатною концентрованою; в результаті реакції утворюється легка речовина - хлористий хроміл, який виявляється за допомогою імпрегнованого розчином дифенілкарбазиду фільтрувального паперу. Папір тримають над пробіркою з реакційною сумішшю (він не повинен контактувати з калій дихроматом); спостерігається забарвлення паперу у фіолетово-червоний колір.





4.) температура плавлення (визначається без попереднього висушування субстанції) близько 158 °С з розкладанням;

Нефармакопейні (неофіціальні) реакції аналогічні наведеним вище відповідним реакціям на амодіахін. *Хлорид-іони* можна також відкрити за реакцією з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти; утворюється білий сирнистий осад аргентум хлориду, розчинний в концентрованому розчині амоніаку:



### **Випробування на чистоту (МФ)**

*Сульфатна зола*, не повинна перевищувати 2,0 мг/г.

*Вода*, напівмікрометод (метод Карла Фішера); вміст води не повинен бути менше ніж 70 мг/г та не повинен перевищувати 90 мг/г.

*pH розчину* субстанції з концентрацією 20 мг/мл – 4,0-4,8.

*Супутні домішки*, метод ТШХ: адсорбент – силікагель, рухома фаза – насичений амоніаком (~260 г/л) хлороформ, безводний етанол в об'ємних співвідношеннях (9:1), відповідно; проявник – УФ-світло (254 нм).

### **Кількісне визначення**

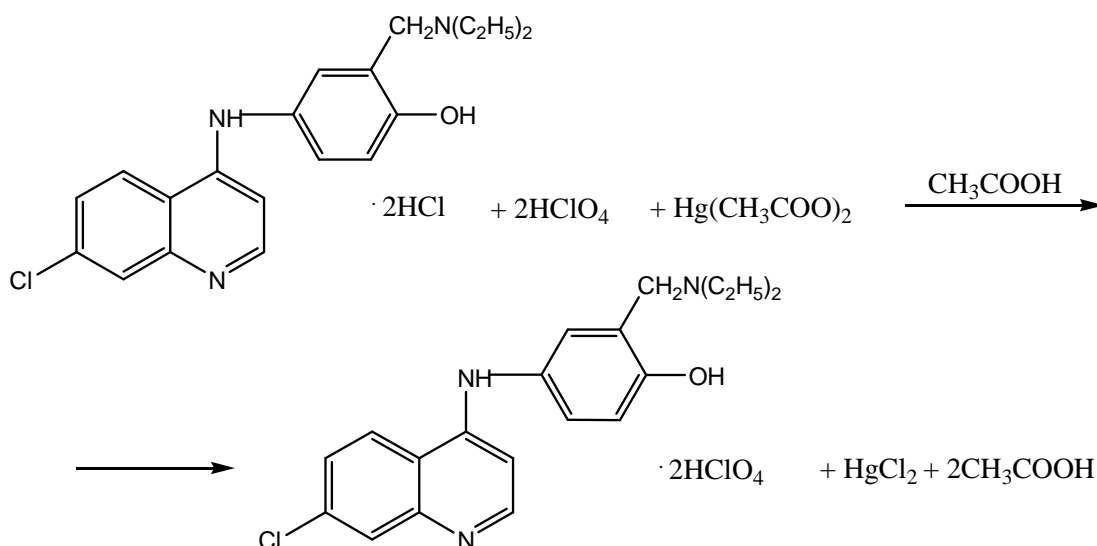
#### Фармакопейні методи

1. *Гравіметричний (ваговий) метод (МФ)*. Відповідну точну наважку субстанції розчиняють у воді, додають розчин амоніаку (~100 г/л) та залишають на 30 хв. Суміш фільтрують. Осад промивають водою до негативної реакції промивних вод на хлориди та висушують до постійної ваги за температури 105 °С. Кожен грам осаду відповідає 1,205 г  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 101,5 % у перерахунку на висушену речовину.

#### Нефармакопейні (неофіціальні) методи

2. *Кислотнo-основне титрування в неводному середовищі*. Розчинник – безводна оцтова кислота, допоміжний реагент – розчин гідраргірум(II) ацетату, титрант – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти, КТТ фіксують потенціометрично або за допомогою індикатора кристалічного фіолетового;  $M_{\text{ек}} = \frac{1}{2}M.м.$



3. УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері.

<p><b>Amodiaquini compressi, Amodiaquine tablets</b></p>
<p>МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs</p>

МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs

Таблетки, що містять 153 мг або 200 мг діючої речовини (основа).

**Ідентифікація діючої речовини - амодахіну гідрохлориду**

1.) ІЧ-спектроскопія;

2.) ТШХ; адсорбент – силікагель, рухома фаза – насичений амоніаком (~260 г/л) хлороформ, безводний етанол в об'ємних співвідношеннях (9:1), відповідно; хроматограму оцінюють при денному світлі;

3.) УФ-спектроскопія;

4.) ВЕРХ (дає можливість провести одночасно і кількісне визначення діючої речовини);

5.) реакція на хлорид-іони з калій дихроматом, кислотою сульфатною концентрованою і просиченим розчином дифенілкарбазиду фільтрувальним папером.

**Випробування на чистоту**

*Випробування на розчинення таблеток.*

*Супутні домішки, метод ТШХ; адсорбент – силікагель, рухома фаза – насичений амоніаком (~260 г/л) хлороформ, безводний етанол в об'ємних співвідношеннях (9:1), відповідно; проявник – УФ-світло (254 нм).*

**Кількісне визначення. Метод ВЕРХ.** Для проведення випробування використовують колонку з нержавіючої сталі (15 см x 4,6 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза є сумішшю 62 об'ємів метанолу та 38 об'ємів буферного розчину з рН 9,0, приготовленого з розчинів калій дигідрогенфосфату, триетиламіну та калій гідроксиду. Проявник – УФ-світло (254

нм). Вміст амодіахіну в таблетках визначають за площею хроматографічного піка. Кожен мг  $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$  відповідає 0,7656 мг  $C_{20}H_{22}ClN_3O$ .

153 мг амодіахіну приблизно відповідає 200 мг амодіахіну гідрохлориду;

200 мг амодіахіну приблизно відповідає 260 мг амодіахіну гідрохлориду.

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері.

**Застосування.** Антималарійний лікарський препарат, схожий за типом дії на хлорохін (хінгамін). Діє шизонто- та гамонтоцидно відносно всіх видів плазмодіїв, внаслідок чого швидко знімає напади будь-якої форми малярії.

Для лікування малярії призначають дорослим за схемою: в 1-й день - 0,6г в один прийом, на 2-й та 3-й дні - по 0,4 г в один прийом.

З метою профілактики малярії амодіахін слід приймати раз на тиждень, починаючи за 2 тижні до в'їзду у вогнище (маларійну місцевість), протягом всього перебування у вогнищі та протягом 4-6 тижнів після виїзду з нього.

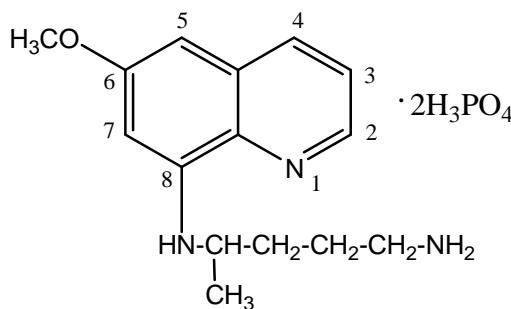
Також амодіахін застосовують при лікуванні системного червоного вовчаку, ревматоїдного артриту, лепри (прокази, хвороби Гансена).

**Побічні ефекти.** Порівняно з хлорохіном, краще переноситься. В терапевтичних дозах майже не викликає побічних ефектів. Проте у випадку довготривалого застосування може викликати появу синювато-сіруватого нальоту у куточках очей, на нігтях пальців і твердому піднебінні.

## Примахіну дифосфат (Примахін)

### Primaquini diphosphas (Primachinum)

**Синоніми:** Avlon, Neo-Quipenyl, Primaquine, Primaquine diphosphate, Primaquine phosphate



*Mr* 455,3

(±)-8-[(4-Аміно-1-метилбутил)аміно]-6-метоксихінолін фосфат (1:2)  
(МФ, USP)

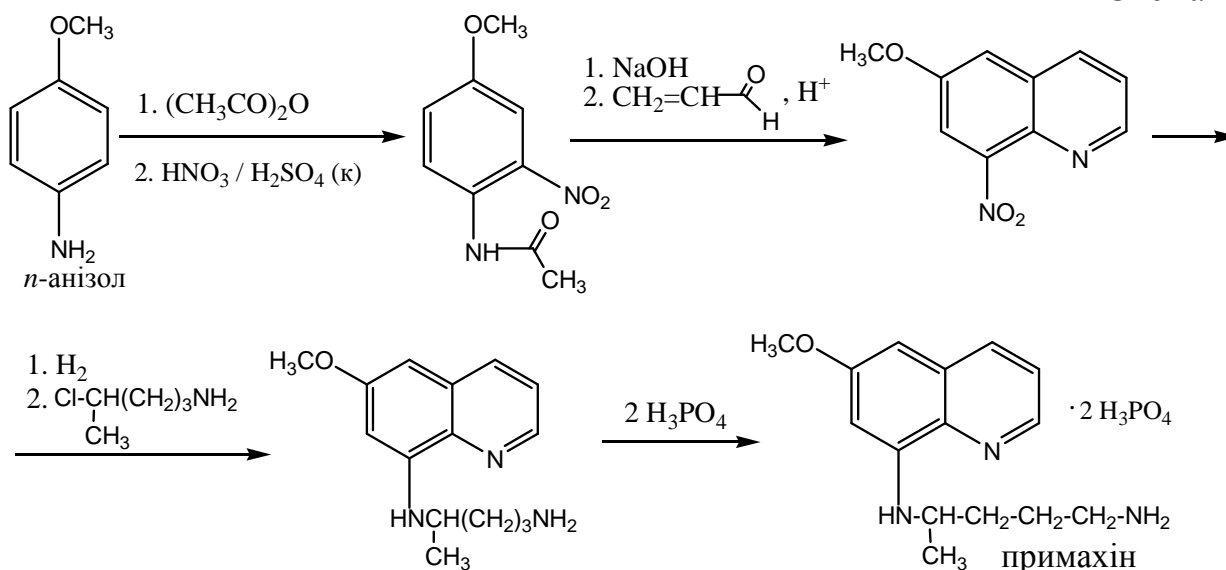
(±)- $N^4$ -(6-Метокси-8-хінолініл)-1,4-пентандіамін фосфат (1:2) (МФ, USP)

(4RS)- $N^4$ -(6-Метоксихінолін-8-іл)пентан-1,4-діамін бісфосфат (EP, BP)

(R,S)-8-(4-Аміно-1-метилбутиламіно)-6-метоксихіноліну дифосфат [21]

**Одержання.** Один з можливих методів одержання наведено на схемі 28 [21].





**Опис.** Оранжево-червоний кристалічний порошок без запаху або майже без запаху, гірко-го смаку.

УФ-спектр:  $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ нм}$  ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 579$ ),  $\lambda_{\text{max}} = 282 \text{ нм}$  ( $A_{1\text{см}}^{1\%} = 574$ ), 334 нм.

ІЧ-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1611, 1595, 1572, 1230, 1170, 815 (KBr), [21].

**Розчинність.** Розчинний у воді; практично нерозчинний в етанолі, хлороформі, ефірі.

### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції

1.) ІЧ-спектроскопія (МФ, ЕР, ВР, USP): ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ примахіну;

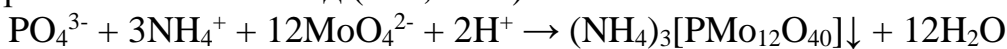
2.) УФ-спектроскопія (ЕР, ВР): УФ-спектр поглинання субстанції має відповідати УФ-спектру ФСЗ примахіну дифосфату;

3.) реакція з розчином церій-амоній сульфату  $(\text{NH}_4)_4[\text{Ce}(\text{SO}_4)_4]$  в нітратній кислоті (МФ); утворюється темно-фіолетове забарвлення (відмінність від хлорохіну);

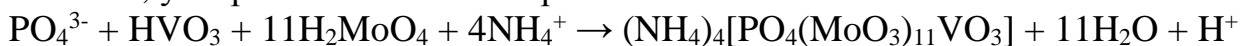
4.) температура плавлення близько  $202 \text{ }^\circ\text{C}$  (МФ);

5.) реакції на фосфат-іони:

5.1.) з розчинами амоній нітрату та амоній молібдату; при кип'ятінні утворюється жовтий осад (МФ, USP):



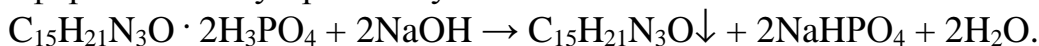
5.2.) з молібденованадієвим реактивом (ЕР, ВР); для проведення реакції основу примахіну видаляють дією розчину натрій гідроксиду і екстрагують дихлорометаном; у водному розчині визначають фосфат-іони зазначеним реактивом; утворюється жовте забарвлення:



6.) ТШХ (ЕР, ВР): адсорбент – силікагель, рухома фаза – концентрований амоніак, метанол, дихлорометан в об'ємних співвідношеннях (1:40:60) відповідно; проявник – УФ-світло (254 нм).

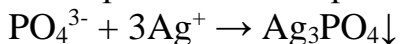
### Нефармакопейні (неофіціальні) реакції

7.) З водного розчину препарату видаляють дією лугу та екстрагують хлороформом основу примахіну:

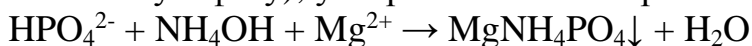


В одержаному водному розчині проводять наступні реакції на фосфат-іони:

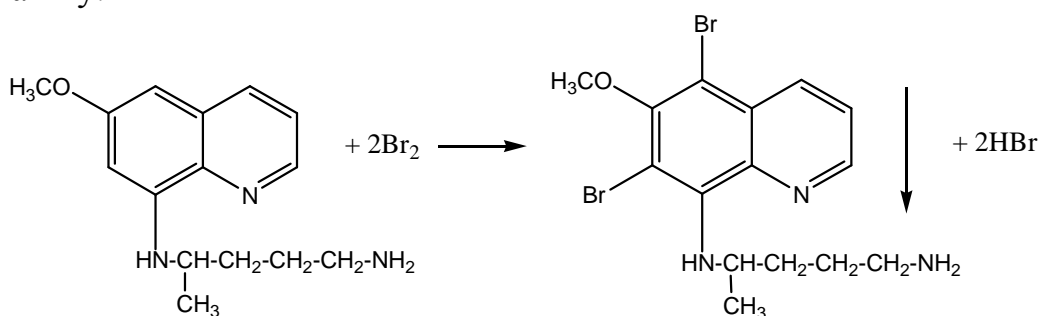
7.1.) реакція з розчином аргентум нітрату; утворюється жовтий осад, розчинний в розведеній нітратній кислоті та розчині амоніаку:



7.2.) реакція з магnezіальною сумішшю (розчин амоній хлориду, амоніаку та магній сульфату); утворюється білий кристалічний осад:



8.) знебарвлення бромної води та утворення осаду дибромпохідного примахіну:



9.) реакції із загальноалкалоїдними реактивами: пікриною кислотою, реактивами Вагнера, Майєра, Драгендорфа (Додаток 16);

10.) реакція з 5 %-вим розчином калій дихромату; утворюється оранжевий осад:



### **Випробування на чистоту**

*pH* розчину субстанції з концентрацією 10 мг/мл – 2,5-3,5 (МФ).

Втрата в масі при висушуванні (МФ, ЕР, ВР, USP).

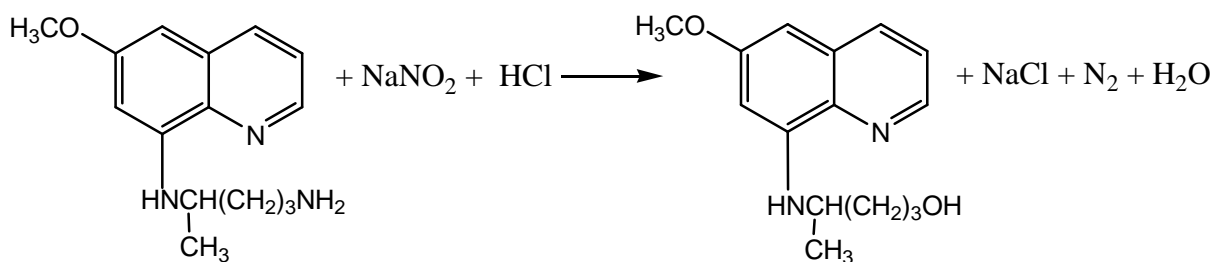
Супутні домішки. Метод ТШХ (за МФ) або РХ (ЕР, ВР). За методом ТШХ: нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш розчину диметиламіну в етанолі, ацетону та хлороформу в об'ємних співвідношеннях (3:4:5) відповідно; проявник – УФ-світло (365 нм). Метод РХ (ЕР, ВР): розміри колонки – 0,2 м x 4,6 мм; нерухома фаза – силікагель, рухома фаза – суміш концентрованого амоніаку, метанолу, гексану та дихлорометану в об'ємних співвідношеннях (0,1:10:45:45) відповідно; проявник – УФ-світло (261 нм).

### **Кількісне визначення**

#### Фармакопейні методи

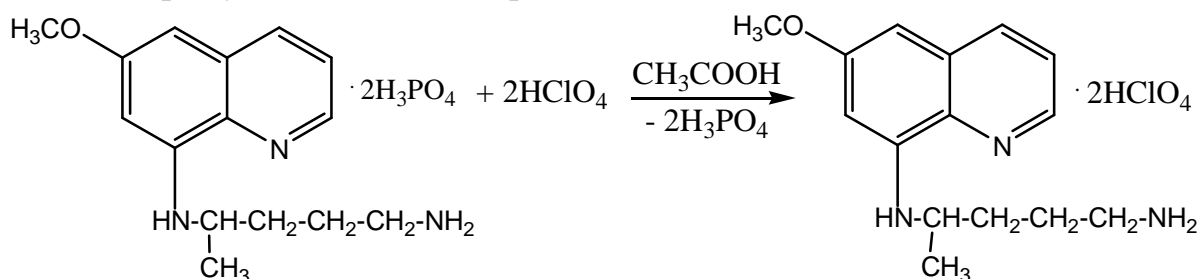
1. Нітритометрія (МФ, USP). В колбу для титрування відмірюють необхідну кількість води та хлористоводневої кислоти, розчиняють наважку (точну) субстанції, охолоджують до температури ~ 15 °С та повільно титрують 0,1 М розчином натрій нітриту. З моменту, коли до очікуваної КТТ за-

лишитися приблизно 1 мл титранту, швидкість додавання титранту не повинна бути більшою за 0,1 мл/хв. КТТ фіксують потенціометрично;  $M_{ек} = M.м.$



$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

2. *Кисотно-основне титрування в неводному середовищі (EP, BP).* Розчинник – безводна оцтова кислота, титрант – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти, КТТ фіксують потенціометрично;  $M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.$



$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$  в субстанції повинно бути не менше 98,5 % і не більше 101,5 % у перерахунку на висушену речовину.

Нефармакопейні (неофіційальні) методи

3. *УФ-спектрофотометрія.*

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері, що захищає від дії світла.

<p><b>Primaquini diphosphatis compressi,</b> <b>Primaquine diphosphate tablets</b></p>
--

<p>МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs</p>
---

**Ідентифікація діючої речовини**

- 1.) ІЧ-спектроскопія;
- 2.) УФ-спектроскопія;
- 3.) реакція з розчином церій-амоній сульфату в нітратній кислоті;
- 4.) реакція на фосфат-іони з амоній нітратом і розчином амоній молібдату.

**Кількісне визначення.** *Кисотно-основне титрування в неводному середовищі.* Попередньо осаджену з відповідної наважки порошку розтертих таблеток розчином натрій гідроксиду основу примахіну екстрагують хлороформом, який далі відгоняють, а сухий залишок розчиняють в льодяній оцтовій кислоті та титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти. КТТ фіксують потенціометрично.

1 мл 0,1 М розчину перхлоратної кислоти відповідає 12,97 мг  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ .

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері, що захищає від дії світла.

## Primaquine Phosphate Tablets

USP, USP Monographs

### Ідентифікація діючої речовини

1.) з розчином аурум хлориду; утворюється синьо-фіолетове забарвлення;  
2.) реакція з розчином пікринової кислоти; одержують жовтий осад примахіну пікрату, температура плавлення якого 208-215 °С.

**Кількісне визначення примахіну фосфату** проводять методом нитритометрії.

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері, що захищає від дії світла.

**Застосування.** Примахін діє на статеві форми, шизонти та параеритроцитарні форми всіх видів плазмодів малярії. Застосовують для попередження віддалених рецидивів при три-, чотириденній та тропічній малярії. Крім того, призначають для індивідуальної хіміопрофілактики в комбінації з хлорохіном (хінгаміном), а також для суспільної хіміопрофілактики.

**Форма випуску:** таблетки по 0,003 та 0,009 г (3 та 9 мг).

Приймають всередину. Добова доза для дорослих 0,027 г (27 мг) примахіну дифосфату, що відповідає добовій дозі примахіну основи 0,015 г (15 мг). Курс лікування 14 діб.

Добова доза для дітей віком до 1 року - 0,00225 г (2,25 мг), від 1 року до 2 років - 0,0045 г (4,5 мг), від 2 до 4 років - 0,00675 г (6,75 мг), від 4 до 7 років - 0,009 г (9 мг), від 7 до 12 років - 0,0135 г (13,5 мг), від 12 до 15 років - 0,018 г (18 мг), від 15 років і старше - 0,027 г (27 мг). Дітям слід призначати препарат тільки при ретельному спостереженні.

З ШКТ всмоктується добре. Максимальна концентрація в плазмі виявляється через 2 години. В організмі препарат швидко підлягає хімічним перетворенням. Виділяється нирками, переважно у вигляді метаболітів (протягом однієї доби).

**Побічні ефекти.** Примахін зазвичай добре переноситься, проте можливі болі в животі, диспепсичні явища, болі в області серця, загальна слабкість, ціаноз (метгемоглобінемія), лейкопенія, іноді агранулоцитоз, що проходять після відміни препарату.

Серед населення деяких районів Середземномор'я, Закавказзя, Африки (найчастіше) зустрічаються особи з генетичною ензимопатією, а саме з вродженим дефіцитом в еритроцитах ферменту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г6ФД, англ. glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD). У таких осіб може виникати гострий внутрішньосудинний гемоліз з гемоглобінурією (див. *Хіноцид*); у важких випадках картина нагадує гемоглобінурійну лихоманку. Застосування примахіну в таких ситуаціях потребує особливої обережності, без перевищення добової дози 0,015 г в перерахунку на основу (0,027 г дифосфату) для дорослого. При призначенні примахіну хворим з симптомами анемії та при підозрі на аномалію еритроцитів потрібно регулярно досліджувати кров та сечу; при перших ознаках зміни кольору сечі, різкому зменшенню вмісту гемоглобіну або кількості лейкоцитів препарат негайно відмінюють.

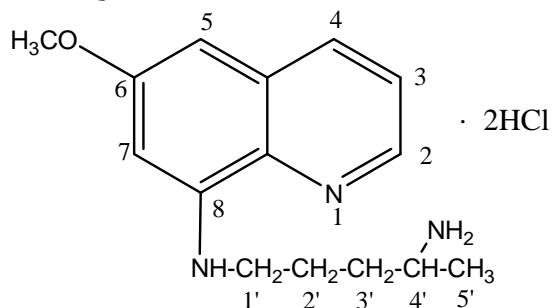
**Протипоказання.** Не рекомендується приймати примахін одночасно з акрихіном (примахін затримується в крові, і тому підвищується його токсичність) і в найближчий час після прийому акрихіну (зважаючи на повільне виділення останнього з організму), а також разом з препаратами, що можуть гемолітично впливати і пригнічувати мієлоїдні елементи кісткового мозку (сульфаніламиди тощо).

Протипоказаний особам з гострими інфекційними захворюваннями (окрім малярії), в період загострення ревматизму та інших хвороб, що характеризуються схильністю до гранулоцитопенії, при захворюваннях крові та кровотворних органів, хворобах нирок, стенокардії.

Не можна застосовувати примахін одночасно з препаратами, що пригнічують кровотворення.

## Хіноцид *Chinocidum*

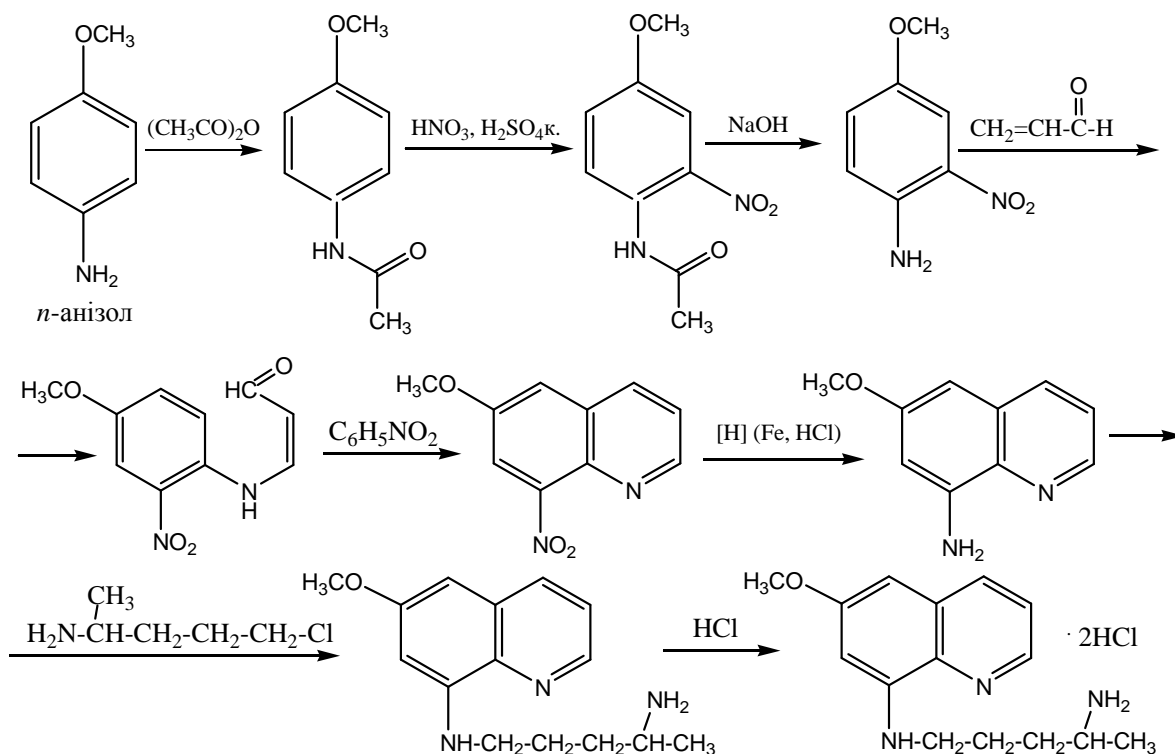
*Синоніми:* Quinocide, Quinocidum



*Mr* 332,28

6-Метокси-8-(4'-амінопентил)-амінохіноліну гідрохлорид (*ГФХ*)

**Одержання.** Один з можливих методів одержання наведено на схемі 29.  
Схема 29



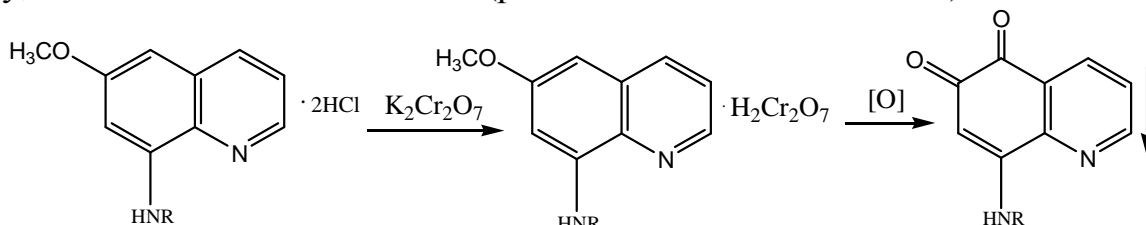
**Опис.** Оранжево-жовтий кристалічний порошок гіркокого смаку.

**Розчинність.** Дуже легко розчинний у воді, важко розчинний в 95 % спирті, практично нерозчинний в ефірі, бензені та ацетоні.

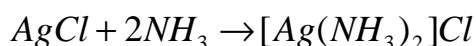
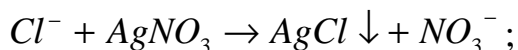
### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції (ГФ Х)

1.) 0,2 г субстанції розчиняють в 20 мл води. До 5 мл цього розчину додають 0,5 мл розчину калій дихромату; випадає осад світло-коричневого кольору, що швидко темніє на світлі (реакція на хіноліновий цикл):



2.) 5 мл того ж розчину дають характерну реакцію на хлорид-іони з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти; утворюється білий сирнистий осад, розчинний в концентрованому розчині амоніаку:

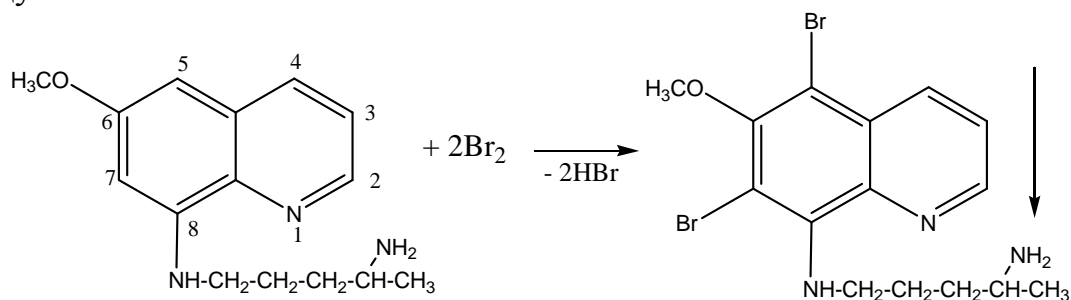


#### Нефармакопейні (неофіціальні) реакції

3.) ІЧ-спектроскопія; ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ хіноциду;

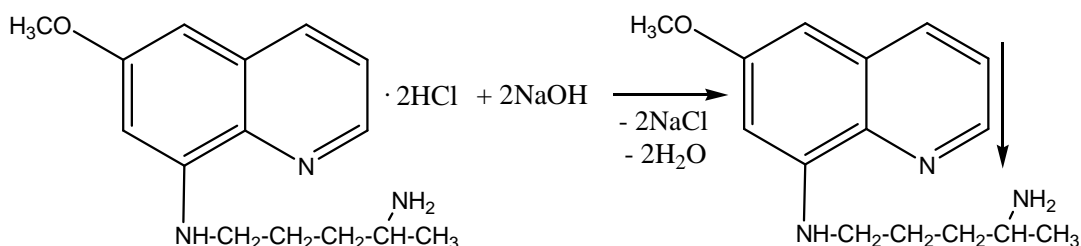
4.) УФ-спектроскопія; УФ-спектр поглинання субстанції має відповідати УФ-спектру ФСЗ хіноциду;

5.) знебарвлення бромної води та утворення осаду дибромпохідного хіноциду:



6.) реакції із загальноалкалоїдними реактивами: Вагнера, Майєра, Драгендорфа, пікриною кислотою (Додаток 16);

7.) при дії розчину натрій гідроксиду утворюється основа хіноциду у вигляді суспензії:



### Випробування на чистоту (ГФ X):

Температура плавлення 225-228 °С.

**Кислотність.** 0,5 г субстанції поміщають в градуйований циліндр ємністю 50 мл з притертою пробкою, розчиняють в 30 мл води, додають 10 мл ефіру; 0,1 мл 0,1 М розчину натрій гідроксиду та енергійно струшують. 5 мл ефірного шару, що відстоявся, переносять в пробірку, додають 1 мл води; 0,05 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої і струшують. Водний шар, що відстоявся, повинен мати ясно-жовте забарвлення.

**Сульфати.** Розчин 0,2 г субстанції в 10 мл води повинен витримувати випробування на сульфати (не більше 0,05 % в субстанції).

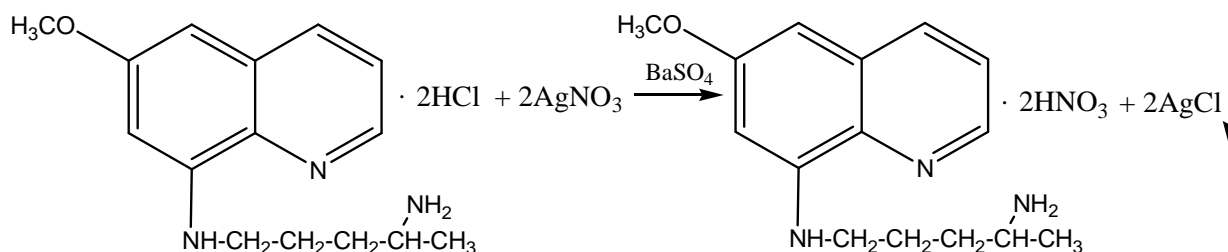
**Втрата в масі при висушуванні.** Близько 0,5 г субстанції (точна наважка) сушать за 100-105 °С до постійної маси. Втрата в масі не повинна перевищувати 0,2 %.

**Сульфатна зола та важкі метали.** Сульфатна зола з 0,5 г субстанції не повинна перевищувати 0,2 % і повинна витримувати випробування на важкі метали (не більше 0,001 % в субстанції).

### Кількісне визначення

#### Фармакопейні методи

1. **Аргентометрія (ГФ X):** 0,2-0,25 г субстанції (точна наважка) розчиняють в 10-15 мл води, підкислюють 4 мл 2 М розчину оцтової кислоти, додають 0,5 г барій сульфату, 10-12 крапель розчину варіамінового синього та титрують 0,1 М розчином аргентум нітрату до зміни кольору від жовтуватого до зеленуватого. Титрування 0,1 М розчином аргентум нітрату проводять спочатку швидко, а за 1 мл до кінця титрування по 1 краплі з витримкою 30 секунд. Барій сульфат як адсорбент, сприяє осадженню AgCl в процесі титрування за реакцією:



$$M_{\text{ек}} = \frac{1}{2} M.м.$$

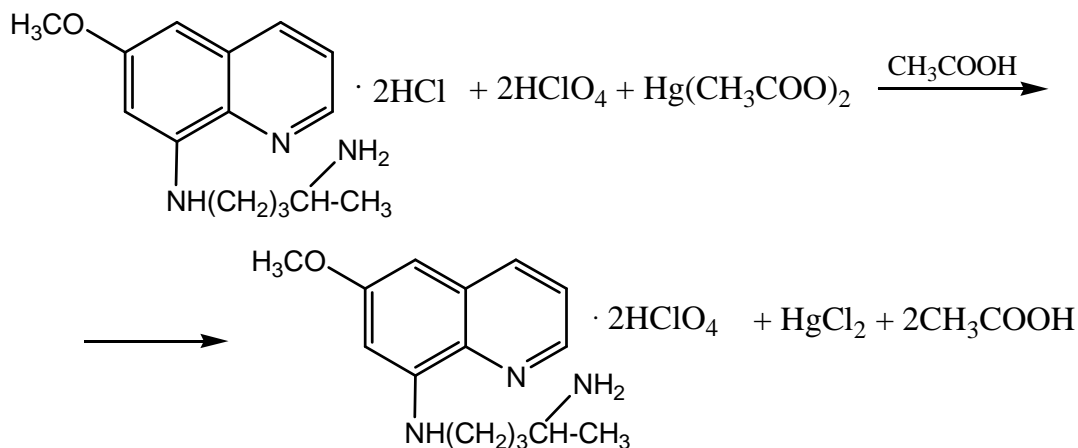
1 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату відповідає 0,01661 г  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ , якого в субстанції повинно бути не менше 99,0 %.

ГФ X також пропонує проводити титрування потенціометрично за наступною методикою: близько 0,15 г субстанції (точна наважка) поміщають в стакан ємністю 200 мл, розчиняють в 10 мл води, додають ще 100 мл води, 1 мл розведеної сульфатної кислоти (мішалка повинна бути занурена в розчин) і титрують з напівмікробюретки 0,1 М розчином аргентум нітрату. Як індикаторний електрод використовують срібний дріт.

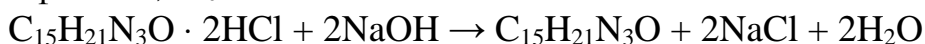
1 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату відповідає 0,01661 г  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ , якого в субстанції повинно бути не менше 99,0 %.

### Нефармакопейні (неофіціальні) методи

2. *Кисотно-основне титрування в неводному середовищі.* Розчинник – безводна оцтова кислота, титрант – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти. Так як хіноцид є сіллю галогеноводневої (хлористоводневої) кислоти, титрування слід проводити в присутності гідраргірум(II) ацетату. КТТ можна фіксувати за допомогою індикатора кристалічного фіолетового або потенціометрично;  $M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.$

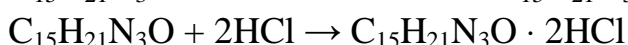
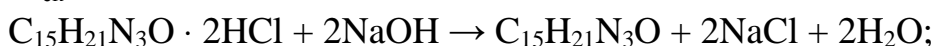


3. *Кисотно-основне титрування в двофазному середовищі* (спирто-хлороформна суміш (2:1)). Титрант – розчин натрій гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн;  $M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.$



4. *Кисотно-основне титрування за основою хіноциду, яку виділяють з водного розчину препарату дією луку та екстрагують хлороформом.* Після видалення на водяній бані органічного розчинника одержаний залишок розчиняють в спирті та титрують розчином хлористоводневої кислоти;

$M_{ек} = \frac{1}{2} M.м.$



5. *УФ-спектрофотометрія.*

**Зберігання.** Сильнодіючий засіб. У добре закупорених контейнерах темного скла.

Вища разова доза всередину 0,03 г

Вища добова доза всередину 0,03 г

**Таблетки хіноциду 0,005 г або 0,01 г, вкриті оболонкою**  
**Tabulettae Chinocidi 0,005 aut 0,01 obductae**

ГФ X, ст.153

**Склад на одну таблетку:**

Хіноциду 0,005 г або 0,01 г

Допоміжних речовин до одержання таблетки без оболонки вагою 0,05 г або 0,1 г



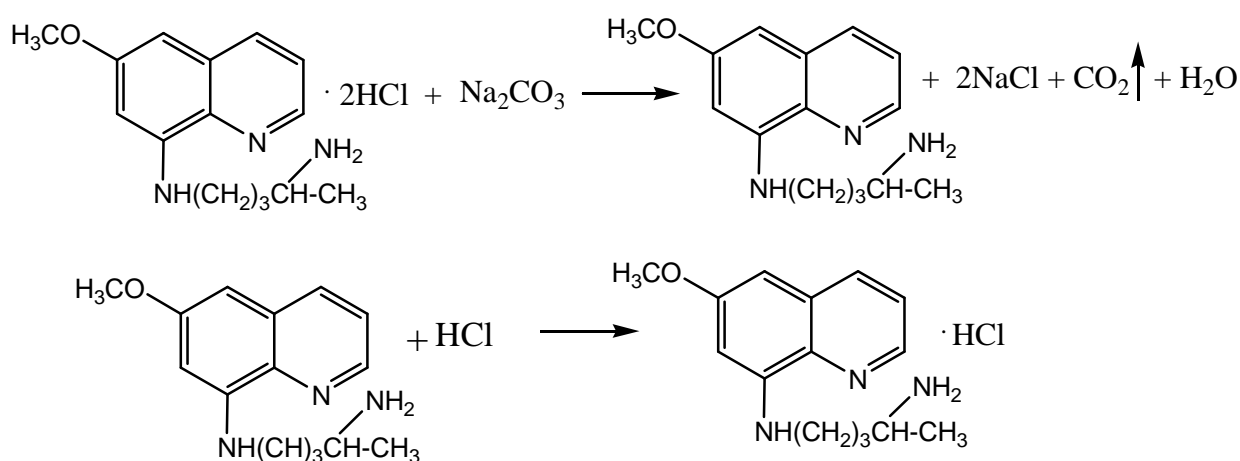
**Опис.** Вкриті оболонкою таблетки жовтого кольору по 0,005 г (5 мг) та червоного кольору по 0,01г (10 мг). На поперечному розрізі видно два шари.

**Ідентифікація діючої речовини.** До 0,5 г порошку розтертих таблеток додають 5 мл води, збовтують та фільтрують:

1.) 2 мл фільтрату дають реакцію на хіноліновий цикл з калій дихроматом.

2.) 2 мл того ж фільтрату дають характерну реакцію на хлорид-іони з розчином аргентум нітрату.

**Кількісне визначення.** *Кислотно-основне титрування* за основою хіноциду (ГФ Х). 20 таблеток точно зважують на аналітичних вагах і розтирають у ступці. Близько 1 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток змішують в стакані ємкістю 25 мл з 0,5 г безводного натрій карбонату і змочують 0,5 мл води. Одержану масу обробляють сумішшю ефіру та хлороформу (9:1) 4 рази по 5 мл при ретельному розтиранні скляною паличкою. Витяжку фільтрують через лійку з ватою та 0,5 г безводного натрій сульфату в ділильну лійку ємкістю 100 мл. Масу, що залишилася в стакані, переносять, використовуючи 15 мл води, в іншу ділильну лійку та екстрагують основу хіноциду додатково сумішшю ефіру з хлороформом (9:1) 2 рази по 5 мл обертальними рухами по 5 хв. Додатково одержані витяжки доливають в стакан ємкістю 10мл з 0,5 г безводного натрій сульфату, перемішують і залишають на 2 хв, після чого фільтрують в першу ділильну лійку. Натрій сульфат промивають 5мл суміші ефіру з хлороформом, яку приєднують до першої витяжки. До одержаних витяжок доливають з мікробюретки 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, енергійно збовтують протягом 1 хв, дають відстоятися і відокремлюють водний шар. У ділильну лійку доливають 5 мл води, 1-2 краплі розчину метилового фіолетового і продовжують титрувати 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до зникнення фіолетового забарвлення водного шару;  $M_{ек} = M.м.$



1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої відповідає 0,03323 г  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ , якого повинно бути 0,0045-0,0055 г або 0,009-0,011г в одній таблетці відповідно.

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб. У добре закупорених контейнерах темного скла.

**Застосування.** Діє на параеритроцитарні форми малярійного паразита, що обумовлюють віддалені рецидиви хвороби.

Застосовують для попередження не тільки віддалених рецидивів три- та чотириденної малярії, але і проявів цих форм малярії після припинення індивідуальної хіміопрофілактики при високому ризику зараження, що мав місце. Препарат гамонтоцидно діє на статеві форми всіх видів плазмодіїв.

При тропічній малярії хіноцид можна застосовувати після закінчення лікування хлорохіном (або іншими препаратами, що не діють на гамонти *P.falciparum*) для попередження розповсюдження малярії через комарів.

Призначають всередину.

Доза на курс лікування для дорослих 0,3 г або 0,28 г.

При курсовій дозі 0,3 г приймають по 0,03 г на добу протягом 10 днів підряд (схема лікування 1); при курсовій дозі 0,28 г - по 0,02 г на добу протягом 14 днів (схема лікування 2), [50].

**Максимальні дози для дорослих:** разова та добова 0,03 г.

Дітям призначають протягом 10 або 14 днів (в 1-2 прийоми після їжі) в наступних дозах:

Вік, число років	Курс лікування в добовій дозі, г	
	10 днів (схема 1)	14 днів (схема 2)
до 1	0,0025	0,0015
1-2	0,0050	0,0025
3-4	0,0075	0,0050
5-7	0,010	0,0075
8-12	0,015	0,010
13-15	0,020	0,015
Старше 15	0,030	0,020

За схемою 2 лікують ослаблених хворих (переважно у стаціонарі).

**Побічні ефекти.** При прийомі хіноциду іноді відмічаються нудота, головний біль, ціаноз губ та нігтьового ложа, в окремих випадках - ознаки подразнення нирок та сечового міхура, лікарська лихоманка: можливі невеликий гемоліз, лейкопенія або лейкоцитоз. Побічні явища проходять після відміни препарату.

У осіб з вродженою недостатністю в еритроцитах ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (генетична аномалія) спостерігається підвищена чутливість до препаратів групи хіноциду (див. *Примахін*) з можливим розвитком гострого гемолізу.

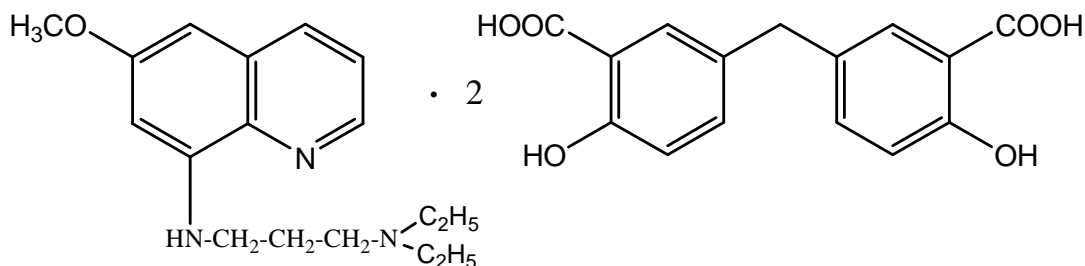
**Відносними протипоказаннями** є захворювання крові та органів кровотворення, хвороби нирок, стенокардія.

**Хіноцид не можна застосовувати одночасно з іншими протималярійними препаратами, оскільки при цьому збільшується його токсичність.**

Необхідно дотримуватися обережності при призначенні препарату особам літнього віку і ослабленим хворим.

## Плазмоцид Plasmocidum

Синоніми: Бепрахін, Плазмохін, Хіноплазмін



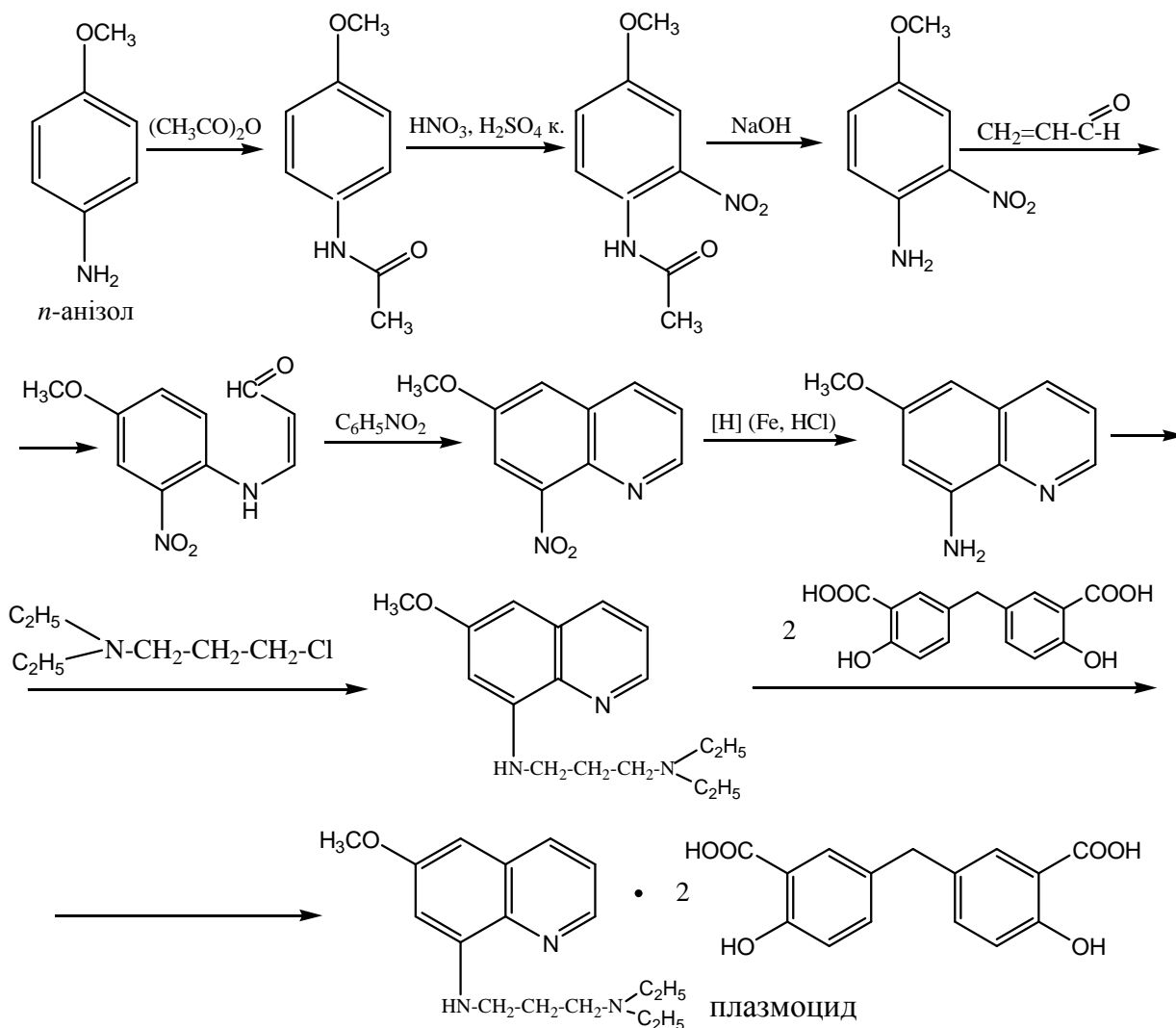
$C_{17}H_{25}N_3O \cdot 2C_{15}H_{12}O_6$

Mr 863,9

6-Метокси-8-(3-діетиламінопропіламіно)хіноліну ди-(метилен-біс-саліцилат)  
(ГФ X)

**Одержання.** Один з можливих методів одержання наведено на схемі 30.

Схема 30



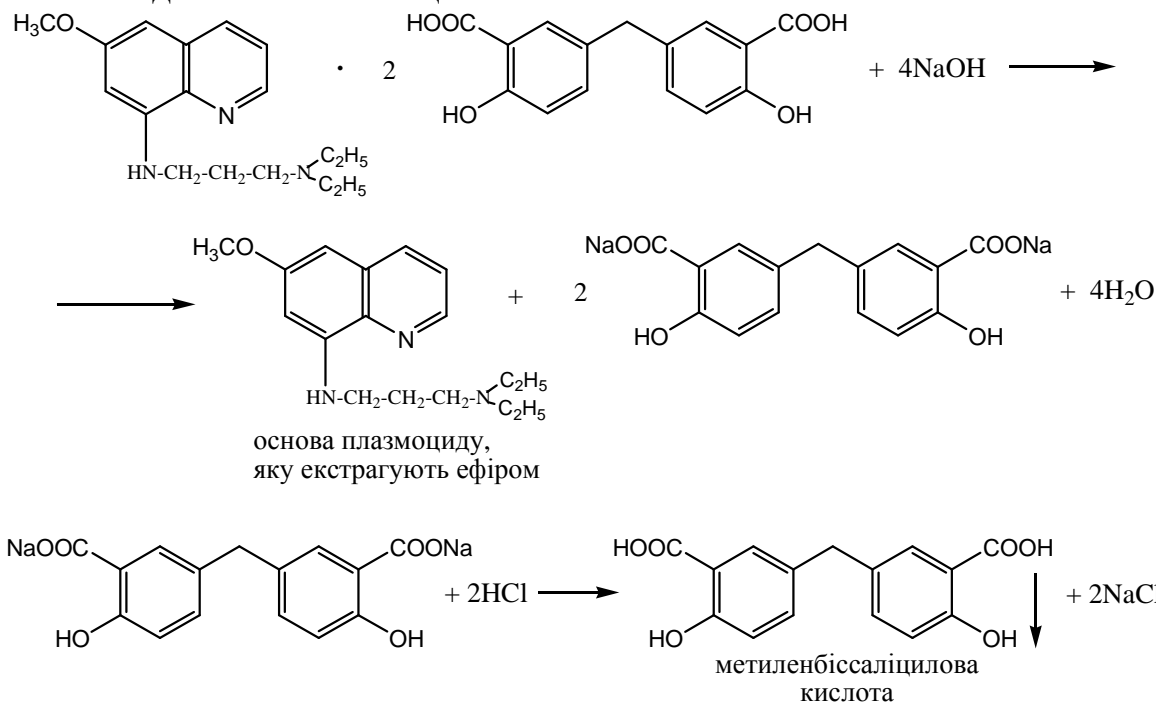
**Опис.** Порошок жовто-оранжевого кольору, гіркуватого смаку.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, мало розчинний у спирті, практично нерозчинний в інших органічних розчинниках.

## Ідентифікація

### Фармакопейні реакції (ГФ X):

1.) при розмішуванні 0,1 г субстанції з 5 мл 0,5 М розчину натрій гідроксиду виділяється основа плазмоциду. Суміш переносять у ділительну лійку та основу плазмоциду екстрагують ефіром (3 рази по 1 мл). Лужний розчин відокремлюють, додають 6 мл 0,5 М розчину кислоти хлористоводневої; утворюється осад метиленбіссаліцилової кислоти.

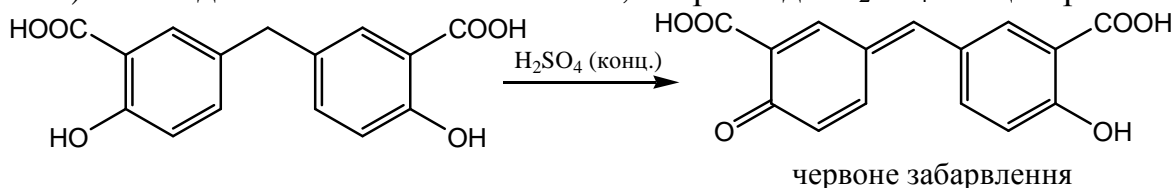


### Нефармакопейні (неофіційні) реакції

2.) ІЧ-спектроскопія. ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ плазмоциду;

3.) УФ-спектроскопія. УФ-спектр поглинання субстанції має відповідати УФ-спектру ФСЗ плазмоциду;

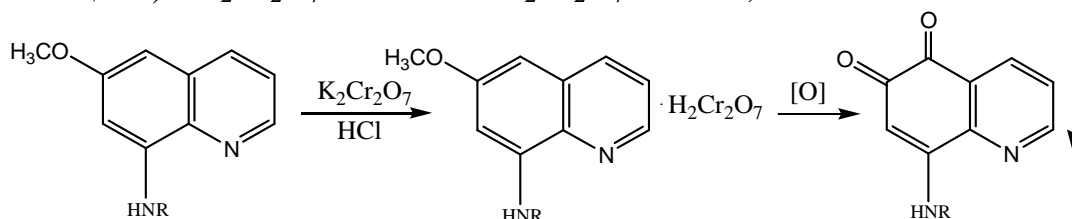
4.) взаємодія з сильними окисниками, наприклад з H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> концентрованою:



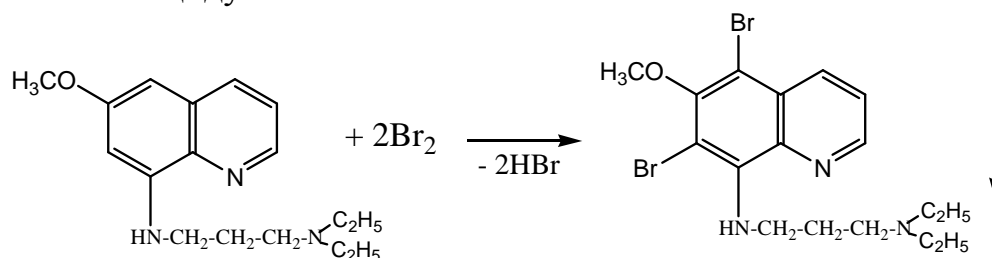
5.) реакція з розчином ферум(III) хлориду;

Нижче наведені реакції на основу плазмоциду, які проводять після її відокремлення від метиленбіссаліцилової кислоти.

6.) з розчином калій дихромату у хлористоводневій кислоті; випадає осад світло-коричневого кольору, що швидко темніє на світлі (реакція на хіноліновий цикл):  $K_2Cr_2O_7 + 2HCl \rightarrow H_2Cr_2O_7 + 2KCl$ ;



7.) знебарвлення бромної води та утворення осаду дибромопохідного основи плазмоциду:



8.) реакції із загальноалкалоїдними реактивами: Вагнера, Майєра, Драгендорфа, пікриною кислотою (Додаток 16).

#### **Випробування на чистоту (ГФ Х)**

*Хлориди.* 1 г субстанції струшують протягом 5 хв з 50 мл щойно кип'яченої та охолодженої води і фільтрують. 1 мл фільтрату розбавляють водою до 50 мл. 10 мл цього розчину повинні витримувати випробування на хлориди (не більше 0,5 % в субстанції).

*Сульфати.* 10 мл того ж фільтрату повинні витримувати випробування на сульфати (не більше 0,05 % в субстанції).

*Розчинні солі органічних кислот.* До 20 мл того ж фільтрату додають 0,1 мл 0,05 М розчину кислоти хлористоводневої та 2 краплі розчину метилового оранжевого; розчин повинен забарвитися в рожевий колір.

*Органічні основи.* Ефірний розчин після кількісного визначення переливають з ділильної лійки в стакан, зневоднюють настоюванням з 0,5 г безводного натрій сульфату протягом 2-3 хв і переносять у зважену суху колбу. Ефір видаляють на водяній бані. Залишок, висушений за 80 °С до постійної ваги, не повинен перевищувати 3,5 % у перерахунку на суху речовину.

*Втрата в масі при висушуванні.* Близько 0,5 г субстанції (точна наважка) сушать протягом 1 години за температури 80 °С, а потім за 100-105 °С до постійної маси. Втрата в масі не повинна перевищувати 4 %.

*Сульфатна зола та важкі метали.* Сульфатна зола з 0,5 г субстанції не повинна перевищувати 0,25 % та повинна витримувати випробування на важкі метали (не більше 0,001 % в субстанції).

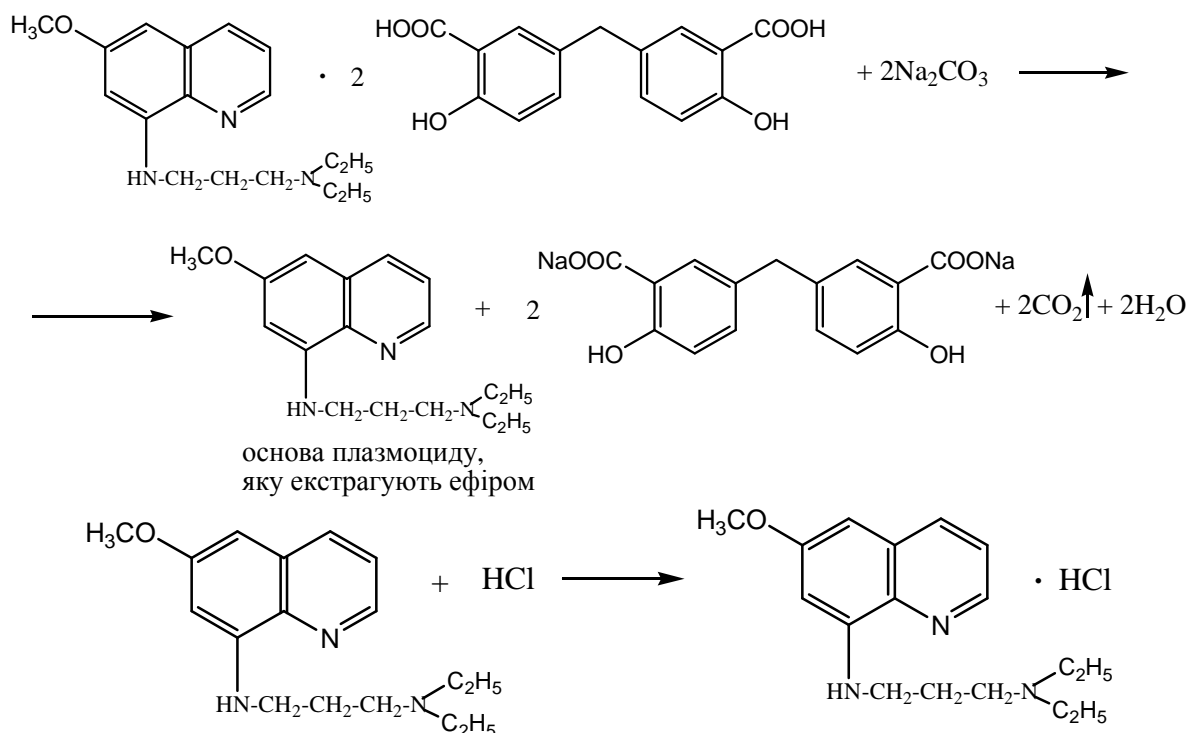
#### **Кількісне визначення**

##### Фармакопейні методи

1. *Кислотно-основне титрування* за основою плазмоциду (ГФ Х). Близько 0,5 г субстанції (точна наважка) розтирають в стакані ємкістю 50 мл з 0,5 г безводного натрій карбонату та змочують 0,5 мл води. З одержаної маси екстрагують основу плазмоциду ефіром (4 рази по 15 мл). Ефірний розчин фільтрують в ділильну лійку, а масу, що залишилася в стакані, розмішують з 30 мл води і з одержаного розчину в іншій ділильній лійці додатково екстрагують основу плазмоциду ефіром (4 рази по 15 мл). Другий ефірний розчин зневоднюють 0,5 г безводного натрій сульфату (2-3 хв), фільтрують та приєднують до перших ефірних витяжок, що знаходяться в ділильній лійці.

З одержаного ефірного розчину добувають при енергійному струшуванні основну масу основи плазмоциду 4 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, доданої з бюретки. Солянокислу витяжку зливають, а до ефірного ро-

зчину в ділильній лійці додають 10 мл води, 2 краплі розчину метилового фіолетового та основу плазмоциду, що залишилася, дотитровують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої при енергійному струшуванні до зникнення синьо-фіолетового забарвлення водного шару;  $M_{ек} = M.м.$



1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої відповідає 0,02874 г  $C_{17}H_{25}N_3O$ , якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше 28,0 % і не більше 33,3 %.

### Нефармакопейні (неофіційальні) методи

#### 2. УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** Отруйна лікарська речовина. У добре закупорених контейнерах оранжевого скла, в захищеному від світла місці.

Вища разова доза всередину 0,03 г

Вища добова доза всередину 0,06 г

**Застосування.** В даний час плазмоцид витіснили з фармацевтичного ринку нові більш ефективні і менш токсичні протималарійні препарати. Плазмоцид діє на гамонти та в деякій мірі на екзоеритроцитарні (тканинні) форми всіх видів збудників малярії [52]. Гамонти втрачають здатність заражати комарів через 12-18 годин після прийому плазмоциду, а повністю зникають з крові через 4-5 діб. Завдяки здатності впливати на тканинні форми плазмодіїв, плазмоцид у поєднанні з шизотропними препаратами здатен знижувати відсоток рецидивів захворювання.

Через незначну шизонтоцидну дію препарату, його окремо не застосовували, а випускали в таблетках з акрихіном та бігумалем:

- таблетки зеленого кольору (акрихіну - 0,10 г, плазмоциду - 0,02 г, метиленового синього - 0,00025 г);

- таблетки сірого кольору (бігумалю - 0,10 г, плазмоциду - 0,02 г або бігумалю - 0,05 г, плазмоциду - 0,01 г).

**Вищі дози плазмоциду для дорослих:** разова 0,03 г, добова 0,06 г.

Добові дози плазмоциду для дітей: у віці від 1 року до 2 років — 0,01 г; від 3 до 4 років — 0,015 г; від 5 до 6 років — 0,02 г; від 7 до 8 років — 0,03 г; від 9 до 12 років — 0,03-0,04 г; від 13 до 16 років — 0,05 г. *Дітям у віці до 1 року плазмоцид не можна призначати.*

Зважаючи на токсичність препарату, не можна перевищувати добові дози плазмоциду.

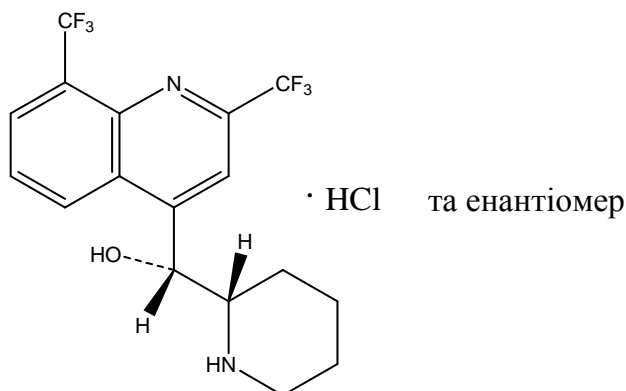
**Побічні ефекти.** При передозуванні плазмоциду можливі головний біль, болі в підложечній області, парестезії і невралгічні болі в області трійчастого нерва, а при значному передозуванні - атаксія мозочка, поліневрит і атрофія зорового нерва.

При появі симптомів інтоксикації необхідно негайно припинити подальші прийоми препарату, промити шлунок, провести рясне введення в організм рідини; призначити кофеїн, а за необхідності провести ретробульбарні ін'єкції 0,1% розчину атропіну; доцільним є призначення тіаміну (вітаміну В<sub>1</sub>), нікотинової кислоти, ціанокобаламіну (вітаміну В<sub>12</sub>).

**Протипоказання.** Захворювання очного дна і очних нервів при енцефаліті; менінго-енцефаліт або наявність цих захворювань у минулому. Наявність в анамнезі даних про токсичні реакції у зв'язку з прийомом плазмоциду в минулому; захворювання печінки та нирок.

## Мефлохіну гідрохлорид Mefloquini hydrochloridum

**Синоніми:** Mefloquine hydrochloride, Lariam, Lartam, Елоквін, Ларіам, Лартам, Мефлокін, Мефлохін.



*Mr* 414,8

*DL-еритро-α-2*-піперидил-2,8-біс(трифлуорометил)-4-хінолінметанол моногідрохлорид (*МФ, USP*)

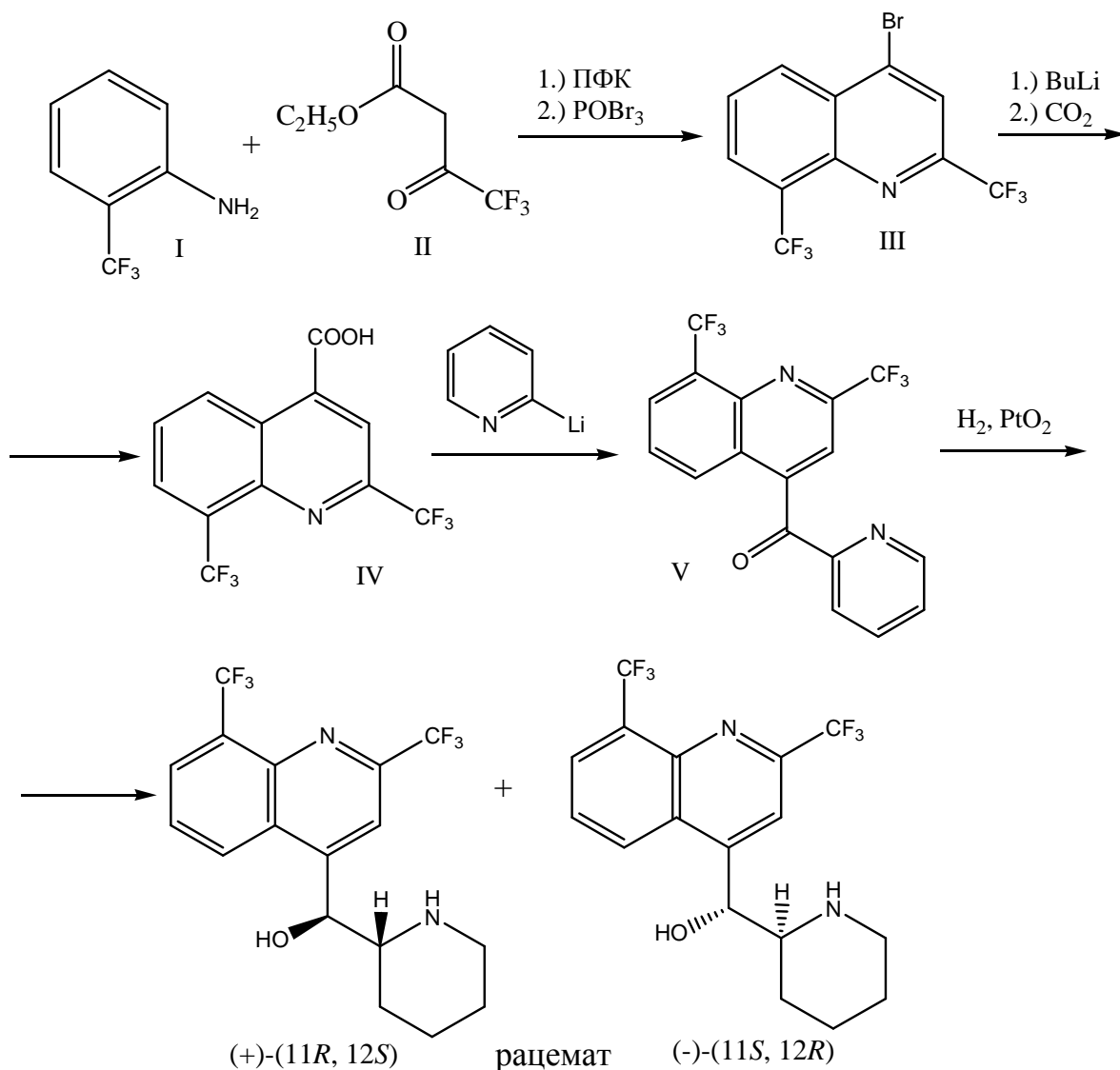
*(RS)*-(±)-*α-2*-піперидиніл-2,8-біс(трифлуорометил)-4-хінолінметанол моногідрохлорид (*МФ, USP*)

*(RS)*-[2,8-Біс(трифлуорометил)хінолін-4-іл][*(2SR)*-піперидин-2-іл]метанол гідрохлорид (*EP, BP*)

Мефлохін в медичній практиці використовують також у вигляді основи ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ ; *Mr* 378,30), [50].

**Одержання.** Перший синтез ( $\pm$ )-*еритро*-мефлохіну було опубліковано у 1971р. [83]. Синтез починається з конденсації *n*-трифлуорометиланіліну (I, схема 31) з етил-4,4,4-трифлуоро-3-оксобутаноатом (II) в присутності поліфосфорної кислоти, в результаті чого утворюється 4-хінолон, який далі за участі  $\text{POBr}_3$  перетворюється на 4-бромохінолін (III). Подальша реакція карбоксилування приводить до утворення цинхонової кислоти (IV). При додаванні 2-піридил літію до сполуки (IV) утворюється піридилкетон (V), який в результаті стереоселективного відновлення за умов  $\text{H}_2/\text{Pt}$  утворює мефлохін у вигляді *еритро*-енантіомерів.

Схема 31



Мефлохіну гідрохлорид одержують та використовують в медичній практиці в рацемічній формі. Проте доведено, що (+)-енантіомер має більшу біологічну активність. Перший асиметричний синтез (11*R*, 12*S*)-мефлохіну ((+)-енантіомер мефлохіну) було опубліковано у 1993р. [84]. На даний час відомо декілька публікацій інших енантіоселективних синтезів (11*R*, 12*S*)-мефлохіну гідрохлориду [85].

**Опис.** Білий або трохи жовтуватий кристалічний порошок з гірким та дещо пекучим смаком.



**Розчинність.** Мало розчинний у воді, легко розчинний у метанолі; розчинний в етанолі (~750 г/л); помірно розчинний у дихлорометані.

**Має поліморфізм.**

**Температура плавлення** близько 260 °С (з розкладанням).

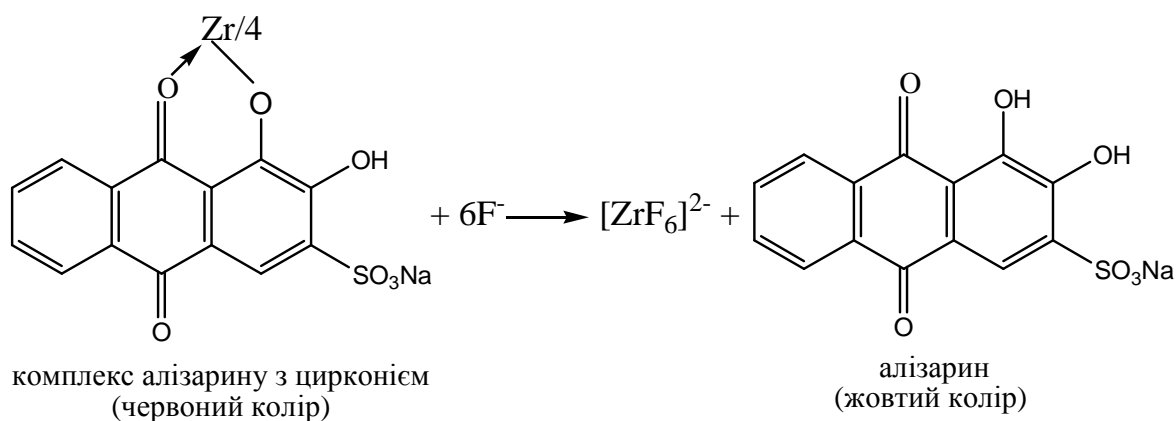
### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції

1.) *ІЧ-спектроскопія (МФ, ЕР, ВР, USP):* ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ мефлохіну гідрохлориду;

2.) *ТШХ (МФ, ЕР, ВР):* нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – льодяна оцтова кислота, метанол, дихлорометан у відповідному співвідношенні. Проявляють хроматограму в УФ-світлі (254 нм) або в такий спосіб: обробляють хроматограму сумішню сульфатної кислоти (~1760 г/л) та розчину калій йодоплатинату, а далі концентрованим розчином гідроген пероксиду (~330 г/л) та розглядають при денному світлі. Виконання цього методу дозволяє також провести випробування на *супутні домішки*.

3.) *реакція на флуорид-іони* після мінералізації субстанції (МФ, ЕР, ВР). Суміш субстанції з магній оксидом спалюють в тиглі до білого залишку. Охолоджують; додають воду, розведену кислоту хлористоводневу до одержання безбарвного розчину (індикатор фенолфталеїн); фільтрують. До фільтрату додають свіжовиготовлену суміш розчинів натрій алізаринсульфонату та цирконій нітрату. Реакційну суміш перемішують протягом 5 хв та порівнюють забарвлення випробовуваного розчину (повинен бути жовтим) із забарвленням контрольного розчину (суміш розчинів натрій алізаринсульфонату та цирконій нітрату - червоного кольору):



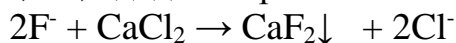
4.) одержання блакитної флуоресценції в УФ-світлі (365 нм) при додаванні до розчину субстанції сульфатної кислоти (~1760 г/л) (МФ, ЕР, ВР);

5.) *реакція на хлорид-іони* з калій дихроматом та кислотою сульфатною концентрованою (МФ, ЕР, ВР, USP); в результаті реакції утворюється летка речовина - хлористий хроміл, який виявляється за допомогою імпрегнованого розчином дифенілкарбазиду фільтрувального паперу. Папір тримають над пробіркою з реакційною сумішню (він не повинен контактувати з калій дихроматом); спостерігається забарвлення паперу у фіолетово-червоний колір (див. с. 101).

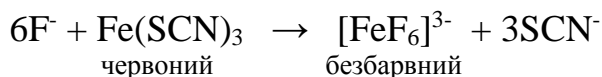
### Нефармакопейні (неофіціальні) реакції

6.) УФ-спектроскопія; УФ-спектр поглинання субстанції має відповідати УФ-спектру ФСЗ мефлохіну гідрохлориду;

7.) реакція на флуорид-іони після попередньої мінералізації субстанції з сумішшю для спікання. Одержаний мінералізатор розчиняють у воді та за рН=4,0-5,0 додають розчин кальцій хлориду; утворюється білий осад:

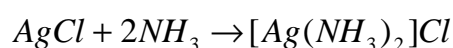
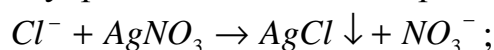


8.) реакція на флуорид-іони після попередньої мінералізації субстанції шляхом її спалювання з киснем в присутності гідроген пероксиду. Утворені при цьому флуорид-іони знебарвлюють розчин ферум(III) тіоціанату:



9.) реакції із загальноалкалоїдними реактивами: Вагнера, Майєра, Драгендорфа, пікриною кислотою (Додаток 16);

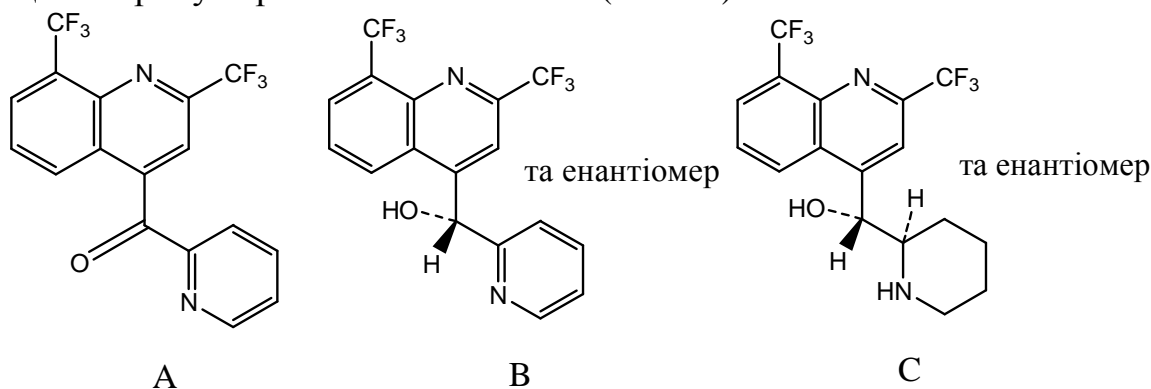
10.) реакція на хлорид-іони з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти; утворюється білий сирнистий осад аргентум хлориду, розчинний в концентрованому розчині амоніаку:



### **Випробування на чистоту**

Оптичне обертання (EP, BP, USP); від -0,2 ° до +0,2 °. Для проведення випробування 2,50 г субстанції розчиняють в метанолі та доводять об'єм розчину метанолом до 50,0 мл.

Супутні домішки: метод ТШХ (МФ), (див. Ідентифікацію, п. 2); метод РХ (EP, BP, USP): використовують колонку з нержавіючої сталі (параметри 0,25 м x 4,0 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – тетрагептиламоній бромід у суміші метанолу, розчину натрій гідрогенсульфату та ацетонітрилу. Проявник – УФ-світло (280 нм).



A. [2,8-біс(трифлуорометил)хінолін-4-іл](піридин-2-іл)метанон

B. (RS)-[2,8-біс(трифлуорометил)хінолін-4-іл](піридин-2-іл)метанол

C. (RS)-[2,8-біс(трифлуорометил)хінолін-4-іл][(2RS)-піперидин-2-іл]метанол

Сульфатна зола (МФ, EP, BP, USP); не повинна перевищувати 1 мг/г.  
Важкі метали (МФ, EP, BP, USP).

Вода (МФ, ЕР, ВР, USP); напівмікрометод (метод Карла Фішера); вміст води не повинен перевищувати 30 мг/г.

Розчин в метанолі (МФ); розчин 0,50 г субстанції в 10 мл метанолу повинен бути прозорим та мати не більш інтенсивне забарвлення, ніж стандартний забарвлений розчин Жл1 (Yw1) при порівнянні методом, описаним в розділі МФ - «Забарвлення рідин».

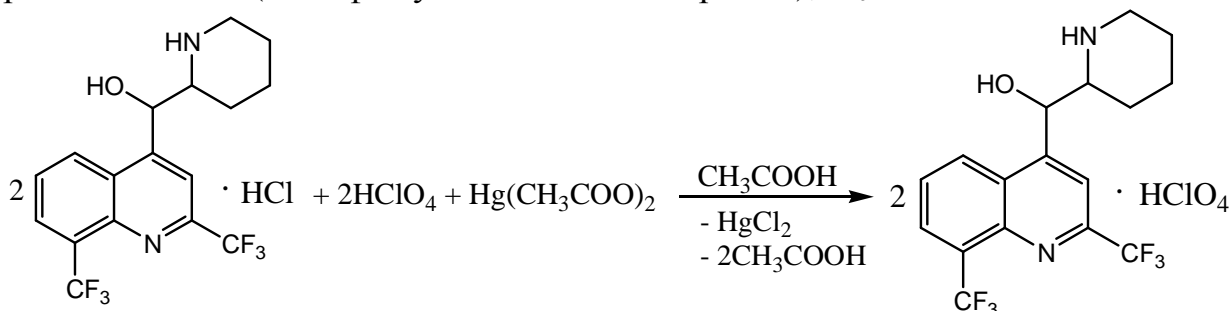
Етанол, метанол та ацетон, метод ГХ (МФ). Для проведення випробування використовують колонку з нержавіючої сталі (2 м x 2,2 мм), наповнену вугіллям (135-175 мкм), імпрегнованим розчином макроголу 20М (0,05 г/мл). Температура колонки 70 °С, температура пристрою для введення проби в хроматографічну колонку 200 °С, температура детектора 250 °С. Газ-носії – гелій зі швидкістю потоку 35 мл/хв; детектор – полум'яно-іонізаційний. Сумарний вміст етанолу, метанолу та ацетону не повинен перевищувати 5 мг/г.

### Кількісне визначення

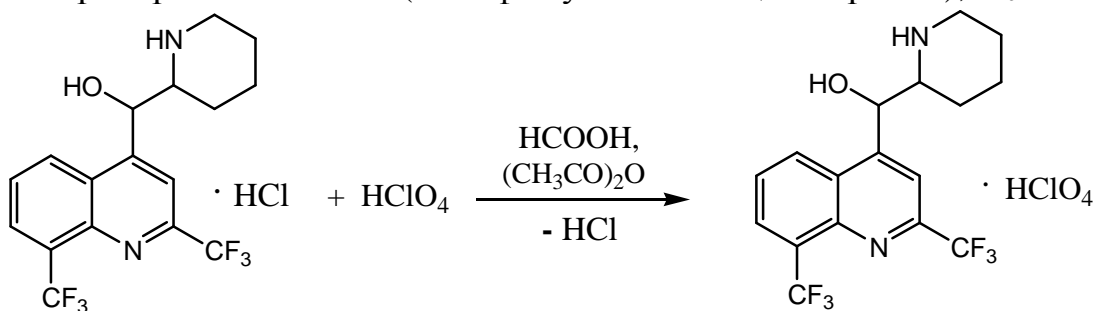
#### Фармакопейні методи

1. Кислотно-основне титрування в неводному середовищі (МФ, ЕР, ВР, USP).

Згідно з МФ наважку субстанції розчиняють в льодяній оцтовій кислоті, додають розчин гідраргіум(II) ацетату та титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти (КТТ фіксують потенціометрично);  $M_{ек} = M.м.$



Згідно з ЕР, ВР та USP наважку субстанції розчиняють в безводній форміатній кислоті, додають ангідрид оцтової кислоти та титрують 0,1 М розчином перхлоратної кислоти (КТТ фіксують потенціометрично);  $M_{ек} = M.м.$



$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$  в субстанції повинно бути не менше 99,0 % і не більше 101,0 % в перерахунку на висушену речовину.

#### Нефармакопейні (неофіційальні) методи

2. УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб [50]. У добре закупореному контейнері, що захищає від дії світла; за температури не вище 30 °С в сухому місці.

**Застосування.** Має високу гематошизонтоцидну активність відносно *P. falciparum* та *P. vivax*. Ефективний також по відношенню до циркулюючих шизонтів *P. ovale* та *P. malariae*. Випускають у вигляді таблеток по 0,25 г (основи мефлохіну) [50].

Добре всмоктується в ШКТ,  $C_{\max}$  відмічається через 6-24 години після прийому; біотрансформується в печінці. Характеризується великою тривалістю ефекту, виводиться з організму повільно ( $T_{1/2} = 13-33$  доби) переважно з фекаліями.

Застосовують для профілактики та лікування малярії *P. falciparum*, зокрема при стійкості збудника до хлорохіну, хлоридину та інших протималярійних препаратів, а також для профілактики малярії, обумовленою *P. ovale*, *P. vivax* та *P. malariae*. Має подразнювальну дію. Менш токсичний, ніж хінін.

Мефлохін (ларіам) рекомендують як профілактичний протималярійний засіб, якщо планується тривала (більше 4 тижнів) поїздка в райони з резистентністю збудника малярії до хлорохіну. Проте, через серйозні побічні ефекти, мефлохін слід призначати для профілактики і лікування малярії обережно.

Багато побічних реакцій виявляється в перші тижні прийому мефлохіну, тому його прийом в якості профілактичного засобу рекомендується починати не за 1 тиждень, а за 2-4 тижні до виїзду у вогнище малярії. Профілактична доза мефлохіну для дорослих - 0,25 г (250 мг) 1 раз на тиждень. У випадку нормальної переносимості мефлохін як профілактичний засіб продовжують приймати протягом всього перебування у вогнищі та 4 тижні після виїзду з нього.

Щотижневі дози мефлохіну (ларіаму) слід приймати завжди в один і той же день тижня. Мефлохін має гіркий і дещо пекучий смак. Таблетки ларіаму слід ковтати цілком, переважно після їжі, запиваючи не менше, ніж стаканом рідини. Для призначення препарату дітям або особам, які не можуть проковтнути цілу таблетку, її можна розтовкти і розчинити у невеликій кількості води, молока або іншого напою.

Мефлохін діє в організмі тривалий час, тому побічні реакції можуть виникнути в легкій формі, щоб пройти через декілька днів. Проте серйозні психічні розлади можуть зберігатися довго і важко лікуються.

З лікувальною метою мефлохін призначають всередину дорослим по 0,015 г (15мг) (в перерахунку на основу) на 1 кг маси тіла - одноразово (всього 1,25 г) або в два прийоми з інтервалом 6 годин у випадку великої ваги хворого. Дітям призначають в менших дозах.

Слід уникати застосування мефлохіну при вагітності. Однак вважають, що в регіонах, де виявлений стійкий до хлорохіну *P. falciparum*, мефлохін можна застосовувати для профілактики малярії з 4 місяця вагітності (і навіть у першому триместрі, якщо немає іншого вибору).

Жінкам дітородного віку слід використовувати надійні засоби контрацепції в період лікування мефлохіном, а також протягом 3 місяців після прийому його останньої дози.

Мефлохін у невеликих кількостях виділяється з грудним молоком. При необхідності застосування мефлохіну в період лактації грудне вигодовування слід припинити.

В експериментальних дослідженнях на тваринах показано тератогенну дію мефлохіну.

**Побічні ефекти.** Диспепсичні явища (нудота, блювота, діарея), шкірний висип, головний біль, запаморочення, атаксія, порушення слуху та зору, брадикардія, міалгія, порушення функцій печінки (гепатотоксична дія), тромбоцитопенія та ін. При застосуванні препарату у великих дозах можуть виникати неврологічні порушення, судоми, психози.

Ризику серйозних побічних ефектів (судоми і психози), що загрожують смертельним результатом або госпіталізацією, підлягає приблизно одна людина із 10 000, які приймають мефлохін. Менш небезпечні для здоров'я наслідки: головний біль, сонливість, перепади настрою, безсоння - бувають в 20% випадків, причому жінки більш схильні до подібних проявів, ніж чоловіки. Численні дослідження показали, що поєднання хлорохін/прогуаніл має практично такі ж побічні дії, що і мефлохін.

**Протипоказання.** Виражені порушення функцій печінки та нирок, захворювання серця, нейропсихічні захворювання в тому числі в анамнезі (епілепсія, депресія тощо), вагітність, годування грудьми.

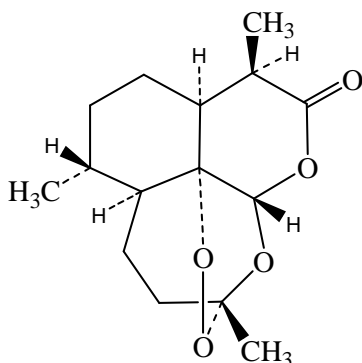
Через кардіотоксичну дію не рекомендується поєднувати з близькими за механізмом дії препаратами, такими як *хлорохін*, *галофантрин*, а також з блокаторами  $\beta$ -адренергічних рецепторів та антагоністами іонів кальцію. Мефлохін не можна призначати одночасно з *хініном* і *хінідином*, оскільки він підсилює їхню побічну дію на серце (підвищує ризик аритмії, синусової брадикардії).

*FDA не дозволяє застосовувати мефлохін для лікування малярії у дітей.* Дітям, які отримували мефлохін для профілактики, але захворіли на малярію, призначати цей препарат для лікування не слід, оскільки відомі випадки розвитку стійкості збудника малярії до нього. Такі випадки зареєстровані в Азії (в основному в Таїланді), Африці та Південній Америці.

Через можливе порушення уваги і рухової координації протипоказаний особам, професія яких пов'язана з великою напругою уваги (льотчики). В дні прийому препарату хворому не рекомендується водіння автомобіля. Не рекомендується водилазам і аквалангістам у зв'язку з ризиком нівеляції ознак декомпресійної хвороби (запаморочення, головний біль, нудота, втома), які можуть бути приписані прийому мефлохіну і віддалять рекомпресійні заходи. Особам, які планують працювати в небезпечних на малярію місцевостях за вказаними спеціальностями і які не переносять доксициклін, можна рекомендувати спробувати приймати для профілактики мефлохін під наглядом лікаря за 3–4 тижні до від'їзду у вогнище. При цьому краще приймати мефлохін ввечері, оскільки побічні ефекти значно редукуються за час сну і їхній вплив на фізичну діяльність протягом дня значно зменшується.

## Артемізинін Artemisininum

Синоніми: Artemisinin



$C_{15}H_{22}O_5$

$Mr$  282,3

(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,12*S*,12*aR*)-Октагідро-3,6,9-триметил-3,12-епоксі-12*H*-пірано[4,3-*j*]-1,2-бензодіоксепін-10(3*H*)-он (МФ)

**Одержання.** Артемізинін – препарат рослинного походження, його одержують з полину однорічного *Artemisia annua* (Додаток 8).

**Опис.** Безбарвні голчасті кристали або білий кристалічний порошок.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, розчинний у дихлорометані, легко розчинний в ацетоні та етилацетаті, розчинний у льодяній оцтовій кислоті, метанолі та етанолі (~750 г/л).

### Ідентифікація

Фармакопейні реакції (МФ)

1.) *ІЧ-спектроскопія*; ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ артемізиніну;

2.) *метод ТШХ*: нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш рівних об'ємів петролейного ефіру та ефіру. Проявник: анісовий альдегід/концентрована сульфатна кислота. Після обробки проявником хроматограму витримують 7 хв за температури 105 °С та розглядають при денному світлі;

3.) *гідроксамова проба*: до розчину субстанції у безводному етанолі додають розчини гідроксиламіну гідрохлориду та натрій гідроксиду (~80 г/л). Реакційну суміш нагрівають до кипіння на водяній бані, охолоджують, додають розчин кислоти хлористоводневої (~70 г/л) та розчин ферум (III) хлориду (50 г/л); спостерігається фіолетове забарвлення;

4.) до розчину субстанції у безводному етанолі додають розчини калій йодиду (80 г/л), сульфатної кислоти (~100 г/л) та крохмалю; спостерігається фіолетове забарвлення;

5.) *УФ-спектроскопія*.

**Випробування на чистоту (МФ)**

*Температура плавлення* 151-154 °С.

*Оптичне обертання*,  $[\alpha]_D^{20}$  від +75° до +78°. Для проведення випробування використовують розчин 10 мг/мл субстанції у безводному етанолі.

*Сульфатна зола*, не повинна перевищувати 1,0 мг/г.

*Втрата в масі при висушуванні* наважки субстанції до постійної ваги за температури 80 °С не повинна перевищувати 5,0 мг/г.

*Супутні домішки*, визначають методом *ВЕРХ* або *ТШХ* (умови випробування див. Ідентифікацію, п. 2). Для проведення визначення методом *ВЕРХ* використовують колонку з нержавіючої сталі (10 см х 4,6 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш ацетонітрилу та води у відповідних співвідношеннях. Проявник – УФ-світло (216 нм).

#### **Кількісне визначення**

##### **Фармакопейні методи (МФ)**

1. *Метод ВЕРХ*. Для проведення визначення використовують колонку з нержавіючої сталі (10 см х 4,6 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш 6 об'ємів ацетонітрилу та 4 об'ємів води. Проявник – УФ-світло (216 нм).

$C_{15}H_{22}O_5$  в субстанції повинно бути не менше 97,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

2. *УФ-спектрофотометрія*; метод порівняння зі стандартом; для приготування розчину субстанції та розчину порівняння використовують етанол (~750 г/л) та розчин натрій гідроксиду (0,05 М); кювета з товщиною шару 1 см; аналітична довжина хвилі – 292 нм; компенсаційний розчин – суміш 10мл етанолу (~750 г/л) та розчину натрій гідроксиду (0,05 М) до загального об'єму 50 мл.

$C_{15}H_{22}O_5$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

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

<b>Artemisinini compressi, Artemisinin tablets</b>
МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Artemisinini capsulae, Artemisinin capsules</b>
МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs

Таблетки та капсули по 250 мг артемізиніну.

**Ідентифікація діючої речовини.** Реакції ідентифікації аналогічні наведеним вище реакціям ідентифікації субстанції артемізиніну.

#### **Випробування на чистоту**

*Випробування на розчинення таблеток та капсул.*

*Супутні домішки*, визначають методом *ВЕРХ* або *ТШХ*; умови випробування аналогічні наведеним вище умовам проведення зазначених методів при аналізі субстанції артемізиніну.

**Кількісне визначення.** Методи аналогічні описаним для кількісного визначення субстанції артемізиніну.

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері.

**Застосування.** Проявляє виражену гематошизонтоцидну дію на всі види плазмодія, зокрема на полірезистентні штами *P. falciparum*.

***Артемізинін і його похідні не приймають для профілактики малярії.***

Артемізинін є препаратом вибору для лікування малярії оскільки має високу швидкість розвитку протималярійної дії, мінімум побічних ефектів та майже 100% ефективність. ВООЗ внесла артемізинін та споріднені йому препарати в свій каталог «Основних лікарських засобів».

***Артемізинін та його деривати є основою артемізинін-комбінованої терапії (АКТ), яка на даний момент є найкращим лікуванням малярії, особливо P.falciparum.*** За оцінками ВООЗ, за останнє десятиліття відбувся великий прогрес у боротьбі проти малярії. Так в 34 країнах Африки за період 2000-2010 рр. врятовано більше 730 тисяч людських життів, причому майже  $\frac{3}{4}$  з них - з 2006 р., коли почали більше використовуватися оброблені інсектицидом протимоскітні сітки та АКТ, головним компонентом якої є артемізинін.

Проте у деяких штамів малярійних паразитів відмічається стійкість до цілого ряду протималярійних препаратів. Останнім часом в районах на межі Камбоджі і Таїланду зафіксовані випадки появи резистентних штамів плазмодія і до артемізиніну. Втрата АКТ як ефективного лікування може призвести до значного збільшення числа випадків смерті, пов'язаних з малярією. Тому на даний момент ВООЗ розроблено «Глобальний план стримування стійкості до артемізиніну» [99]. Фінансування реалізації плану забезпечується в першу чергу Фондом Білла і Мелінди Гейтс (див. стор. 198).

Одним з основних чинників, що сприяють появі і розповсюдженню резистентності збудника малярії, є використання одних лише оральних препаратів на основі артемізиніну в якості монотерапії. При монотерапії оральними препаратами на основі артемізиніну пацієнти можуть передчасно припинити лікування у зв'язку зі швидким зникненням симптомів малярії. При такому незавершеному лікуванні в крові у пацієнтів залишаються стійкі паразити. Без другого препарату, що надається як компонент комбінованої терапії (як це робиться при АКТ), ці стійкі паразити виживають і можуть бути передані комару, а потім іншій людині. Якщо стійкість до артемізиніну отримає подальший розвиток, наслідки для здоров'я людей можуть бути катастрофічними, оскільки поява альтернативних протималярійних ліків, принаймні, в найближчі п'ять років не очікується (ВООЗ, [99]).

**Побічні ефекти.** Як правило, препарат добре переноситься. Іноді відмічаються біль у животі, діарея, підвищення активності трансфераз, гематологічні реакції, лихоманка, брадикардія. В окремих випадках відмічають порушення функції вестибулярного і слухового апарату.

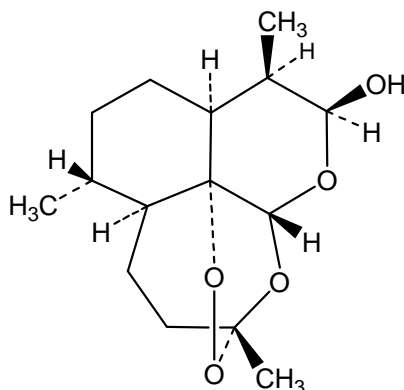
**Протипоказання.** Гіперчутливість до артемізиніну та його похідних; вагітність; *не застосовується для профілактики малярії.*

**Взаємодія з іншими протималярійними препаратами.** Протималярійний ефект артемізиніну та його похідних зростає при поєднанні з мефлохіном, препаратами солей хініну, галофантрином, доксицикліном, піриметаміном/сульфадоксином.



## Артенімол *Artenimolum*

*Синоніми:* Дигідроартемізинін, *Artenimol*, b-dihydroartemisinin, Dihydroartemisinin.



$C_{15}H_{24}O_5$

*Mr* 284,4

(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-Декагідро-3,6,9-триметил-3,12-епоксі-12*H*-пірано[4,3-*j*]-1,2-бензодіоксепін-10-ол (*МФ*)

**Одержання.** Артенімол (дигідроартемізинін) є напівсинтетичним похідним артемізиніну.

**Опис.** Безбарвні голчасті кристали або білий або майже білий кристалічний порошок.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, мало розчинний в ацетонітрилі, етанолі (~750 г/л) та дихлорометані.

### Ідентифікація

Фармакопейні реакції (*МФ*)

1.) *ІЧ-спектроскопія*; ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ артенімолу;

2.) *метод ТЛХ*: нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш рівних об'ємів петролейного ефіру та ефіру. Проявник – ванілін/концентрована сульфатна кислота. Хроматограму розглядають при денному світлі;

3.) *гідроксамова проба*: до розчину субстанції у безводному етанолі додають розчини гідроксиламіну гідрохлориду та натрій гідроксиду (~80 г/л). Реакційну суміш нагрівають до кипіння на водяній бані, охолоджують, додають розчин кислоти хлористоводневої (~70 г/л) та розчин ферум (III) хлориду (50 г/л); спостерігається фіолетове забарвлення;

4.) до розчину субстанції у безводному етанолі додають розчини калій йодиду (80 г/л), сульфатної кислоти (~100 г/л) та крохмалю; спостерігається фіолетове забарвлення;

5.) *УФ-спектроскопія*.

**Випробування на чистоту** (*МФ*)

*Сульфатна зола*, не повинна перевищувати 1,0 мг/г.

*Втрата в масі при висушуванні* наважки субстанції над фосфор(V) оксидом за зниженого тиску (не більше 2,67 кПа або 20 мм рт.ст.) не повинна перевищувати 10,0 мг/г.

*Супутні домішки*, визначають методом *ВЕРХ* або *ТШХ* (умови випробування див. Ідентифікацію, п. 2). Для проведення визначення *методом ВЕРХ* використовують колонку з нержавіючої сталі (10 см х 4,6 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш ацетонітрилу та води у відповідному співвідношенні. Проявник – УФ-світло (216 нм).

#### **Кількісне визначення**

##### Фармакопейні методи (МФ)

1. *Метод ВЕРХ*. Для проведення визначення використовують колонку з нержавіючої сталі (10 см х 4,6 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш 6 об'ємів ацетонітрилу та 4 об'ємів води. Проявник – УФ-світло (216 нм).

$C_{15}H_{24}O_5$  в субстанції повинно бути не менше 97,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

2. *УФ-спектрофотометрія*: метод порівняння зі стандартом; для приготування розчину субстанції та розчину порівняння використовують етанол (~750 г/л) та розчин натрій гідроксиду (0,05 М); кювета з товщиною шару 1 см; аналітична довжина хвилі – 292 нм; компенсаційний розчин – суміш 10 мл етанолу (~750 г/л) та розчину натрій гідроксиду (0,05 М) до загального об'єму 50 мл.

$C_{15}H_{24}O_5$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

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

<b>Artenimoli compressi,</b>
------------------------------

<b>Artenimol tablets</b>
--------------------------

МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
--

Таблетки по 20 мг артенімолу.

**Ідентифікація діючої речовини.** Реакції ідентифікації аналогічні наведеним вище реакціям ідентифікації субстанції артенімолу. Ефекти реакцій також аналогічні за винятком гідроксамової проби: у випадку таблеток артенімолу спостерігається червоно-коричневе забарвлення.

#### **Випробування на чистоту**

*Випробування на розчинення таблеток.*

*Супутні домішки*, визначають методом *ВЕРХ* або *ТШХ*; умови випробування аналогічні наведеним вище умовам проведення зазначених методів при аналізі субстанції артенімолу.

**Кількісне визначення.** Методи аналогічні описаним для кількісного визначення субстанції артенімолу.

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

**Застосування.** Артенімо́л (дигідроартемізинін) є активним метаболітом артемізиніну та його похідних і використовується для лікування малярії (див. *Артемізинін*). *Не застосовується для профілактики малярії.*

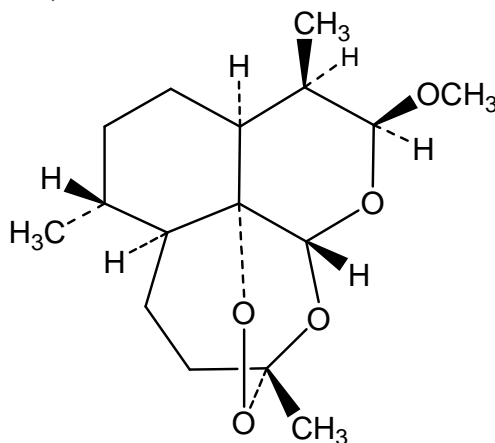
**Є найменш токсичним і найбільш ефективним серед похідних артемізиніну.** Механізм його протималярійного ефекту пов'язують з активацією процесів перекисного окиснення і пошкодження вільними радикалами клітинних мембран і внутрішньоклітинних білків плазмодія. Має високу гематошизонтоцидну активність відносно всіх видів плазмодія, зокрема щодо полірезистентних штамів *P. falciparum*.

Крім того, останнім часом встановлено, що артенімо́л проявляє протиракову активність: пригнічує ріст певних ракових клітин, наприклад, фібросаркоми, раку яєчників, грудей та шийки матки.

**Взаємодія з іншими протималярійними препаратами.** Протималярійний ефект артенімо́лу зростає при поєднанні з мефлохіном, препаратами солей хініну, галофантрином, доксицикліном, піриметаміном/сульфадоксином.

## Артеметер Artemetherum

*Синоніми:* Artemether, Artemos



$C_{16}H_{26}O_5$

*Mr* 298,4

(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-Декагідро-10-метоксі-3,6,9-триметил-3,12-епоксі-12*H*-пірано[4,3-*j*]-1,2-бензодіоксепін (*МФ*)

**Одержання.** Артеметер є напівсинтетичним похідним артемізиніну.

**Опис.** Безбарвні голчасті кристали або білий кристалічний порошок.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, розчинний у дихлорометані та ацетоні, легко розчинний в етилацетаті та безводному етанолі.

### Ідентифікація

Фармакопейні реакції (*МФ*)

1.) *ІЧ-спектроскопія.* ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ артеметеру;

2.) *метод ТШХ*: нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш 7 об'ємів петролейного ефіру та 3 об'ємів етилацетату. Проявник: ванілін/концентрована сульфатна кислота. Хроматограму розглядають при денному світлі;

3.) до розчину субстанції у безводному етанолі додають калій йодид; реакційну суміш нагрівають на водяній бані; спостерігається жовте забарвлення;

4.) декілька крапель попередньо приготовленого розчину субстанції у безводному етанолі переносять на порцелянову (фарфорову) пластинку та додають краплину суміші ванілін/концентрована сульфатна кислота; спостерігається рожеве забарвлення;

5.) *УФ-спектроскопія*.

### **Випробування на чистоту (МФ)**

*Температура плавлення* 86-90 °С.

*Оптичне обертання*,  $[\alpha]_D^{20}$  від +166° до +173°. Для проведення випробування використовують розчин 10 мг/мл субстанції у безводному етанолі.

*Сульфатна зола*, не повинна перевищувати 1,0 мг/г.

*Втрата в масі при висушуванні* наважки субстанції над фосфор(V) оксидом за зниженого тиску (не більше 2,67 кПа або 20 мм рт.ст.) не повинна перевищувати 5,0 мг/г.

*Супутні домішки*, визначають методом *ВЕРХ* або *ТШХ* (умови випробування див. Ідентифікацію, п. 2). Для проведення визначення *методом ВЕРХ* використовують колонку з нержавіючої сталі (25 см х 4 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш 62 об'ємів ацетонітрилу та 38 об'ємів води. Проявник – УФ-світло (216 нм).

### **Кількісне визначення**

#### **Фармакопейні методи (МФ)**

1. *Метод ВЕРХ*. Для проведення визначення використовують колонку з нержавіючої сталі (25 см х 4 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш 62 об'ємів ацетонітрилу та 38 об'ємів води. Проявник – УФ-світло (216 нм).

$C_{16}H_{26}O_5$  в субстанції повинно бути не менше 97,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

2. *УФ-спектрофотометрія*, метод порівняння зі стандартом. Для приготування розчину субстанції та стандартного розчину використовують етанол та розчин кислоти хлористоводневої; вимірювання абсорбції проводять в кюветі з товщиною шару 1 см; аналітична довжина хвилі – 254 нм.

$C_{16}H_{26}O_5$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

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

<b>Artemetheri compressi, Artemether tablets</b>
МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Artemetheri capsulae, Artemether capsules</b>
МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Artemetheri injectio, Artemether injection</b>
МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs

*Таблетки та капсули по 40 та 50 мг артеметеру.*

*Ін'єкційні розчини артеметеру: для дітей 40 мг/мл; для дорослих – 60 мг/мл, 80 мг/мл та 100 мг/мл. Розчин для ін'єкцій артеметеру масляний прозорий, безкольоровий або дещо жовтуватий; звичайно призначений для внутрішньом'язового введення.*

**Ідентифікація діючої речовини.** Реакції ідентифікації аналогічні наведеним вище реакціям ідентифікації субстанції артеметеру (для ін'єкційного розчину – реакції 1, 2, 4).

**Випробування на чистоту**

*Супутні домішки, визначають методом ВЕРХ або ТШХ. Умови випробування аналогічні наведеним вище умовам проведення зазначених методів при аналізі субстанції артеметеру.*

*Випробування на розчинення: для таблеток та капсул.*

*Визначення загального об'єму, бактеріальних ендотоксинів та візуальне визначення твердих частинок: для парентерального препарату.*

**Кількісне визначення.** Методи аналогічні описаним для кількісного визначення субстанції артеметеру.

**Зберігання.** У герметично закупореному контейнері. Для ін'єкційного розчину - у герметично закупореному контейнері, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Має високу гематошизотропну активність по відношенню до всіх видів плазмодіїв, включаючи тих, що проявляють резистентність до інших протималарійних препаратів.

За результатами клінічних досліджень ефективність лікування малярії артеметером становить 96 % в порівнянні з 64 % для хініну.

Для лікування малярії ін'єкції артеметеру призначають дорослим один раз на добу: в 1-й день в дозі 4 мг на кг маси тіла, далі протягом 6 днів по 2 мг/кг. Для пацієнтів з великою масою тіла рекомендується збільшити дозу в перший день до 320 мг. Дітям призначають в перший день 3,2 мг на кг маси тіла, в наступні дні - 1,6 мг/кг.

Доцільніше призначати препарат в комбінації з мефлохіном в наступних дозах (АКТ, див. *Артемізинін*): протягом трьох днів ін'єкції артеметеру 3,2мг/кг один раз на добу або у таблетках чи капсулах 4 мг/кг на добу за 1-2 прийоми. Мефлохін у такому разі призначають в дозі 15 мг/кг одноразово на 2-й день або в дозі 25 мг/кг в два прийоми у 2-й та 3-й дні лікування.

Крім того, лабораторні експерименти підтвердили широкий спектр дії артемтеру проти різних трематод, включаючи *Clonorchis sinensis*, *Fasciola hepatica* та *Opisthorchis viverrini*. Також виявлено, що артемтер помітно зменшує розвиток гліоми головного мозку та пухлини підшлункової залози.

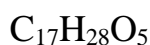
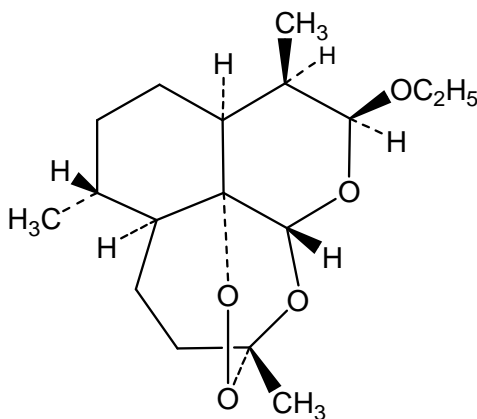
**Побічні ефекти.** При лікуванні терапевтичними дозами побічні ефекти не спостерігаються. Іноді зустрічаються брадикардія, порушення функції вестибулярного та слухового апарату, зниження числа ретикулоцитів та зростання активності трансаміназ. Після прийому препарату у великих дозах можливі спастичний біль у животі, диспепсичні явища (блювота, нудота, діарея).

**Протипоказання.** Вагітність, проте артемтер можна використовувати у випадку ускладненої малярії у вагітних. *Не застосовується для профілактики малярії.*

**Взаємодія з іншими протималярійними препаратами.** Протималярійний ефект артемтеру зростає при поєднанні з мефлохіном, препаратами солей хініну, галофантрином, доксицикліном, піриметаміном/сульфадоксином.

## Артемотил Artemotilum

*Синоніми:* Артеетер, Artemotil, Arteether,  $\beta$ -arteether.



*Mr* 312,4

(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-Декагідро-10-етоксі-3,6,9-триметил-3,12-епоксі-12H-пірано[4,3-j]-1,2-бензодіоксепін (МФ)

**Одержання.** Артемотил є напівсинтетичним похідним артемізиніну.

**Опис.** Білий або майже білий кристалічний порошок.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, помірно розчинний у дихлорометані, етанолі (~750 г/л) та метанолі, розчинний у арахісовій олії та кунжутній олії.

### Ідентифікація

Фармакопейні реакції (МФ)

1.) *ІЧ-спектроскопія;* ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ артемотилу;

2.) *метод ТШХ*; нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш рівних об'ємів петролейного ефіру та ефіру. Проявник – ванілін/концентрована сульфатна кислота. Хроматограму розглядають при денному світлі;

3.) до розчину субстанції у безводному етанолі додають калій йодид; реакційну суміш нагрівають на водяній бані; спостерігається жовте забарвлення;

4.) декілька крапель попередньо приготовленого розчину субстанції у безводному етанолі переносять на порцелянову (фарфорову) пластинку та додають краплину суміші ванілін/концентрована сульфатна кислота; спостерігається рожеве забарвлення;

5.) *УФ-спектроскопія*.

### **Випробування на чистоту (МФ)**

*Температура плавлення* 81-84 °С.

*Оптичне обертання*,  $[\alpha]_D^{20}$  у перерахунку на висушену речовину від +155° до +157°. Для проведення випробування використовують розчин 20 мг/мл субстанції у безводному етанолі.

*Сульфатна зола*, не повинна перевищувати 1,0 мг/г.

*Втрата в масі при висушуванні* наважки субстанції над фосфор(V) оксидом за зниженого тиску (не більше 2,67 кПа або 20 мм рт.ст.) не повинна перевищувати 5,0 мг/г.

*Супутні домішки*, визначають методом *ВЕРХ* або *ТШХ* (умови випробування див. Ідентифікацію, п. 2). Для проведення визначення *методом ВЕРХ* використовують колонку з нержавіючої сталі (25 см х 4 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш 62 об'ємів ацетонітрилу та 38 об'ємів води. Проявник – УФ-світло (216 нм).

### **Кількісне визначення**

#### **Фармакопейні методи (МФ)**

1. *Метод ВЕРХ*. Для проведення визначення використовують колонку з нержавіючої сталі (25 см х 4 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш 62 об'ємів ацетонітрилу та 38 об'ємів води. Проявник – УФ-світло (216 нм).

$C_{17}H_{28}O_5$  в субстанції повинно бути не менше 97,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

#### 2. *УФ-спектрофотометрія*.

Для парентеральних препаратів артемотилу додатково проводять визначення їх загального об'єму та візуальне визначення твердих частинок.

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

## Artemotili injectio, Artemotil injection

МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs

Концентрація артемотилу в препараті для дітей – 50 мг/мл; для дорослих – 75 мг/мл та 150 мг/мл. Розчин для ін'єкцій артемотилу призначений для внутрішньом'язового введення.

**Опис.** Прозорий, безкольоровий або дещо жовтуватий масляний розчин.

**Ідентифікація діючої речовини.** Реакції ідентифікації аналогічні наведеним вище реакціям ідентифікації (п. 1, 2, 4) для субстанції артемотилу.

**Випробування на чистоту**

*Супутні домішки*, визначають методом ВЕРХ або ТЛХ; умови випробування аналогічні наведеним вище умовам проведення зазначених методів при аналізі субстанції артемотилу.

*Визначення загального об'єму для парентерального препарату.*

*Визначення бактеріальних ендотоксинів.*

*Візуальне визначення твердих частинок.*

**Кількісне визначення.** Методом аналогічним описаному для кількісного визначення субстанції артемотилу.

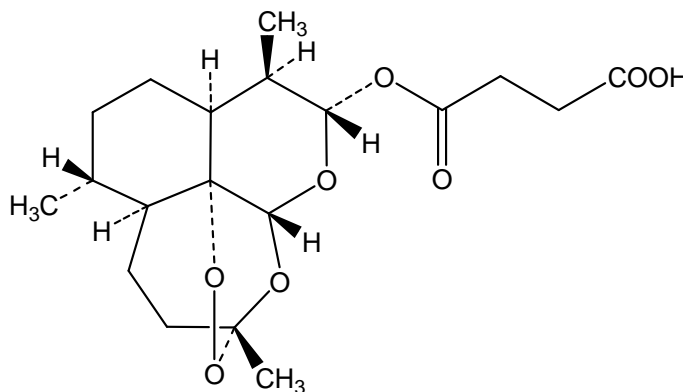
**Зберігання.** В захищеному від світла місці.

**Застосування.** Артемотил (артеетер) призначають для лікування неускладненої тропічної малярії в дозі 150 мг внутрішньом'язово дорослим один раз на добу протягом 3 днів, а дітям – в дозі 3 мг/кг маси тіла також протягом 3 днів. Як і всі похідні артемізиніну, артемотил не використовують для профілактики малярії (див. *Артемізинін*).

**Взаємодія з іншими протималярійними препаратами.** Протималярійний ефект артемотилу зростає при поєднанні з мефлохіном, препаратами солей хініну, галофантрином, доксицикліном, піриметаміном/сульфадоксином.

### Артесунат Artesunatum

*Синоніми:* Artesunate, Арсумакс



$C_{19}H_{28}O_8$

$Mr$  384,4

(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-Декагідро-3,6,9-триметил-3,12-епоксі-12*H*-пірано[4,3-*j*]-1,2-бензодіоксепін-10-ол гідрогенсукцинат (МФ)



**Одержання.** Є напівсинтетичним похідним артемізиніну.

**Опис.** Білий дрібнодисперсний кристалічний порошок.

**Розчинність.** Дуже мало розчинний у воді, розчинний у дихлорометані, легко розчинний в етанолі (~750 г/л) та ацетоні.

### **Ідентифікація**

#### **Фармакопейні реакції (МФ)**

1.) *ІЧ-спектроскопія.* ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ артесунату;

2.) *метод ТШХ.* Нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш 70 об'ємів етанолу, 30 об'ємів толуену і 1,5 об'ємів розчину амоніаку (~260 г/л). Проявник: анісовий альдегід/метанол. Після обробки проявником хроматограму витримують 5 хв за 120 °С та розглядають при денному світлі;

3.) *гідроксамова реакція:* 0,1 г субстанції артесунату розчиняють в 40 мл безводного етанолу, струшують та фільтрують. Половину фільтрату залишають для виконання наступної реакції (п. 4), а до іншої половини додають розчини гідроксиламіну гідрохлориду та натрій гідроксиду (~80 г/л). Реакційну суміш нагрівають до кипіння на водяній бані, охолоджують, додають розчин кислоти хлористоводневої (~70 г/л) та розчин ферум (III) хлориду (50 г/л); спостерігається червоно-фіолетове забарвлення;

4.) випаровують на водяній бані залишену для виконання реакції половину фільтрату (п. 3) до об'єму 5 мл. Декілька крапель цього розчину переносять на порцелянову (фарфорову) пластинку та додають краплину суміші ванілін/концентрована сульфатна кислота; спостерігається червонувато-коричнєве забарвлення;

5.) *УФ-спектроскопія.*

#### **Випробування на чистоту (МФ)**

*Оптичне обертання,*  $[\alpha]_D^{20}$  у перерахунку на висушену речовину від +4,5° до +6,5°. Для випробування використовують розчин 10 мг/мл субстанції у дихлорометані.

*Визначення важких металів,* не більше 20 мкг/г.

*Сульфатна зола,* не повинна перевищувати 1,0 мг/г.

*Вода,* напівмікрометод (метод Карла Фішера); вміст води не повинен перевищувати 5 мг/г.

*pH* водної суспензії (10 мг/г) – 3,5-4,5.

*Супутні домішки, метод ВЕРХ* (умови проведення див. розділ «Кількісне визначення», п. 1).

У випадку використання субстанції артесунату для виготовлення парентеральних препаратів проводять *визначення бактеріальних ендотоксинів.*

У випадку використання субстанції артесунату для виготовлення парентеральних препаратів без наступної процедури стерилізації проводять *визначення стерильності субстанції.*

## Кількісне визначення

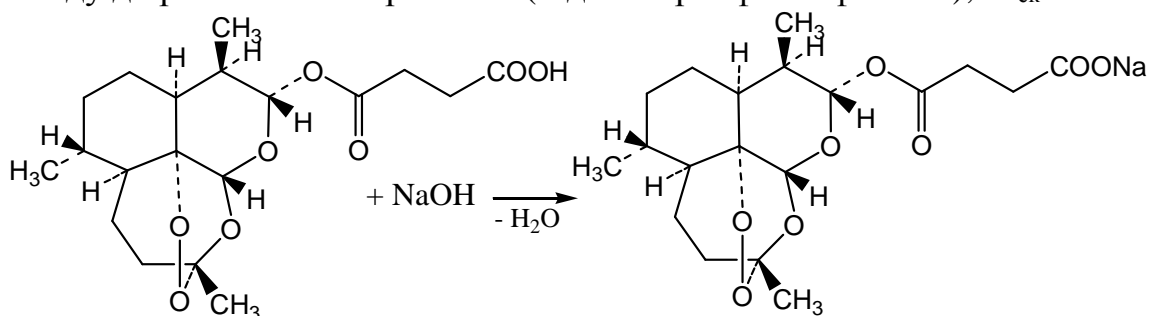
### Фармакопейні методи (МФ)

1. *Метод ВЕРХ*. Для проведення визначення використовують колонку з нержавіючої сталі (10 см х 4,6 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш 44 об'ємів ацетонітрилу та 56 об'ємів буферного розчину з рН 3,0. Проявник – УФ-світло (216 нм).

Для приготування буферного розчину з рН 3,0 розчиняють 1,36 г калій дигідрогенфосфату в 900 мл води, додають розчин фосфатної кислоти (~1440 г/л) до рН 3,0 та доводять водою до об'єму 1000 мл.

$C_{19}H_{28}O_8$  в субстанції повинно бути не менше 96,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

2. *Кислотно-основне титрування*; точну наважку субстанції розчиняють у нейтралізованому за фенолфталеїном спирті і титрують 0,05М р-ном натрій гідроксиду до рожевого забарвлення (індикатор – фенолфталеїн);  $M_{ек} = M.м.$



1 мл розчину натрій гідроксиду (0,05 М) відповідає 19,22 мг  $C_{19}H_{28}O_8$ .

$C_{19}H_{28}O_8$  в субстанції повинно бути не менше 98,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

### 3. *УФ-спектрофотометрія*.

**Зберігання.** У щільно закритому контейнері; стерильну субстанцію необхідно зберігати у герметично закритому контейнері. В захищеному від світла місці.

## Artesunati compressi,

## Artesunate tablets

МФ (IP), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs

Таблетки по 50 мг артесунату.

**Ідентифікація діючої речовини.** Реакції ідентифікації аналогічні наведеним вище реакціям ідентифікації субстанції артесунату.

### **Випробування на чистоту**

*Супутні домішки, метод ВЕРХ*; умови випробування аналогічні наведеним вище умовам проведення зазначеного методу при аналізі субстанції артесунату.

*Випробування на розчинення таблеток.*

**Кількісне визначення.** Методи аналогічні описаним для кількісного визначення субстанції артесунату.

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері.

**Застосування.** Лікування малярії. Випускають артесунат в таблетках по 50 або 200 мг, в ампулах по 60 мг/мл, в ректальних капсулах по 100 мг.

У випадку монотерапії курс лікування малярії - 7 днів. Артесунат призначають в 2 прийоми в добовій дозі 4мг/кг в перший день лікування, в наступні дні - 2 мг/кг маси тіла. Препарат вводять перорально, внутрішньом'язово або ректально. Артесунат при внутрішньовенному застосуванні діє краще за хінін та менш токсичний, тому є препаратом вибору при лікуванні важкої тропічної малярії.

Ефективність препарату зростає у випадку комбінованої терапії з меффлохіном: артесунат 4 мг/кг маси тіла 2 рази на день протягом 3 днів, меффлохін в дозі 15 мг/кг одноразово на 2-й день або в дозі 25 мг/кг в два прийоми на 2-й та 3-й день.

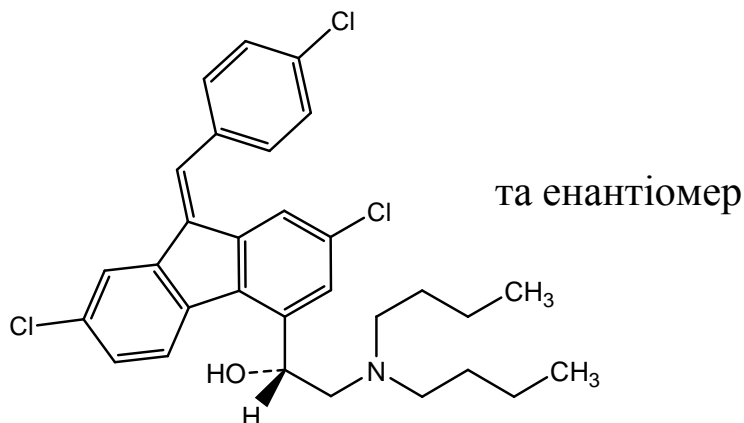
Артесунат (4 мг/кг 2 рази на день протягом 3 днів) можна застосовувати разом з фансидаром для лікування тропічної малярії, резистентної до хлорохіну.

**Протипоказання.** Перший триместр вагітності. *Не застосовується для профілактики малярії.*

**Взаємодія з іншими протималярійними препаратами.** Протималярійний ефект артесунату зростає при поєднанні з меффлохіном, препаратами солей хініну, галофантрином, доксицикліном, піриметаміном/сульфадоксином.

## Люмефантрин Lumefantrinum

*Синоніми:* Бенфлуметол, Benflumetol, Lumefantrine

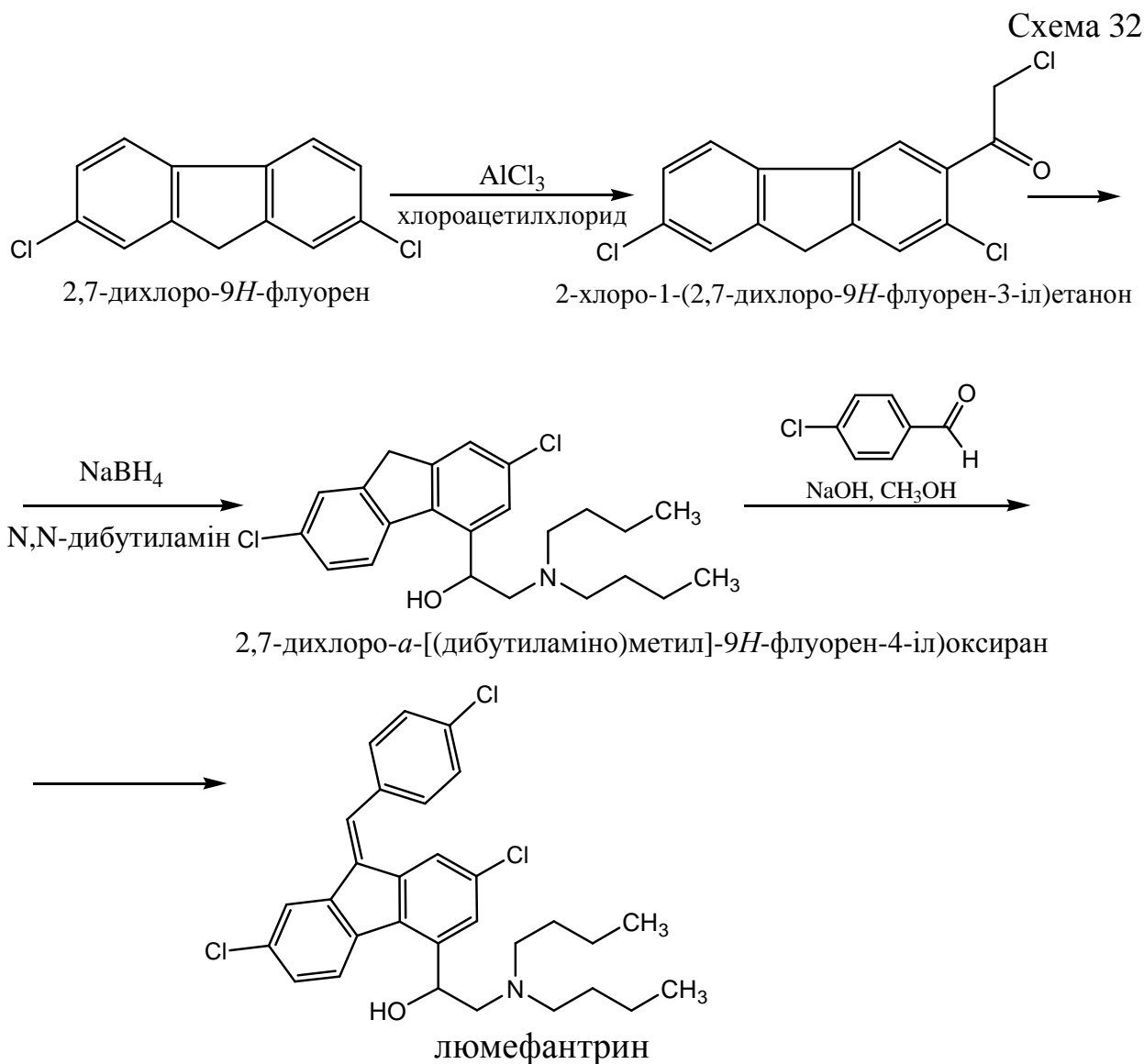


$C_{30}H_{32}Cl_3NO$

*Mr* 528,9

(1*RS*)-2-(Дибутиламіно)-1-{(9*Z*)-2,7-дихлоро-9-[(4-хлорофеніл)-метиліден]-9*H*-флуорен-4-іл}етанол (*МФ*)

**Одержання:** один з можливих методів одержання люмефантрину наведено на схемі 32.



**Опис.** Жовтий кристалічний порошок.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, розчинний у дихлорометані, мало розчинний у метанолі.

**Температура плавлення** 128-132 °С.

### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції (МФ)

1.) ТШХ, нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш петролейного ефіру, етилацетату та льодяної оцтової кислоти в об'ємному співвідношенні (40:6:10), відповідно. Проявники: УФ-світло (254 нм) або пари йоду (у цьому випадку хроматограму розглядають при денному світлі);

2.) *питомий показник поглинання*  $A_{\frac{1\%}{1\text{см}}}$  приготовленого за ФС розчину субстанції у метанолі в максимумі 302 нм має бути від 314 до 348;

3.) ІЧ-спектроскопія. ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ люмефантрину;

### Нефармакопейні (неофіційні) реакції

4.) УФ-спектроскопія;

5.) проба Бейльштейна;

6.) переведення ковалентно зв'язаного атома Хлору в хлорид-іон мінералізацією речовини та подальша ідентифікація хлорид-іону за реакцією з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти;

7.) реакції із загальноалкалоїдними реактивами: пікриною кислотою, реактивами Вагнера, Майєра, Драгендорфа (Додаток 16).

### **Випробування на чистоту (МФ)**

*Визначення важких металів*, не більше 10 мкг/г.

*Сульфатна зола*, не повинна перевищувати 1,0 мг/г.

*Втрата в масі при висушуванні* наважки субстанції за температури 105°C протягом 3 годин не повинна перевищувати 5,0 мг/г.

*Супутні домішки*, метод ВЕРХ або ТШХ:

1.) для проведення визначення *методом ВЕРХ* використовують колонку з нержавіючої сталі (12,5см x 4,0мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Проявник – УФ-світло (265 нм). Рухома фаза – одна з трьох сумішей:

А – іон-парний реагент, вода, ацетонітрил, пропан-1-ол в об'ємному співвідношенні (200:500:250:50), відповідно;

В – іон-парний реагент, вода, ацетонітрил, пропан-1-ол в об'ємному співвідношенні (200:100:650:50), відповідно;

С – вода, ацетонітрил, пропан-1-ол в об'ємному співвідношенні (100:100:400), відповідно.

Іон-парний реагент готують за схемою: розчиняють 5,65 г натрій гексансульфонату та 2,75 г натрій дигідрогенфосфату у приблизно 900 мл води. Доводять до рН 2,3 розчином кислоти фосфатної (~105 г/л), після чого доводять водою до об'єму 1000 мл та фільтрують.

2.) *метод ТШХ*. Нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш петролейного ефіру, етилацетату та льодяної оцтової кислоти в об'ємному співвідношенні (40:6:10), відповідно. Проявник – УФ-світло (254 нм).

### **Кількісне визначення**

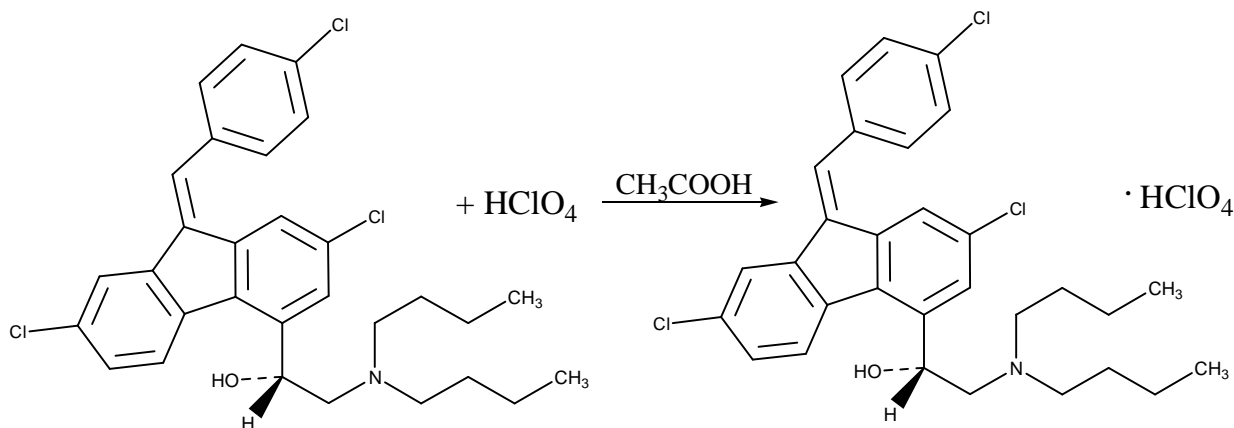
#### Фармакопейні методи (МФ)

1. *Кислотнo-основне титрування в неводному середовищі*.

Розчинник – льодяна оцтова кислота, титрант – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти, КТТ фіксують потенціометрично;  $M_{ек} = M.м.$

$C_{30}H_{32}Cl_3NO$  в субстанції повинно бути не менше 98,5 % і не більше 101,0 % у перерахунку на висушену речовину.

Рівняння реакції взаємодії субстанції люмефантрину з титрантом див. схему 33.



## 2. УФ-спектрофотометрія.

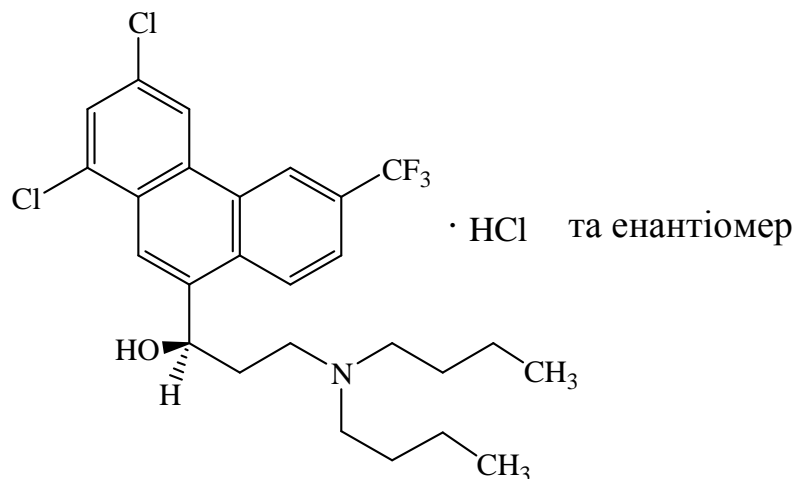
**Зберігання.** У добре закупореному контейнері.

**Застосування.** Разом з артемизиніном входить до складу комбінованого препарату коартем (ріамет). Застосовується для лікування неважких форм малярії, викликані *P. falciparum*, включаючи штами, що мають резистентність до інших протималярійних препаратів.

**Протипоказання.** Перший тримістр вагітності, лікування дітей з масою тіла менше 5 кг.

## Галофантрину гідрохлорид Halofantrini hydrochloridum

**Синоніми:** Галфан, Халфан, Halfan, Halofantrine hydrochloride, Halofantrine

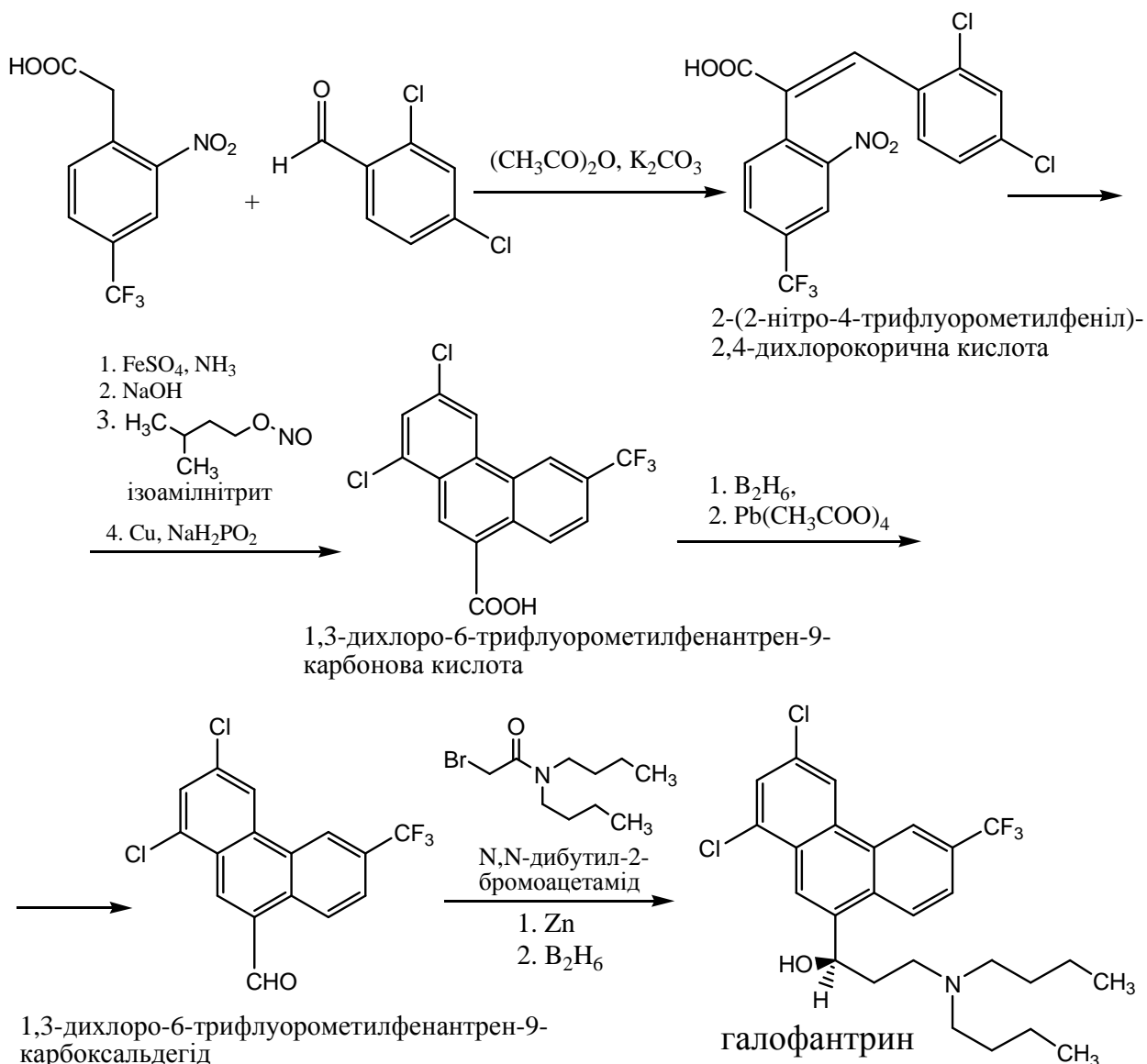


$C_{26}H_{31}Cl_3F_3NO$

*Mr* 536,9

(1*RS*)-3-(Дибутиламіно)-1-[1,3-дихлоро-6-(трифлуорометил)фенантрен-9-іл]-пропан-1-ол гідрохлорид (*EP*, *BP*)

**Одержання.** Один з можливих методів одержання галофантрину наведено на схемі 34.



Оснoву галофантрину переводять у відповідну сіль за допомогою розведеної хлористоводневої кислоти.

**Опис.** Білий або майже білий порошок.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, легко розчинний у метанолі, помірно розчинний у спирті.

**Має поліморфізм.**

### Ідентифікація

Фармакопейні реакції (EP, BP)

1.) *ІЧ-спектроскопія.* ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ галофантрину гідрохлориду;

2.) *реакція на хлорид-іони* з калій дихроматом та кислотою сульфатною концентрованою; в результаті реакції утворюється летка речовина - хлористий хроміл, що виявляється за допомогою імпрегнованого розчином дифенілкарбазиду фільтрувального паперу. Папір тримають над пробіркою з реа-

кційною сумішшю (він не повинен контактувати з калій дихроматом); спостерігається забарвлення паперу у фіолетово-червоний колір (див. стор. 101);

Нефармакопейні (неофіційні) реакції

3.) УФ-спектроскопія;

4.) виявлення флуорид-іонів після мінералізації субстанції за реакціями:

- з сумішшю розчинів натрій алізаринсульфонату та цирконій нітрату;

- з розчином кальцій хлориду;

- з розчином ферум(III) тіоціанату;

5.) знебарвлення бромної води та утворення осаду бромпохідного галофантрину;

6.) реакції із загальноалкалоїдними реактивами: пікриною кислотою, реактивами Вагнера, Майєра, Драгендорфа (Додаток 16).

**Випробування на чистоту (EP, BP)**

*Оптичне обертання*, від  $-0,10^\circ$  до  $+0,10^\circ$ . Для проведення випробування 1,00 г субстанції розчиняють у спирті та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл.

*Абсорбція*: максимум 0,085 за 450 нм. Для проведення випробування 0,200 г субстанції розчиняють в метанолі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10,0 мл.

*Супутні домішки*, метод РХ (умови випробування див. «Кількісне визначення»).

*Визначення важких металів*: не більше 20 ppm.

*Втрата в масі при висушуванні* 1,000 г субстанції за температури  $105^\circ\text{C}$  протягом 4 годин не повинна перевищувати 0,5 %.

*Сульфатна зола*, не повинна перевищувати 0,1 % на 1,0 г субстанції.

**Кількісне визначення**

Фармакопейні методи (EP, BP)

1. *Метод РХ*. Для проведення випробування використовують колонку з нержавіючої сталі (0,30 м x 3,9 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем. Рухома фаза – суміш 250 мл розчину натрій гідроксиду (2,0 г/л), доведеного кислотою перхлоратною до рН 2,5, та 750 мл ацетонітрилу. Проявник – УФ-світло (260 нм).

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}$  в субстанції повинно бути не менше 97,5 % і не більше 102,0 % у перерахунку на висушену речовину.

Нефармакопейні (неофіційні) методи

2. *Кислотнo-основне титрування в неводному середовищі*. Розчинник – безводна оцтова кислота, допоміжний реактив - розчин гідраргірум(II) ацетату, титрант – 0,1 М розчин перхлоратної кислоти, КТТ фіксують потенціометрично або за допомогою індикатора кристалічного фіолетового;  $M_{\text{ек}} = M.м.$

3. *УФ-спектрофотометрія*.

*Зберігання*. У контейнері, що захищає від дії світла.

**Застосування**. Має високу гематошизонтоцидну активність. Застосовується для лікування малярії, викликаної *P. vivax* та *P. falciparum*, в тому чи-



слі у випадку резистентних до хлорохіну і фансидару форм. Випускають галофантрину гідрохлорид в таблетках по 250 мг та у формі сиропу (30 мл) для лікування дітей.

Достатньо швидко, але обмежено всмоктується в ШКТ (особливо у хворих на малярію). Максимальна концентрація препарату в плазмі крові відмічається через 3-5 годин після прийому. На відміну від багатьох інших протималярійних препаратів, не накопичується в еритроцитах. Близько 20-30% введеної дози біотрансформується в печінці з утворенням активного метаболіту - *N*-дезбутилгалофантрину. Для галофантрину  $T_{1/2} = 1-2$  доби, а для його основного метаболіту *N*-дезбутилгалофантрину - 6-10 діб. Екскретується препарат та його метаболіти переважно з фекаліями.

Галофантрин (халфан) близький за хімічною будовою до мефлохіну (ларіаму), але відрізняється від нього фармакокінетикою, токсичністю і протималярійною активністю. У стандартних дозах галофантрин краще переноситься пацієнтами ніж мефлохін.

Стандартна доза галофантрину для дорослих та дітей з вагою більше 40кг – по 500 мг тричі через кожні 6 годин протягом однієї доби. Для дітей з вагою менше 40кг – по 8 мг/кг тричі через кожні 6 годин протягом однієї доби. Тривалість лікування – 1 день. У неімунізованих пацієнтів лікування повторюють через тиждень. Лікування необхідно проводити під контролем ЕКГ, оскільки препарат токсично діє на провідну систему серця.

Деякі експерти рекомендують обов'язкове зняття ЕКГ до призначення галофантрину (для виявлення синдрому вродженого подовження інтервалу QT та інших порушень провідності серця). Терапія галофантрином повинна проводитися при моніторингу ЕКГ при лікуванні пацієнтів, які раніше отримували мефлохін, хінін, хінідин або мають кардіальну патологію в анамнезі.

При прийомі з їжею (особливо з жирною) біодоступність галофантрину значно зростає, тому для уникнення передозування і розвитку внаслідок цього кардіотоксичних ефектів препарат слід приймати не пізніше ніж за годину до або не раніше ніж через 2 години після їжі.

**Побічні ефекти.** Біль у животі, нудота, блювота, діарея, більш рідко - запор. Можливі алергічні реакції: свербіння, висип та ін.

На фоні прийому галофантрину у дітей і дорослих відмічається уповільнення провідності серця, що супроводжується подовженням інтервалів PQ і QT, проте АВ-блокада і аритмії розвиваються, судячи з усього, тільки у хворих, які мають порушення провідності серця.

Галофантрин здатний викликати важку гемолітичну анемію, яку нерідко приймають за гемоглобінурію, спричинену малярією, але цей побічний ефект спостерігається в першу чергу у дорослих на фоні повторного курсу препарату.

Також можуть виникнути побічні ефекти з боку ЦНС: загальна слабкість, головний біль, судоми.

Інші побічні реакції: артралгії, біль в грудях, кашель, гіпотензія, прискорене сечовипускання, набряк легенів.

**Протипоказання.** Не рекомендується для профілактики малярії у зв'язку з можливим розвитком важких побічних реакцій, пов'язаних з порушеннями серцевого ритму.

Протипоказаний при вагітності. Відмічена ембріотоксична дія у тварин. Адекватних досліджень безпечності прийому галофантрину у людей не проводили.

Дані про проникнення галофантрину в грудне молоко відсутні. При призначенні жінкам в період лактації необхідно порівнювати можливу користь і ризик.

Не застосовується для лікування дітей з вагою менше 11 кг та у віці до одного року.

Препарат не слід призначати хворим з порушеннями провідної системи серця та не можна одночасно приймати з препаратами, що подовжують сегмент QT, через те, що галофантрин викликає дозозалежне подовження інтервалів PQ і QT, чим збільшує ризик АВ-блокади 1-го ступеню. Лікування галофантрином необхідно проводити під контролем ЕКГ.

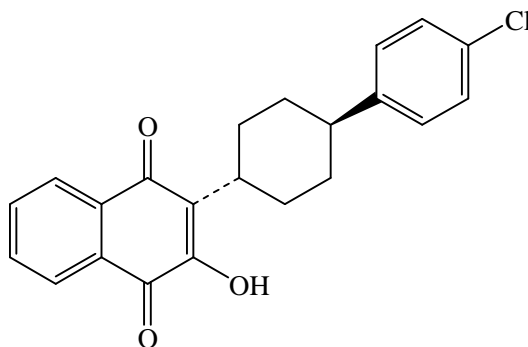
Враховуючи можливу наявність супутніх захворювань у людей похилого віку галофантрин слід застосовувати з обережністю під строгим контролем.

Повідомлялося про летальні результати унаслідок порушень серцевого ритму серед пацієнтів з важкою малярією, викликаною полірезистентними штамми *P. falciparum*, при тривалому лікуванні високими дозами галофантрину. Посилення токсичності галофантрину можливо при прийомі препарату з жирною їжею, превентивному або одночасному прийомі препаратів, що впливають на внутрішньосерцеву провідність, а також при недостатності харчування.

**Взаємодія з іншими протималярійними препаратами.** При одночасному застосуванні з хініном або мефлохіном значно збільшується ризик кардіотоксичності, тому такі поєднання не допускаються. Галофантрин можна застосовувати не раніше ніж через 3 тижні після попереднього прийому мефлохіну.

### Атовахон Atovaquonum

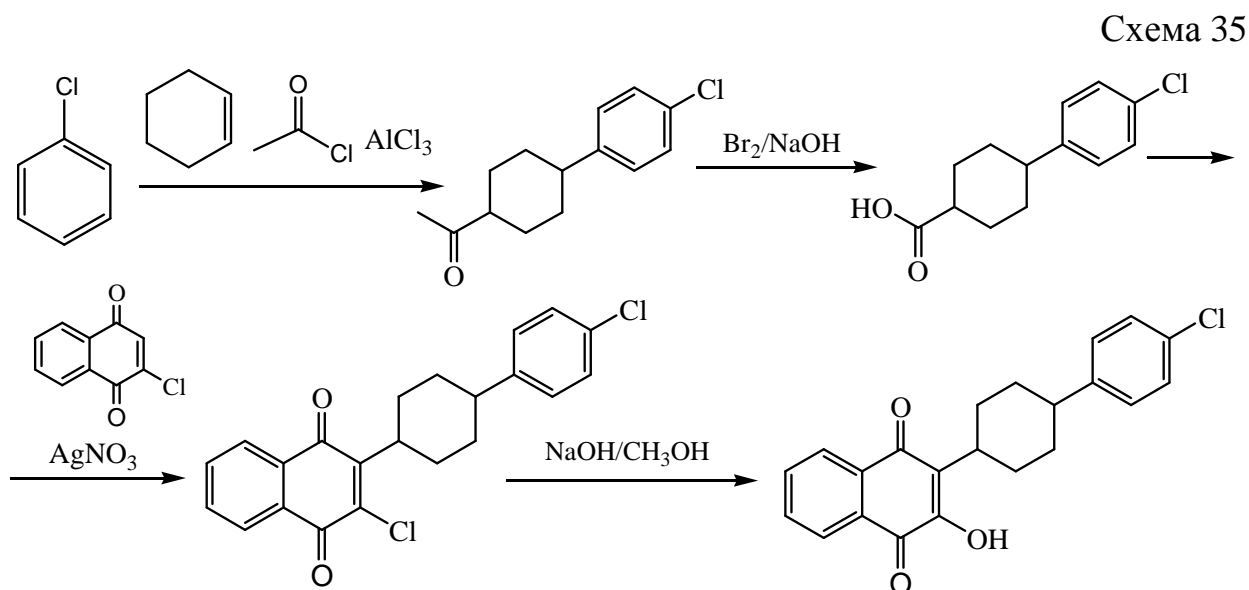
**Синоніми:** Атовакон, Веллвон, Мепрон, Atavaquone, Atovaquone, Mepron, Wellvone



Mr 366,84

*транс*-2-[4-(4-Хлорофеніл)циклогексил]-3-гідроксі-1,4-нафталендіон (USP)  
2-[*транс*-4-(*p*-Хлорофеніл)циклогексил]-3-гідроксі-1,4-нафтохінон (USP)

**Одержання.** Один з можливих методів одержання атовахону наведено на схемі 35.



**Опис.** Жовтий кристалічний порошок.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, розчинний у дихлорометані, мало розчинний у метанолі.

### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції (USP)

1.) *ІЧ-спектроскопія.* ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ атовахону;

2.) *метод РХ* (умови хроматографування див. «Кількісне визначення»). Результат оцінюють порівнянням часу утримання основних піків при дослідженні випробовуваного та стандартного розчинів;

#### Нефармакопейні (неофіціальні) реакції

3.) *УФ-спектроскопія;*

4.) проба Бейльштейна;

5.) переведення ковалентно зв'язаного атома Хлору в хлорид-іон мінералізацією речовини та подальша ідентифікація хлорид-іону за реакціями:

- з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти;

- з калій дихроматом, кислотою сульфатною концентрованою та фільтрувальним папером, просиченим розчином дифенілкарбазиду;

б.) знебарвлення бромної води і утворення осаду бромпохідного атовахону.

#### **Випробування на чистоту (USP)**

*Вода*, напівмікрометод (метод Карла Фішера); вміст води не повинен перевищувати 1,0 %.

*Визначення важких металів*, не більше 10 мкг/г.

*Сульфатна зола* не повинна перевищувати 0,1 %.

*Вміст залишкових органічних розчинників*, метод ГХ:

- стандартний розчин: у мірну колбу на 100,0 мл відмірюють 1,0 мл метанолу та 1,0 мл льодяної оцтової кислоти, доводять до об'єму диметилформамідом та перемішують. 5,0 мл приготовленого розчину переносять у другу

мірну колбу на 100,0 мл, доводять до об'єму диметилформамідом та перемішують;

- випробовуваний розчин: у мірну колбу на 2,0 мл переносять 100 мг атовахону (точна наважка), розчиняють у диметилформаміді, доводять до об'єму диметилформамідом та перемішують;

- для проведення випробування використовують газовий хроматограф, обладнаний полум'яно-іонізаційним детектором та колонкою (2,8м x 4,0мм), що містить рідку фазу G16 (поліетиленгліколь із середньою молекулярною масою 15000) на S2 (сополімер стирен-дивінілбензен). Газ-носій – азот зі швидкістю потоку 42,5 мл/хв. Температура колонки 180 °С, температура детектора 250 °С. Після виконання випробування масовий відсоток метанолу та оцтової кислоти в наважці атовахону розраховують за формулою:

$$0,1 \cdot \left( \frac{G}{W} \right) \cdot \left( \frac{r}{r_s} \right),$$

де:

G – 0,79 - питома вага метанолу або 1,05 - питома вага льодяної оцтової кислоти;

W – наважка атовахону (в мг) для приготування випробовуваного р-ну;

r – площа піка метанолу або льодяної оцтової кислоти, за необхідності, одержані при досліджуванні випробовуваного розчину;

r<sub>s</sub> – площа піка метанолу або льодяної оцтової кислоти, за необхідності, одержані при досліджуванні стандартного розчину.

Вміст метанолу або льодяної оцтової кислоти не повинен перевищувати 0,2 %.

*Супутні домішки, метод РХ*, що одночасно дозволяє провести кількісне визначення атовахону (умови хроматографування див. «Кількісне визначення»). Формула розрахунку відсоткового вмісту супутніх домішок атовахону:

$$100 \cdot \left( \frac{r_1}{r_2} \right),$$

де:

r<sub>1</sub> – індивідуальний пік домішки;

r<sub>2</sub> – сума всіх піків на хроматограмі, включаючи пік атовахону.

Максимально допустимий відсотковий вміст кожної індивідуальної домішки зазначено у ФС. Сумарний вміст всіх супутніх домішок не повинен перевищувати 1,5 %.

### **Кількісне визначення**

#### **Фармакопейні методи (USP)**

1. *Метод РХ*. Для проведення випробування використовують колонку (25см x 4,6мм), наповнену L1 (октадецилсиланом (ODS або C18), хімічно щепленим на пористі частинки силікагелю або кераміки, діаметром 3-10мкм); УФ-детектор (220 нм); швидкість потоку 3 мл/хв. Рухома фаза – суміш ацетонітрилу, води, метанолу та фосфорної кислоти (525:300:175:5). Для приготування випробовуваного та стандартного розчинів атовахону використову-

ють розчинник – суміш ацетонітрилу та води (80:20). Вміст  $C_{22}H_{19}ClO_3$  (в мг) в наважці атовахону визначають за формулою:

$$100 \cdot C \cdot \left( \frac{r}{r_s} \right),$$

де:

$C$  – концентрація (в мг/мл) ФСЗ атовахону в стандартному розчині;

$r$  та  $r_s$  – площі піків атовахону, одержаних з досліджуванним та стандартним розчинами відповідно.

$C_{22}H_{19}ClO_3$  в субстанції повинно бути не менше 97,5% і не більше 101,5% у перерахунку на безводну та вільну від органічного розчинника основу.

2. УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері, що захищає від дії світла.

<b>Atovaquone Oral Suspension</b>
USP, USP Monographs

**Ідентифікація діючої речовини**

1.) УФ-спектроскопія;

2.) метод *PX* (умови хроматографування див. розділ «Кількісне визначення»). Результат оцінюють порівнянням часу утримання основних піків при дослідженні випробовуваного та стандартного розчинів.

**Випробування на чистоту**

*pH* суспензії – 3,5-7,0;

*Седиментація (час відстоювання):* суспензію добре збовтують, переносять 50 мл у мірний циліндр зі скляною пробкою та залишають на 16 годин. Об'єм прозорої рідини в циліндрі не повинен перевищувати 1 мл.

*Супутні домішки, метод PX* (умови хроматографування див. розділ «Кількісне визначення»). Порядок розрахунку та максимально допустимий відсотковий вміст кожної індивідуальної домішки зазначено у ФС. Сумарний вміст всіх супутніх домішок не повинен перевищувати 2,0 %.

**Кількісне визначення.** *Метод PX.* Для випробування використовують колонку (12,5 см x 4,6 мм), наповнену L1 (октадецилсиланом (ODS або C18), хімічно щепленим на пористі частинки силікагелю або кераміки, діаметром 3-10 мкм); УФ-детектор (220 нм); швидкість потоку 3 мл/хв. Рухома фаза – суміш ацетонітрилу, води, метанолу та фосфорної кислоти (480:360:160:5). Вміст  $C_{22}H_{19}ClO_3$  (в мг) в кожному мл суспензії визначають за формулою:

$$\frac{25,000}{3} \cdot \left( \frac{C}{V} \right) \cdot \left( \frac{r}{r_s} \right),$$

де:

$C$  – концентрація (в мг/мл) ФСЗ атовахону в стандартному розчині;

$V$  – об'єм суспензії в мл, взятої для проведення випробування;

$r$  та  $r_s$  – площі піків атовахону, одержані з випробовуванним та стандартним розчинами відповідно.

**Зберігання.** У добре закупореному контейнері, що захищає від дії світла.

**Застосування.** Протипротозойний засіб для внутрішнього застосування. Механізм антипротозойної дії заснований на селективному пригніченні мітохондріального електронного транспорту. Призначений для профілактики та лікування малярії, а також пневмонії, що викликана *Pneumocystis carinii*.

Фармакокінетичні показники: біодоступність при пероральному застосуванні - 23-47 %, зв'язування з білками - 99,9 %,  $T_{1/2}$  = 2-3 доби.

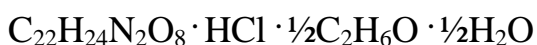
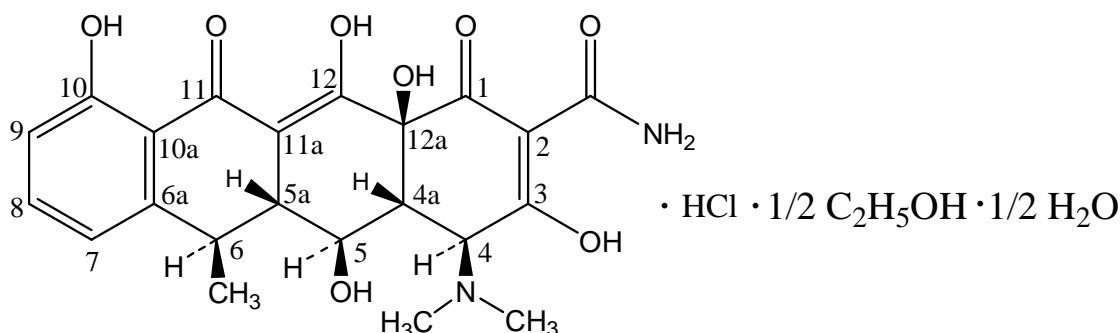
Для профілактики і лікування малярії атовахон застосовується разом з прогуанілом у вигляді комбінованого лікарського засобу «маларон» (див. розділ «Комбіновані протималярійні препарати»). Одним з механізмів дії цього препарату є блокування синтезу нуклеїнових кислот збудника малярії.

**Побічні ефекти.** Зазвичай атовахон добре переноситься. Можливі висип, нудота, блювота, діарея, головний біль, лихоманка.

У зв'язку з обмеженим досвідом застосування препарату в період вагітності, він відноситься до препаратів резерву, який слід застосовувати за обмеженими показаннями.

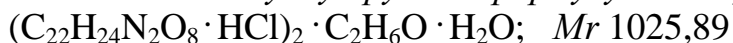
## Доксицикліну хіклат **Doxycyclini hyclas**

**Синоніми:** Doxycycline hyclate, Doryx, Vibramycin, Вібраміцин, Доксицикліну гідрохлорид



*Mr* 512,9

*USP* надає наступну бруто-формулу доксицикліну хіклату:

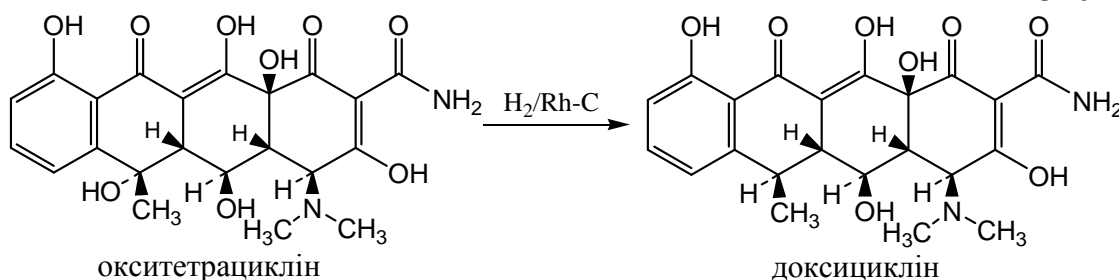


(4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-(диметиламіно)-3,5,10,12,12*a*-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагідротетрацен-2-карбоксамід гідрохлорид геміетанол гемігідрат (*МФ*, *ЕР*, *ВР*, *ДФУ*)

[4*S*-(4*a*,4*a* $\alpha$ ,5*a*,5*a* $\alpha$ ,6*a*,12*a* $\alpha$ )]-4-(диметиламіно)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-октагідро-3,5,10,12,12*a*-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-2-нафтацен-карбоксамід гідрохлорид геміетанол гемігідрат (*МФ*)

**Одержання.** Доксицикліну хіклат є напівсинтетичним тетрацикліном. Його можна одержати з іншого напівсинтетичного тетрацикліну - метацикліну або природного окситетрацикліну, який добувають шляхом ферментації культур *Streptomyces rimosus*, *Streptomyces aureofaciens*.

На схемі 36 показано перетворення окситетрацикліну на доксициклін (6-дезоксидоксициклін) в результаті дезоксилювання в положенні 6 [21].



**Опис.** Жовтий кристалічний порошок. Гігроскопічний.

**Розчинність.** Легко розчинний у воді, метанолі; помірно розчинний у 96% етанолі; практично нерозчинний в ефірі. Розчиняється в розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

### Ідентифікація

#### Фармакопейні реакції

1.) *Метод ТШХ (ДФУ).* Нерухома фаза – силікагель. Попередньо пластинку рівномірно обприскують розчином 100 г/л натрій едетату, рН якого доводять концентрованим розчином натрій гідроксиду до 9,0 (близько 10 мл розчину на пластинку розміром 100 мм x 200 мм). Пластинку сушать у горизонтальному положенні протягом не менше 1 години. Перед використанням пластинку сушать за температури 110 °С протягом 1 години.

Рухома фаза: суміш розчинників вода - метанол - метиленхлорид (6:35:59). Проявник – УФ-світло (365 нм).

*Випробовуваний розчин.* 5 мг субстанції розчиняють у метанолі і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

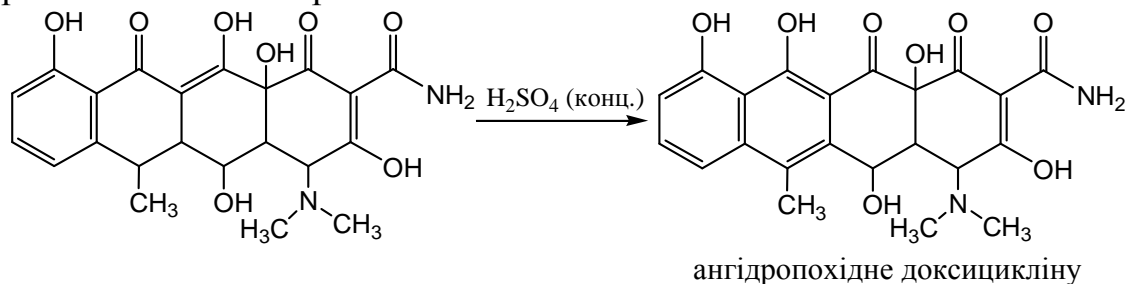
*Розчин порівняння (а).* 5 мг ФСЗ доксицикліну хіклату розчиняють у метанолі і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (б).* 5 мг ФСЗ доксицикліну хіклату і 5 мг ФСЗ тетрацикліну гідрохлориду розчиняють у метанолі і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

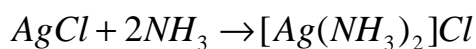
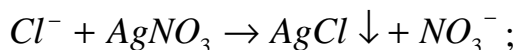
На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за розміром і забарвленням. Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (б) виявляються дві чітко розділені плями.

2.) *Метод ВЕРХ (МФ), метод РХ (ЕР, ВР):* умови проведення див. «Кількісне визначення». Час утримування основного піка на хроматограмі випробовуваного розчину та відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) мають бути однакові.

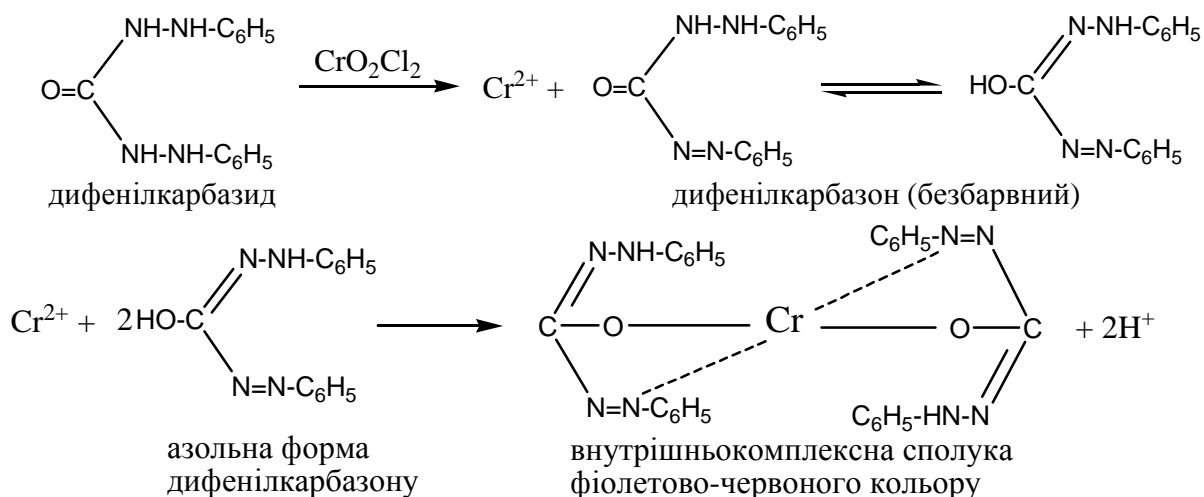
3.) реакція з кислотою сульфатною концентрованою (МФ, ЕР, ДФУ, ВР); утворюється жовте забарвлення:



4.) реакція на хлорид-іони з розчином аргентум нітрату в присутності розведеної нітратної кислоти (*EP, ДФУ, ВР*); утворюється білий сирнистий осад аргентум хлориду, розчинний в концентрованому розчині амоніаку:



5.) реакція на хлорид-іони з калій дихроматом та кислотою сульфатною концентрованою (*МФ*); в результаті реакції утворюється летка речовина - хлористий хроміл, який виявляється за допомогою імпрегнованого розчином дифенілкарбазиду фільтрувального паперу. Папір тримають над пробіркою з реакційною сумішшю (він не повинен контактувати з калій дихроматом); спостерігається забарвлення паперу у фіолетово-червоний колір.



6.) реакція з розчином ферум (III) хлориду (*МФ*); утворюється темне червоно-коричневе забарвлення.

7.) *ІЧ-спектроскопія (USP)*. ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати ІЧ-спектру ФСЗ доксицикліну хіклату;

8.) *УФ-спектроскопія*. УФ-спектр поглинання субстанції має відповідати УФ-спектру ФСЗ доксицикліну хіклату.

### Випробування на чистоту

*pH* розчину субстанції з концентрацією 10 мг/мл має бути 2,0-3,0.

*Сульфатна зола*: не більше 0,4 %. Визначення проводять з 1,0 г субстанції.

*Питоме оптичне обертання*: від  $-105^\circ$  до  $-120^\circ$ , у перерахунку на безводну, вільну від етанолу речовину. Субстанцію (0,250 г) розчиняють у суміші 1 М розчин кислоти хлористоводневої - метанол (1:99) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25,0 мл. Вимірювання проводять не пізніше ніж через 5 хв після приготування розчину.

*Оптична густина*. 25,0 мг субстанції розчиняють у суміші 1 М розчин кислоти хлористоводневої - метанол (1:99) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 25,0 мл. 1,0 мл одержаного розчину доводять



тією самою сумішшю розчинників до об'єму 100,0 мл. Питомий показник поглинання одержаного розчину в максимумі за довжини хвилі 349 нм повинен бути від 300 до 335, у перерахунку на безводну, вільну від етанолу речовину. Вимірювання проводять не пізніше ніж через 1 годину після приготування розчину.

*Світлопоглинальні домішки.* 0,10 г субстанції розчиняють у суміші 1 М розчин кислоти хлористоводневої - метанол (1:99) і доводять об'єм розчину тією самою сумішшю розчинників до 10,0 мл. Оптична густина одержаного розчину, виміряна за довжини хвилі 490 нм, має бути не більше 0,07, у перерахунку на безводну, вільну від етанолу речовину. Вимірювання проводять не пізніше ніж через 1 годину після приготування розчину.

*Супровідні домішки.* Визначення проводять *методом РХ* (умови дослідження див. «Кількісне визначення»). Хроматографують випробовуваний розчин і розчин порівняння (*e*). На хроматограмі випробовуваного розчину площа піка метацикліну або б-епідоксцикліну не має перевищувати площу відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (*e*) (2%); площа будь-якого піка, розташованого між піками розчинника і метацикліну, і площа піка, розташованого на «хвості» основного піка, не має перевищувати 0,25 площі піка б-епідоксцикліну на хроматограмі розчину порівняння (*e*) (0,5 %).

*Етанол:* від 4,3 % (м/м) до 6,0 % (м/м). Визначення проводять *методом ГХ*, використовуючи пропанол як внутрішній стандарт.

Розчин внутрішнього стандарту: 0,50 мл пропанолу доводять водою до об'єму 1000,0 мл.

Випробовуваний розчин (*a*): 0,10 г субстанції розчиняють у воді і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10,0 мл.

Випробовуваний розчин (*b*): 0,10 г субстанції розчиняють у розчині внутрішнього стандарту і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10,0 мл.

Розчин порівняння: 0,50 мл етанолу доводять розчином внутрішнього стандарту до об'єму 100,0 мл. 1,0 мл одержаного розчину доводять розчином внутрішнього стандарту до об'єму 10,0 мл.

Хроматографування проводять на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором за таких умов:

- колонка розміром 1,5 м x 4 мм, заповнена сополімером етилвінілбензен-дивінілбензену із розміром частинок від 150 мкм до 180 мкм;
- газ носій - азот для хроматографії;
- температура колонки 135 °С,
- температура блока вводу проб і детектора 150 °С.

Поперемінно хроматографують обрані об'єми випробовуваних розчинів і розчину порівняння. Вміст етанолу обчислюють, використовуючи значення густини за температури 20 °С, що дорівнює 0,790 г/мл.

*Важкі метали:* не більше 0,005 % (50 ppm).

*Вода:* від 1,4 % до 2,8 %. Визначення проводять напівмікрометодом.

*Стерильність.* Якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури стерилізації, вона має витримувати випробування на стерильність.

*Бактеріальні ендотоксини.* Менше 1,14 МО/мг, якщо субстанція призначена для виробництва лікарських засобів для парентерального застосування без подальшої процедури видалення бактеріальних ендотоксинів.

### **Кількісне визначення**

#### **Фармакопейні методи**

1. *Метод РХ* (ДФУ, ЕР, ВР, USP), *метод ВЕРХ* (МФ).

*Випробовуваний розчин.* 20,0 мг субстанції розчиняють у 0,01 М розчині кислоти хлористоводневої та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25,0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 20,0 мг ФСЗ доксицикліну хіклату розчиняють у 0,01 М розчині кислоти хлористоводневої та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25,0 мл.

*Розчин порівняння (b).* 20,0 мг ФСЗ 6-епідоксицикліну гідрохлориду розчиняють у 0,01 М розчині кислоти хлористоводневої та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25,0 мл.

*Розчин порівняння (с).* 20,0 мг ФСЗ метацикліну гідрохлориду розчиняють у 0,01 М розчині кислоти хлористоводневої та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25,0 мл.

*Розчин порівняння (d).* Змішують 4,0 мл розчину порівняння (а), 1,5 мл розчину порівняння (b), 1,0 мл розчину порівняння (с) і доводять об'єм розчину 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої до 25,0 мл.

*Розчин порівняння (e).* Змішують 2,0 мл розчину порівняння (b) і 2,0 мл розчину порівняння (с) та доводять об'єм розчину 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої до 100,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка розміром 0,25 м x 4,6 мм, заповнена сополімером стиролдивінілбензену із розміром частинок від 8 мкм до 10 мкм;

- температура колонки 60 °С;

- рухома фаза: 60,0 г 2-метил-2-пропанолу поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють у 200 мл води, додають 400 мл буферного розчину рН 8,0; 50 мл розчину 10 г/л тетрабутиламонію гідросульфату, рН якого попередньо доводять до 8,0 розчином натрій гідроксиду розведеним, і 10 мл розчину 40 г/л натрій едетату, рН якого попередньо доводять до 8,0 розчином натрій гідроксиду розведеним. Одержаний розчин доводять водою до об'єму 1000 мл;

- швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв;

- детектування за довжини хвилі 254 нм.

Субстанція має містити не менше 88,0 % і не більше 94,0 % доксицикліну ( $C_{22}H_{24}N_2O_8$ ), у перерахунку на безводну, вільну від етанолу речовину.

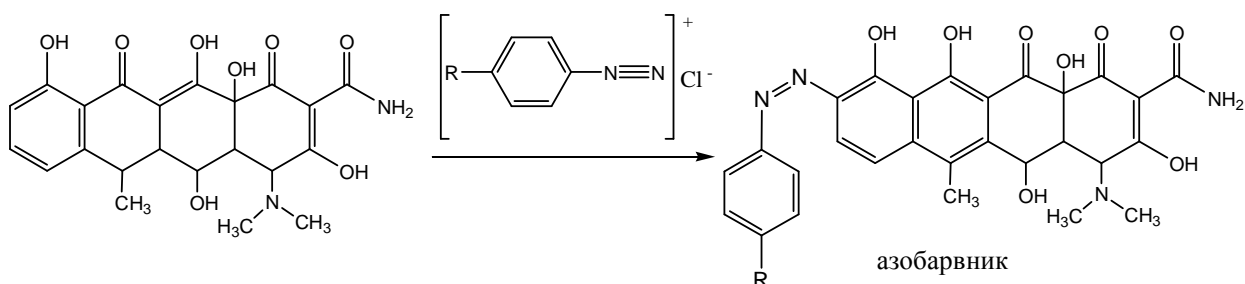
### Нефармакопейні (неофіціальні) методи

2. *Біологічний метод* дифузії в агар з тест-культурою *Bacillus subtilis*. При цьому 1 мкг хімічно чистої субстанції відповідає специфічній активності, що дорівнює 1 ОД. Тобто 1,0 г речовини відповідає 1 000 000 ОД.

3. *УФ-спектрофотометрія*.

4. *Флуориметрія*.

5. *Фотоколориметрія* після проведення кольорової реакції, наприклад, з розчином ферум (III) хлориду або утворення азобарвника з розчинами солей діазонію:



**Зберігання.** У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці за кімнатної температури. Якщо субстанція стерильна, її зберігають у стерильному повітронепроникному контейнері з контролем першого розкриття.

Навіть у захищеному від світла місці, але у вологій атмосфері, субстанція схильна до розкладання, яке прискорюється за підвищеної температури.

**Маркування.** У необхідних випадках зазначають:

- субстанція стерильна;
- субстанція вільна від бактеріальних ендотоксинів.

<b>Doxycyclini compressi, Doxycycline tablets</b>
МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Doxycyclini capsulae, Doxycycline capsules</b>
МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Doxycycline Capsules</b>
BP, Volume III, Specific Monographs: Monographs D
<b>Doxycycline Hyclate Tablets</b>
USP, USP Monographs
<b>Doxycycline Hyclate Capsules</b>
USP, USP Monographs
<b>Doxycycline Hyclate Delayed-Release Capsules</b>
USP, USP Monographs

**Ідентифікація діючої речовини.** Реакції ідентифікації аналогічні наведеним вище реакціям ідентифікації субстанції доксицикліну хіклату за МФ, ВР, USP.

Крім того, МФ і ВР рекомендують *метод ТШХ*. За МФ нерухома фаза – силікагель; рухома фаза: суміш етилацетату - льодяної оцтової кислоти - метанолу - розчину амоніаку (12:12:8:2). Проявник – УФ-світло (254 нм).

За ВР нерухома фаза – силікагель; рухома фаза: суміш розчинників – вода - метанол - дихлорометан (6:35:59). Проявник – УФ-світло (365 нм).

#### **Випробування на чистоту**

*Супутні домішки*, визначають *методом ВЕРХ* або *ТШХ*. Умови випробування аналогічні наведеним вище умовам проведення зазначених методів при аналізі субстанції доксицикліну хіклату.

*Світлопоглинальні домішки (ВР)*. Вміст 5 капсул розчиняють у суміші 1М розчин кислоти хлористоводневої - метанол (1:99) для одержання розчину з вмістом безводного доксицикліну 1% (*м/о*) та фільтрують. Оптична густина одержаного фільтрату, виміряна за довжини хвилі 490 нм, повинна бути не більше 0,20 у перерахунку на висушений вміст капсул.

*Втрата в масі при висушуванні (ВР, USP)*: у випадку капсул - не більше 8,5%; у випадку таблеток і капсул з уповільненим вивільненням діючої речовини («Delayed-Release Capsules») - не більше 5,0%. Для проведення дослідження 1г вмісту капсул висушують за температури 105 °С протягом 2 годин.

*Випробування на розчинення.*

**Кількісне визначення.** Методи аналогічні описаним для кількісного визначення субстанції доксицикліну хіклату.

**Зберігання.** У повітронепроникному контейнері, у захищеному від світла місці за кімнатної температури.

#### **Застосування**

*Фармакологічна дія.* Доксициклін є напівсинтетичним тетрацикліновим бактеріостатичним антибіотиком широкого спектру дії. За ступенем антибактеріальної активності він у 10 разів перевищує природні тетрацикліни. Найбільш чутливі до нього *Haemophilus influenzae* і внутрішньоклітинні патогени. Не діє на більшість штамів протей, синьогнійну паличку, гриби. Менше, ніж інші тетрацикліни, пригнічує мікрофлору кишечника, відрізняється від них більш повним всмоктуванням та більшою тривалістю дії.

Як антибіотик широкого спектру дії, застосовується для лікування багатьох інфекційно-запальних захворювань, викликаних чутливими до нього мікроорганізмами.

*Фармакокінетичні властивості.* Приймання їжі суттєво не впливає на ступінь абсорбції доксицикліну. Він швидко всмоктується з ШКТ пропорційно прийнятій дозі. Зв'язується з білками крові на 93 %, добре проникає в органи і тканини, погано проникає в спинномозкову рідину.

Виводиться з каловими масами (20-60 %); 40 % прийнятої дози виділяється нирками за 72 години (з них 20-50 % - в незміненому стані), при важкій хронічній нирковій недостатності – тільки 1-5 %.

При повторних введеннях препарату може виникати його кумуляція. Накопичується в ретикуло-ендотеліальній системі і кістковій тканині. У кістках і зубах утворює нерозчинні комплекси з катіонами кальцію.

**Застосування для профілактики малярії.** Доксициклін рекомендують застосовувати для профілактики малярії, викликаної *P. falciparum*, у випадку резистентних до хлорохіну штамів плазмодія (*CRPF*), а також резистентних до мефлохіну, при короткострокових мандрівках (менше 4 місяців) у небезпечні на малярію території. На малярійний плазмодій препарат впливає гістошизонтоцидно.

Профілактику малярії доксицикліном необхідно починати за 1-2 дні до виїзду у вогнище, продовжувати щоденний прийом протягом всього перебування у вогнищі та протягом 4 тижнів після повернення з нього.

Дози для дорослих: 100 мг доксицикліну 1 раз на добу.

Дози для дітей старше 8 років (дітям у віці до 8 років приймати препарат не можна): 2 мг/кг маси тіла 1 раз на добу (до 100 мг 1 раз на добу).

Таблетки можна ковтати цілими, ділити на частини або розжовувати, та у будь-якому разі слід запивати стаканом води. Капсули ковтати цілими, запиваючи великою кількістю рідини (води). У разі пропуску чергового прийому доксицикліну в призначений час необхідно прийняти щонайшвидше пропущену дозу. *Не можна приймати подвійну дозу!*

**Побічні ефекти.** Нудота, рвота, анорексія, біль у животі, запори або діарея, дисфагія, глосит, рідко - езофагіт, гастрит, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, ентероколіт (за рахунок проліферації резистентних штамів стафілококів). Гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинофілія. Транзиторне підвищення вмісту в крові трансаміназ печінки, лужної фосфатази, білірубіну. Алергічні реакції: шкірні висипання, свербіння, гіперемія шкіри, ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні реакції, лікарський червоний вовчак. Кандидоз (вагініт, глосит, стоматит, проктит), кишковий дисбактеріоз.

Фотосенсибілізація, стійка зміна кольору зубної емалі.

У дорослих пацієнтів може спостерігатися підвищення внутрішньочерепного тиску, що супроводжується головним болем, нудотою, блювотою, порушенням зору внаслідок набряку сосочка зорового нерва.

У разі появи важких побічних симптомів, застосування препарату необхідно негайно припинити.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до тетрациклінів, порфірія, важка печінкова недостатність, лейкопенія, системний червоний вовчак, вагітність, період лактації.

Доксициклін, як і всі тетрацикліни, утворює нерозчинні комплекси з  $\text{Ca}^{2+}$  в кістковому скелеті, емалі і дентині зубів, що призводить до довготривалої зміни кольору зубів, пошкоджує зубну емаль, уповільнює подовжнє зростання кісток скелета. У зв'язку з цим доксициклін *не можна приймати дітям у віці до 8 років* (період формування скелета, зубів).

У разі появи важких побічних симптомів, застосування препарату необхідно негайно припинити.

**Особливості застосування.** Для запобігання місцевоподразнювальної дії (езофагіт, гастрит, ульceraція ШКТ) рекомендується приймати доксициклін вдень з великою кількістю рідини, їжею.

У зв'язку з можливим розвитком фотосенсибілізації необхідне обмеження інсоляції в період приймання препарату і протягом 4-5 днів після цього.

Всі тетрацикліни (у тому числі і доксициклін) утворюють стійкі комплекси з катіонами кальцію в кістковій тканині. У зв'язку з цим прийом доксицикліну в період розвитку зубів може стати причиною довготривалого забарвлення зубів в жовто-сіро-коричневий колір, а також гіпоплазії емалі.

При тривалому застосуванні необхідний періодичний контроль печінки, органів кровотворення. З обережністю застосовують доксициклін при порушеннях функції печінки (ризик гепатотоксичної дії).

**Взаємодія з іншими препаратами.** Препарати, що містять йони металів (антациди, препарати, що містять йони алюмінію, магнію, кальцію, феруму), утворюють з доксицикліном неактивні хелати, у зв'язку з чим необхідно уникати їх одночасного призначення.

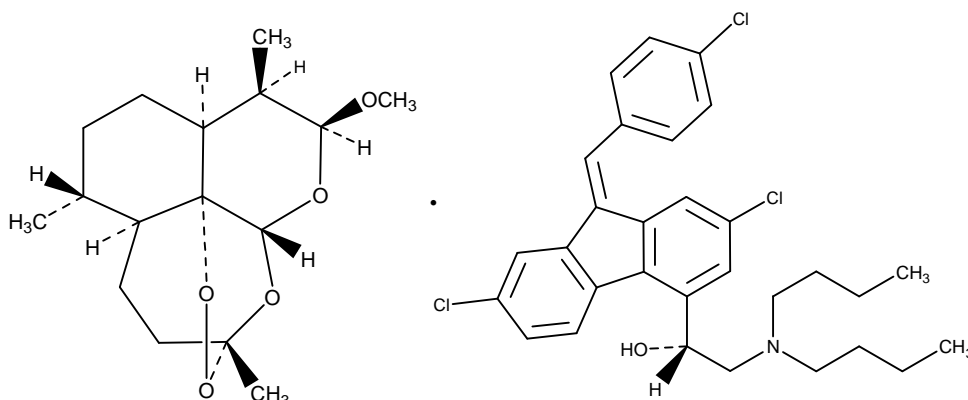
Одночасне застосування із стимуляторами мікросомального окиснення (барбітуратами, карбамазепіном, фенітоїном тощо) прискорює метаболізм доксицикліну у зв'язку з індукцією мікросомальних ферментів печінки. В результаті концентрація доксицикліну в плазмі крові знижується, що може бути причиною зменшення його антибактеріальної дії.

Необхідно уникати комбінації з пеніцилінами, цефалоспоринами, які мають бактерицидні властивості і є антагоністами бактеріостатичних антибіотиків (в тому числі доксицикліну). Абсорбцію доксицикліну знижують антациди, що містять алюміній, магній, кальцій; їжа, що містить кальцій (молоко, сир); препарати Феруму, натрій гідрокарбонат, магнійвмісні послаблюючі засоби, колестирамін і колестипол, тому їх застосування повинно бути розділене з доксицикліном інтервалом в 3 години! У зв'язку з пригніченням кишкової мікрофлори доксициклін знижує протромбіновий індекс, що вимагає корекції дози непрямих антикоагулянтів. Прийом доксицикліну знижує надійність контрацепції і підвищує частоту проривних кровотеч на фоні прийому естрогеновмісних пероральних контрацептивів. Одночасне застосування ретинолу сприяє підвищенню внутрішньочерепного тиску.

## РОЗДІЛ IV. КОМБІНОВАНІ ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ПРЕПАРАТИ

<b>Artemetheri et lumefantrini compressi, Artemether and lumefantrine tablets</b>
МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Artemetheri et lumefantrini solutionum peroralum, Artemether and lumefantrine oral suspension</b>
МФ (ІР), Monographs: Dosage forms: Specific Monographs
<b>Торгові назви:</b> Coartem (Riamet, Riamed) Коартем (Ріамет, Ріамед)

### Artemether/Lumefantrine



Таблетки по 0,02г (20 мг) артеметеру та 0,12г (120 мг) люмефантрину.

Суспензія для орального застосування: 1 мл приготовленої суспензії містить 3 мг артеметеру та 18 мг люмефантрину.

#### Ідентифікація діючої речовини

1.) метод ТШХ. Нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш 40 об'ємів петролейного ефіру, 10 об'ємів етилацетату та 5 об'ємів льодяної оцтової кислоти. Проявник для ідентифікації люмефантрину – УФ-світло (254 нм). Проявник для ідентифікації артеметеру – концентрована сульфатна кислота/метанол, хроматограму витримують 10 хв за температури 140 °С та розглядають при денному світлі;

2.) метод ВЕРХ. Для проведення визначення використовують колонку з нержавіючої сталі (15 см x 3,9 мм), наповнену октадецилсиліл-силікагелем.

Рухома фаза – одна з двох сумішей:

А – іон-парний реагент та ацетонітрил в об'ємному співвідношенні (700:300), відповідно;

В – іон-парний реагент та ацетонітрил в об'ємному співвідношенні (300:700), відповідно;

Іон-парний реагент готують за схемою: розчиняють 5,65 г натрій гексансульфонату та 2,75 г натрій дигідрогенфосфату у приблизно 900 мл води. До-

водять до рН 2,3 розчином кислоти фосфатної (~105 г/л), після чого доводять водою до об'єму 1000 мл та фільтрують.

Швидкість потоку – 1,3 мл/хв.

Проявник – УФ-світло (210 нм для перших 28 хв, після чого необхідно переключити на 380 нм).

#### **Випробування на чистоту**

*Супутні домішки артемтеру* визначають методом ТШХ. Нерухома фаза – силікагель; рухома фаза – суміш 40 об'ємів петролейного ефіру, 10 об'ємів етилацетату та 5 об'ємів льодяної оцтової кислоти. Проявник: ванілін/концентрована сульфатна кислота, хроматограму витримують 10 хв за температури 140 °С та розглядають при денному світлі.

*Випробування на розчинення таблеток.*

#### **Кількісне визначення**

*Метод ВЕРХ.* Умови визначення див. «Ідентифікацію», п. 2.

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

**Застосування.** Артемтер та люмефантрин проявляють шизонтоцидну дію. Коартем (ріамет) застосовується для лікування неускладненої тропічної малярії у дорослих і дітей незалежно від стійкості плазмодія до інших хіміопрепаратів. Рекомендується для лікування неімунних осіб, що приїжджають в ендемічну зону, але *не застосовується для хіміопрофілактики.*

Дорослим призначають 4 таблетки відразу на прийом, потім по 4 таблетки через 8, 24 і 48 годин з моменту першої дози (на курс лікування - 16 таблеток). Неімунним хворим або в зоні множинної лікарської стійкості рекомендується інтенсивний курс - по 8 таблеток на день (4 вранці і 4 ввечері), протягом 3 днів (на курс - 24 таблетки).

Коартем є достатньо безпечним і високоефективним лікарським засобом для лікування малярії у дітей. Доза коартему для лікування дитини залежить від маси її тіла:

- від 5 до 15 кг: по 2 таблетки на день (1 вранці і 1 ввечері), протягом 3 днів;
- від 15 до 25 кг: по 4 таблетки на день (2 вранці і 2 ввечері), протягом 3 днів;
- від 25 до 35 кг: по 6 таблеток на день (3 вранці і 3 ввечері), протягом 3 днів;
- більше 35 кг: по 8 таблеток на день (4 вранці і 4 ввечері), протягом 3 днів.

Також на дозу коартему впливає вік дитини:

- до 3 років: 2 таблетки на день (1 вранці і 1 ввечері), протягом 3 днів;
- від 3 до 5 років: по 4 таблетки на день (2 вранці і 2 ввечері), протягом 3 днів.

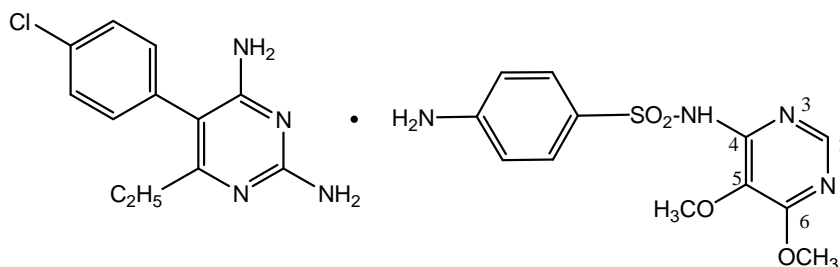
Вагітність не є протипоказанням для призначення коартему, хоча ризик для плоду можливий. Доза коартему для вагітних така, як і стандартна доза для дорослих: по 8 таблеток на день (4 вранці і 4 ввечері), протягом 3 днів (на курс лікування - 24 таблетки).

Коартем слід приймати з продуктами, що містять жир, наприклад, його можна запивати молоком. Препарат швидко виводиться з організму, що може призводити до виникнення рецидивів.



## Фансидар Fansidar

### Sulfadoxine/Pyrimethamine



#### Діючі речовини:

- піриметамін (хлоридин, Pyrimethamine, Chloridinum);
- сульфадоксин (Sulfadoxine, Fansil, Фаназил; *N'*-(5,6-диметокси-4-піримідил)сульфаніламід).

#### Форма випуску:

- *таблетки*, що містять по 0,025 г (25 мг) піриметаміну та 0,5 г (500 мг) сульфадоксину;

- *розчин* для внутрішньом'язового введення в ампулах по 2,5 мл. В 1 ампулі міститься 0,025 г (25 мг) піриметаміну та 0,5 г (500 мг) сульфадоксину.

**Застосування.** Фансидар (піриметамін/сульфадоксин) застосовують з 1960-х років головним чином при стійких до хлорохіну формах малярії, викликаній *P. falciparum* (збудником тропічної малярії), зазвичай у поєднанні з хініном.

Ефективність комбінації (піриметамін+сульфадоксин) як кров'яного шизонтоциду обумовлена потенціюванням дії піриметаміну сульфадоксином завдяки подвійному блокуючому впливу на метаболізм фолієвої кислоти малярійного паразита: піриметамін пригнічує дигідрофолатредуктазу, а сульфадоксин інгібує дигідроптероатсинтетазу.  $T_{1/2}$  фансидару - 7 діб, що дозволяє застосовувати його в регіонах з високим рівнем передачі малярії.

Для лікування малярії призначають дорослим глибоко в м'язи по 7,5 мл або всередину по 3 таблетки на один прийом. Дітям до 4 років - 1-1,5 мл або ½ таблетки; 4-6 років - 2,5 мл або 1 таблетку; 7-9 років - 3,5 мл або 1½ таблетки; 10-14 років - 5 мл або 2 таблетки. Таблетки приймають після їжі, не розжовуючи і запиваючи великою кількістю води.

У випадку ускладненої малярії рекомендують приймати одноразово фансидар на третій день прийому хініну. Послідовна терапія хініном і фансидаром ефективно запобігає рецидивам, що часто трапляються при монотерапії хініном.

При тропічній малярії вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово по 2,5 мл розчину фансидару, зазвичай протягом 3 днів (до зникнення паразитемії).

У 1980-х рр. фансидар використовувався щотижнево як засіб профілактики малярії, викликаній *CRPF* (хлорохінрезистентними штамми *P.falciparum*). Проте через неприпустиме зростання числа важких і навіть фатальних алергічних реакцій при такому режимі прийому фансидар не реко-

мендується для рутинної профілактики малярії. У ряді країн фансидар не рекомендують для лікування і профілактики малярії (США, Великобританія (з 2008 р.)).

Зараз профілактика малярії фансидаром проводиться тільки при виконанні наступних пунктів:

- тільки в регіонах, ендемічних за *P. falciparum*, які чутливі до фансидару;
- у разі протипоказань або відсутності інших протималярійних препаратів;
- при дуже короткострокових візитах в епідовогнища.

У випадку призначення фансидару для профілактики малярії, лікар зобов'язаний отримати інформацію щодо переносимості пацієнтом сульфаніламідів, вказати на необхідність негайної відміни препарату при появі шкірних реакцій (алергічні реакції на сульфа-компонент фансидару).

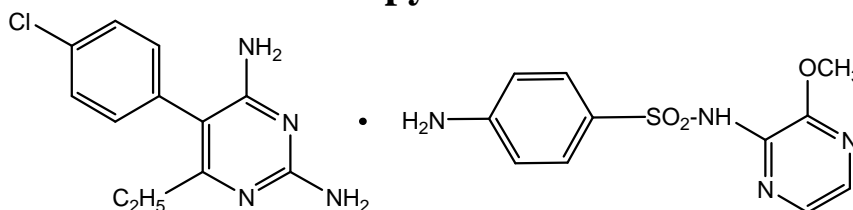
Для профілактики малярії призначають дорослим по 1½ таблетки на один прийом 1 раз на два тижні (у випадку маси тіла до 45 кг) або 1 раз на тиждень (у випадку маси тіла більше 45 кг). Дітям до 2 років - ½ таблетки; 2-10 років - 1 таблетку; 10-14 років – 1½ таблетки на один прийом 1 раз на два тижні. Першу профілактичну дозу фансидару необхідно прийняти за 1 тиждень до прибуття в ендемічний регіон (місцевість, в якій тривалий час реєструються випадки захворювання на малярію), продовжувати прийом препарату у зазначених дозах протягом всього терміну перебування та в перші 4–6 тижнів після виїзду з ендемічного регіону.

**Протипоказання.** При наявності гіперчутливості до сульфа-компоненту, при захворюваннях печінки та нирок, в перший триместр вагітності, дітям в перші 2 місяці життя (через можливий розвиток жовтяниці).

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб. За температури не вище 35°C.

## Метакельфін Metakelfin

### Sulfalene/pyrimethamine



#### Діючі речовини:

- піриметамін (хлоридин, Pyrimethamine, Chloridinum);
- сульфаметопіразин (сульфален, Sulfalene; 2-(*n*-амінобензенсульфамідо)-3-метоксипіразин).

#### Форма випуску:

- *таблетки*, що містять по 0,025 г (25 мг) піриметаміну та 0,5 г (500 мг) сульфаметопіразину.

- *суспензія* для дітей молодшого віку (до 9 років). В 1 мл (20 крапель) суспензії міститься 0,01 г (10 мг) хлоридину та 0,2 г (200 мг) сульфалену.

**Застосування.** Застосовують метакельфін для лікування та профілактики малярії у відповідності до показань та протипоказань для хлоридину.

Призначають дорослим по 2 (якщо маса тіла 50-70 кг) або 3 таблетки (якщо маса тіла більше 70 кг) на один прийом. Дітям від 5 до 14 років - по ½–1–2 таблетки (залежно від віку дитини і маси тіла).

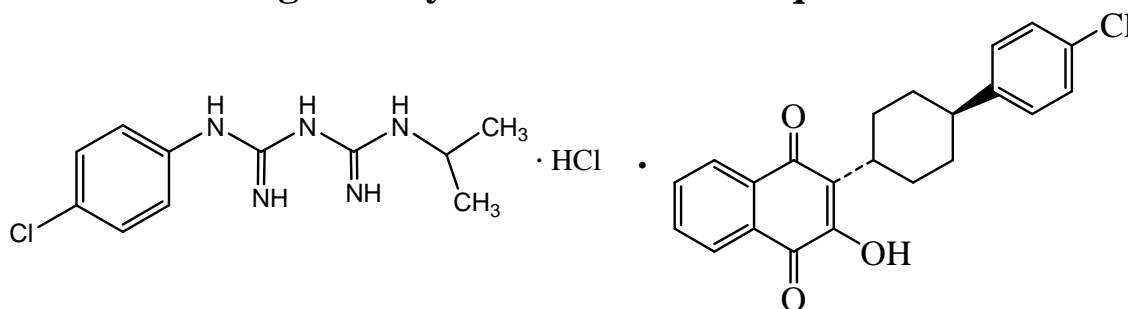
Суспензію метакельфіну призначають дітям до 6 міс – 12 крапель; 6-12 міс – 20 крапель; 1-4 років – 30 крапель; 5-9 років – 30-50 крапель (або ½–1 таблетка метакельфіну).

Для профілактики малярії рекомендується приймати 1 раз на тиждень ½ терапевтичної дози. Профілактичний прийом слід починати відразу після прибуття в ендемічний район і продовжувати впродовж 6 місяців після виїзду з нього.

**Зберігання.** Сильнодіючий лікарський засіб. У сухому, захищеному від світла місці.

## Маларон Malarone

### Proguanil hydrochloride/Atovaquone



#### Діючі речовини:

- прогуанілу гідрохлорид (Proguanil hydrochloride);
- атовахон (Atovaquone).

#### Форма випуску:

- *таблетки*, що містять по 0,25 г (250 мг) атовахону та 0,1 г (100 мг) прогуанілу гідрохлориду.

Таблетка маларону для дітей містить ¼ дози таблетки для дорослих.

**Застосування.** Для профілактики та лікування малярії. Дуже ефективний по відношенню до *P. falciparum*, стійких до хлорохіну і мефлохіну.

**Дози для лікування:** звичайна доза для дорослих становить 4 таблетки один раз на день протягом 3 днів. Для лікування дітей доза препарату залежить від їхньої ваги:

- 11-20 кг – по 1 таблетці один раз на день протягом 3 днів;
- 21-30 кг – 2 таблетки один раз на день протягом 3 днів;
- 31-40 кг – 3 таблетки один раз на день протягом 3 днів;
- більше 40 кг – доза, як для дорослих.

**Для хіміопротекції:** звичайна доза для дорослих становить 1 таблетку один раз на день краще в один і той же час, після їжі. Починати приймати препарат необхідно за 1-2 дні до прибуття в зону ризику зараження, продовжувати щоденний прийом маларону по одній таблетці протягом всього тер-

міну перебування в ендемічному регіоні та протягом 7 днів після виїзду з ендемічного регіону.

Доза препарату для профілактики малярії у дітей залежить від маси тіла дитини:

- від 11 до 20 кг: 1 таблетка для дітей на добу;
- від 21 до 30 кг: 2 таблетки для дітей на добу;
- від 31 до 40 кг: 3 таблетки для дітей на добу;
- 40 кг і більше: 1 таблетка для дорослих на добу.

**Протипоказання:**

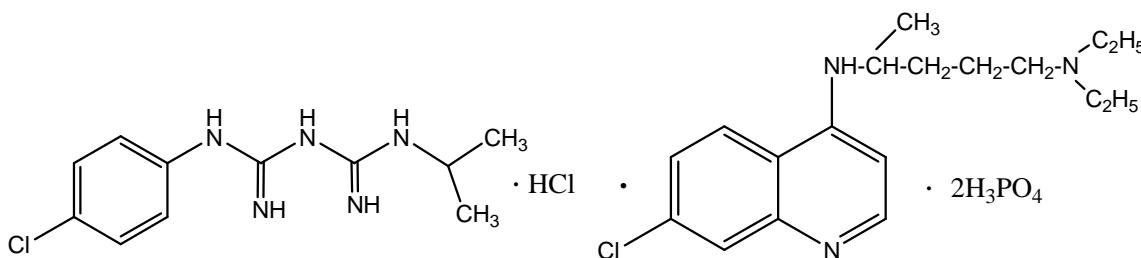
Не рекомендується дітям з вагою до 11 кг.

Не рекомендується в період вагітності і лактації через відсутність довгострокових досліджень вивчення дії препарату на організм вагітних жінок, плід і на дитину при годуванні грудьми.

**Побічні ефекти.** Нудота, блювота, діарея, головний біль, кашель.

## Саварин Savarine

### Proguanil hydrochloride/Chloroquine phosphate



**Діючі речовини:**

- прогуанілу гідрохлорид (Proguanil hydrochloride);
- хлорохіну фосфат (Chloroquine phosphate).

**Форма випуску:**

- таблетки, що містять по 0,2 г (200 мг) прогуанілу гідрохлориду та 0,1г (100 мг) хлорохіну фосфату.

**Застосування.** Для хіміопротифілактики звичайна доза для дорослих: 1 таблетка на добу у випадку чутливості збудника малярії до хлорохіну.

В процесі метаболізму прогуаніл перетворюється на циклогуаніл, що є інгібітором дигідрофолатредуктази паразитів. Прогуаніл не використовується для монопрофілактики малярії через швидкий розвиток резистентності до цього препарату. Дослідження показали, що комбінований прийом прогуанілу і хлорохіну дає кращий ефект, ніж монопрофілактика хлорохіном. Зазвичай комбінований прийом прогуанілу і хлорохіну рекомендується тільки при непереносимості мефлохіну або доксицикліну.

**Побічні ефекти.** Виразки слизової оболонки порожнини рота, диспепсичні явища, випадання волосся.

**Протипоказання.** Не рекомендується для лікування малярії.

Прийом препарату не рекомендується дітям до 15 років і з вагою менше 50 кг.

**Протипоказання.** Важкі захворювання серця, дифузне ураження нирок, порушення функцій печінки, хвороба кровотворних органів.

Хіміопрофілактика малярії хлорохіном не рекомендується особам, які тривало приймають його при деяких захворюваннях (напр., ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак), страждають псоріазом, ретинопатією сітківки будь-якої етіології.

## Палюдрин/Авлоклор Paludrine/Avloclor

**Аналог саварину. Діючі речовини:**

- прогуанілу гідрохлорид, палюдрин (Proguanil hydrochloride);
- хлорохіну фосфат, авлоклор (Chloroquine phosphate).

**Форма випуску:**

Таблетки палюдрину містять по 100 мг прогуанілу гідрохлориду.

Таблетки авлоклору містять по 250 мг хлорохіну фосфату, що еквівалентно 155 мг основи хлорохіну.

**Застосування.** Для хіміопрофілактики малярії, менш ефективний ніж саварин.

Таблетки слід приймати, запиваючи їх водою, після їжі.

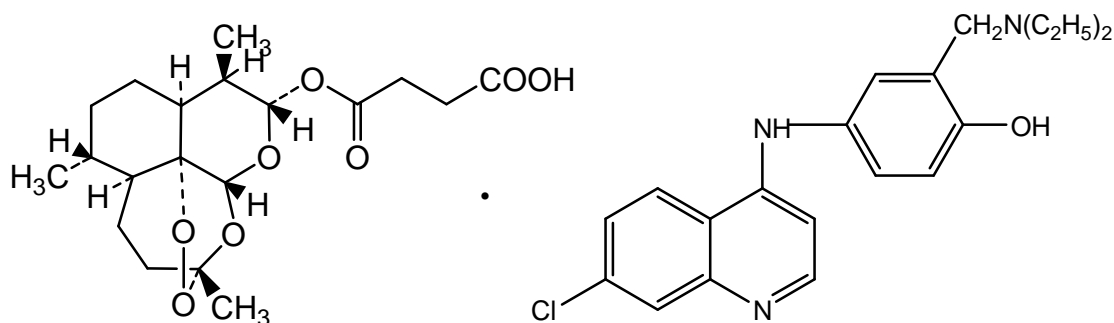
Дози для дорослих та дітей віком старше 14 років: 2 таблетки палюдрину щоденно та 2 таблетки авлоклору раз на тиждень, в один і той же день тижня.

Дози для дітей наведені в таблиці. Не слід приймати таблетки дітям віком до одного року.

Вік дитини	Палюдрин (в один і той же час, щоденно)	Авлоклор (в один і той же день тижня, один раз на тиждень, щотижнево)
від 1 до 4 років	півтаблетки	півтаблетки
від 5 до 8 років	1 таблетка	1 таблетка
від 9 до 14 років	півтори таблетки	півтори таблетки

Для маленьких дітей таблетки можна подрібнювати та змішувати з молоком, медом або джемом.

## ASAQ Winthrop (Artesunate/Amodiaquine Winthrop, Coarsucam)



**Діючі речовини:**

- артесунат (Artesunate);
- амодіахін (Amodiaquine).

### Форма випуску:

- таблетки, що містять по 25 мг артесунату та 67,5 мг амодіахіну;
- таблетки, що містять по 50 мг артесунату та 135 мг амодіахіну;
- таблетки, що містять по 100 мг артесунату та 270 мг амодіахіну.

**Застосування.** Розробка препарату ASAQ Winthrop є одним з найбільш серйозних досягнень програми «Боротьба з малярією» компанії «Санофі» (Sanofi, Франція). Фіксована комбінація артесунату та амодіахіну в препараті ASAQ дозволяє зменшити ризик розвитку лікарської резистентності. Також знижується кількість таблеток, що приймаються:

- дітям віком від 2 місяців до 13 років (з вагою тіла від 4,5 кг до 35 кг) достатньо приймати лише по одній таблетці раз на добу протягом трьох днів;
- дорослим та дітям віком старше 14 років (з вагою більше 36 кг) достатньо приймати по 2 таблетки на добу протягом трьох днів.

З 2008 р. «Санофі» розповсюдила препарат ASAQ Winthrop® в ендемічних країнах в кількості, достатній для проходження більше 100 млн. курсів терапії.

### Перспективні відкриття

Поява лікарської резистентності малярійного плазмодія спонукає вчених до пошуку нових лікарських засобів для лікування та профілактики малярії.

З середини 1990-х С. Віот з колегами працює над створенням нових протималярійних препаратів. Одним з успішних результатів їхніх досліджень є аналог хлорохіну – ферохін, який містить фероценільний фрагмент [116].

Хлорохін успішно застосовується як протималярійний засіб з часів Другої Світової війни, проте все частіше відмічаються факти резистентності до нього малярійного плазмодія. В даний час ферохін закінчив проходження другої фази клінічних випробувань. Встановлено, що хлорохін і ферохін інгібують утворення залізовмісного пігменту малярійного плазмодія – гемозоїну (Haemozoin), але різними способами. Дослідники припускають, що резистентність збудника до хлорохіну виникає тоді, коли мутований транспортний білок примушує хлорохін евакуюватися з організму паразита через травну вакуоль. На відміну від хлорохіну, ферохін не розпізнається і не видаляється з травної вакуолі за допомогою транспортних білків, відповідальних за резистентність до хлорохіну (рис. 4).

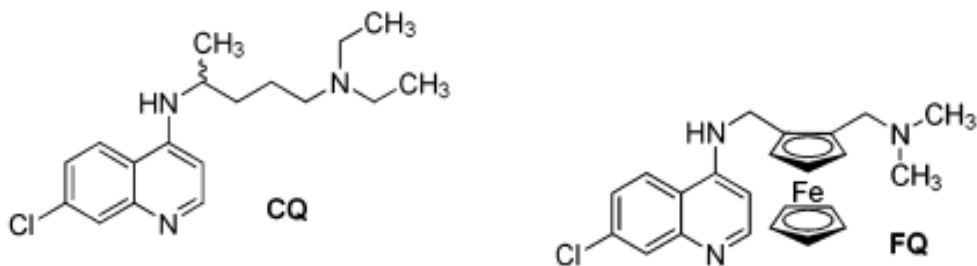
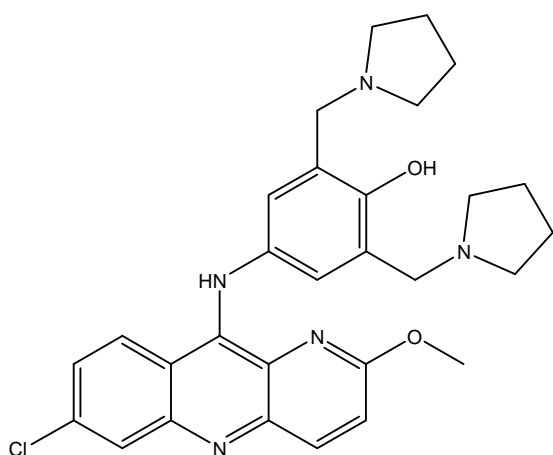


Рис. 4. Структурні формули хлорохіну (CQ) та ферохіну (FQ).

Також триває вивчення клінічних ефектів та можливості розробки нових препаратів на основі артемізиніну.

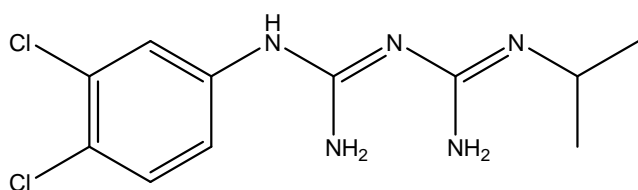
Команда французьких і південноафриканських дослідників розробила групу нових препаратів, відомих як G25 та TE3, успішно випробуваних на приматах.

Закінчуються клінічні випробування препарату Pyronaridine (рис. 5) [87], який вперше був синтезований у 1970 р. і яким планується замінити хлорохін в лікуванні неускладненої тропічної малярії. Тривають клінічні випробування комбінованого препарату Chlorproguanil/Dapsone (рис. 5) в якості потенціальної альтернативи Sulphadoxine/Pyrimethamine (фансидар).



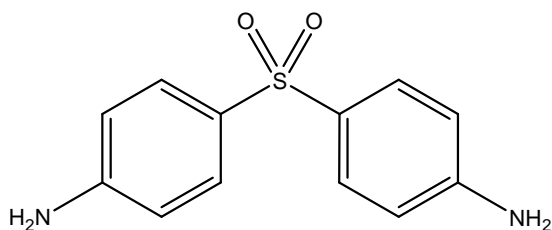
*Pyronaridine*

4-[(7-хлоро-2-метокси-піридо[3,2-*b*]-хінолін-10-іл)аміно]-2,6-біс(піролідин-1-ілметил)фенол



*Chlorproguanil*

1-[аміно-(3,4-дихлороаніліно)-метиліден]-2-пропан-2-ілгуанідин



*Dapsone (diamino-diphenyl sulfone)*

4-[(4-амінобензен)сульфоніл]анілін  
4,4'-сульфонілбіс[бензоламін]

Рис. 5. Структурні формули піронаридину, хлорпрогуанілу, дапсону.

### Просторова ізомерія. Енантіомерія. *R,S*-система.

*Просторова ізомерія, або стереоізомерія* (від грец. *stereos* - просторовий) – явище існування сполук з однаковими молекулярними формулами (однаковим складом), однаковою послідовністю сполучення атомів у молекулі (хімічною будовою), але з різним розташуванням атомів у просторі.

Види стереоізомерії:

- 1.) конформаційна;
- 2.) конфігураційна
  - 2.1.) енантіомерія (*оптична ізомерія*);
  - 2.2.) діастереомерія:
    - а)  $\sigma$ -діастереомерія,
    - б)  $\pi$ -діастереомерія (*геометрична ізомерія, або цис-транс-ізомерія*).

**Енантіомерія (оптична ізомерія). Сполуки з одним асиметричним атомом Карбону.**

Атом Карбону, що знаходиться в  $sp^3$ -гібридизації та зв'язаний з чотирма різними замісниками, Вант-Гофф назвав *асиметричним атомом (центром асиметрії)*. Асиметричні атоми позначають зірочкою (C\*).

Якщо асиметричний атом знаходиться в центрі хірального геометричного розташування атомів, він утворює *центр хіральності*. Окрім Карбону центрами хіральності можуть бути чотиривалентні асиметричні атоми інших елементів, наприклад Силіцій в силанах, Нітроген в четвєртинних амонієвих солях і амінооксидах, Фосфор у фосфонієвих солях і фосфінооксидах.

Різні об'єкти, у тому числі і молекули, що мають властивість не суміщатися зі своїм дзеркальним відображенням називають хіральними (від грец. *cheir* – рука) (рис. 6). Об'єкти, у тому числі і молекули, що мають хоча б один елемент симетрії, завжди ідентичні зі своїм дзеркальним відображенням, і їх називають *ахіральними*. Хіральність молекули можна легко встановити шляхом побудови моделі молекули і моделі її дзеркального відображення з подальшим їх суміщенням. Якщо моделі не суміщаються - молекула хіральна, якщо суміщаються – ахіральна. Такий же висновок можна зробити за допомогою стереохімічних формул молекул.

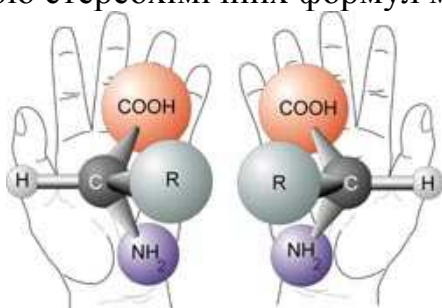


Рис. 6. Енантіомери амінокислот (хіральні об'єкти).

Наявність асиметричного атома (центра хіральності) в молекулі обумовлює її *оптичну активність* – здатність речовини обертати площину поляризації поляризованого світла вправо (+) або вліво (-) (рис. 7).



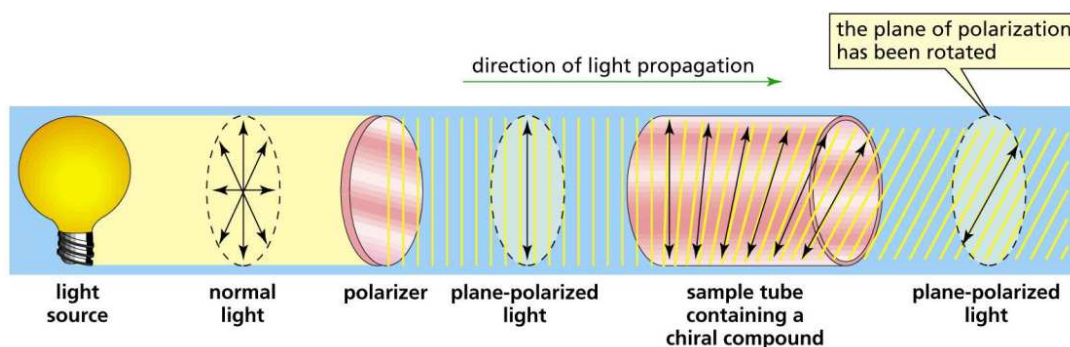


Рис. 7. Поляризація світла та відхилення його площини поляризації оптично активною речовиною.

Молекули, які містять один асиметричний атом Карбону, існують у вигляді двох ізомерів, що відносяться один до одного як хіральний предмет до свого дзеркального відображення. Такі ізомери називають *енантіомерами* (від давньогрец. ἑνάντιος – протилежний), *оптичними ізомерами*, або *оптичними антиподами*, а такий вид ізомерії - *енантіомерія*, *оптична ізомерія*, або *дзеркальна ізомерія*. Дзеркальне відображення хіральної молекули утвориться, якщо поміняти місцями будь-які два замісники при асиметричному атомі Карбону. Класичним прикладом енантіомерії є молочна кислота (рис. 8).

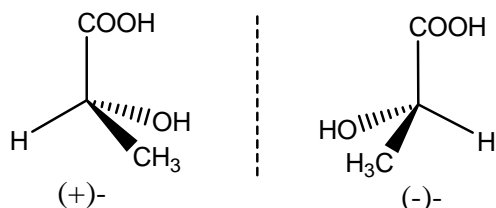


Рис. 8. Стереохімічні формули енантіомерів молочної кислоти.

Енантіомери мають однаковий склад і послідовність зв'язування атомів у молекулі (однакову будову), а тому й однакові фізичні і хімічні властивості по відношенню до ахіральних об'єктів. Але вони відрізняються відносним розташуванням атомів у просторі, тобто конфігурацією. Через це енантіомери обертають площину поляризації поляризованого світла на один і той же за величиною, але протилежний за напрямом кут. Суміш рівних кількостей енантіомерів називають *рацемічною*. Така суміш не має оптичної активності, тому що однакове за значенням, але протилежне за напрямом обертання взаємно компенсується. Для позначення рацемічної суміші перед назвою сполуки записують символ ( $\pm$ ). Процес взаємоперетворення енантіомерів називається *рацемізацією*, яка приводить до зникнення оптичної активності в результаті утворення еквімолярної суміші (-)- та (+)-форм, тобто *рацемату*. Енантіомери також відрізняються один від одного хімічними властивостями по відношенню до хіральних сполук і, як правило, мають різну фізіологічну активність.

Для кращого розуміння наведених загальних закономірностей можна уявити власні долоні як пару енантіомерів. Долоні є хіральними, відносяться одна до одної як предмет і дзеркальне відображення і не можуть бути суміщені одна з одною. Долоні мають різну конфігурацію, але однакову будову. З цієї причини ними можна однаково чинити, наприклад, олівець (ахіра-

льний об'єкт). Але відношення долонь до хірального об'єкту, наприклад, рукавички з лівої руки, буде різним: рукавичку з лівої руки можна надіти тільки на ліву руку, але не на праву.

**Сполуки з кількома асиметричними атомами Карбону.** Якщо молекула має декілька асиметричних атомів Карбону, то число можливих стереоізомерів збільшується. Загальну кількість оптичних ізомерів молекули, що містить декілька асиметричних атомів Карбону з різним набором замісників, можна розрахувати за формулою:

$$N = 2^n,$$

де

$N$  - кількість стереоізомерів;

$n$  - кількість асиметричних атомів Карбону.

Так, за наявності в молекулі двох нееквівалентних асиметричних атомів Карбону число ізомерів складає  $N = 2^2 = 4$ , за наявності трьох – кількість стереоізомерів  $N = 2^3 = 8$  і т. д. Наприклад, для бромояблучної кислоти, що містить два асиметричних атоми, існує чотири стереоізомери (I–IV, рис. 9):

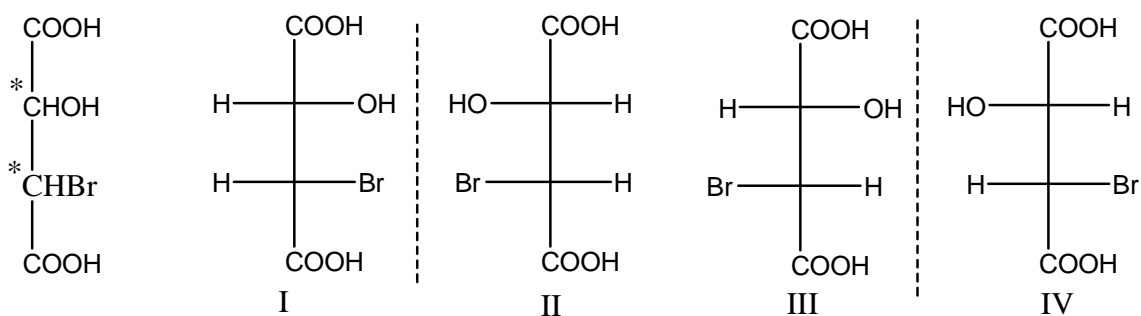


Рис. 9. Стереоізомери бромояблучної кислоти.

Стереоізомери I і II, а також III і IV є дзеркальним відображенням один одного, тобто є енантіомерами. Стереоізомери I і III, I і IV, а також II і III, II і IV не є дзеркальним відображенням один одного, вони відрізняються за конфігурацією при одному з асиметричних атомів Карбону. Такі стереоізомери називають *діастереомерами*.

Як уже зазначалося, енантіомери мають однакові фізичні і хімічні по відношенню до ахіральних об'єктів властивості, однакове за значенням, але протилежне за знаком питоме обертання. Однак енантіомери I і II відрізняються за фізико-хімічними характеристиками від енантіомерів III і IV. На відміну від енантіомерів, діастереомери мають різні фізичні і хімічні властивості та різне за значенням питоме обертання.

*Діастереомери*, діастереоізомери, або діастомери (від грец. *diá* - через, крізь, *stereós* - просторовий, об'ємний) – це просторові ізомери з декількома асиметричними центрами, у яких конфігурація частини асиметричних атомів співпадає, а частини - протилежна.

Пари діастереомерів, що відрізняються конфігурацією одного з декількох асиметричних атомів, називають *епімерами*. Наприклад, епімерами є моносахариди D-глюкоза і D-маноза (рис. 10).

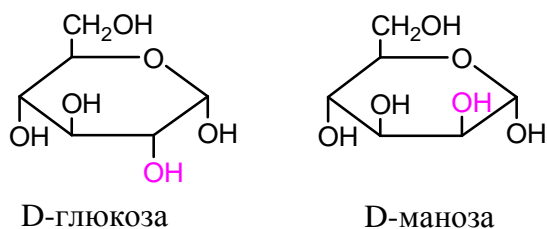
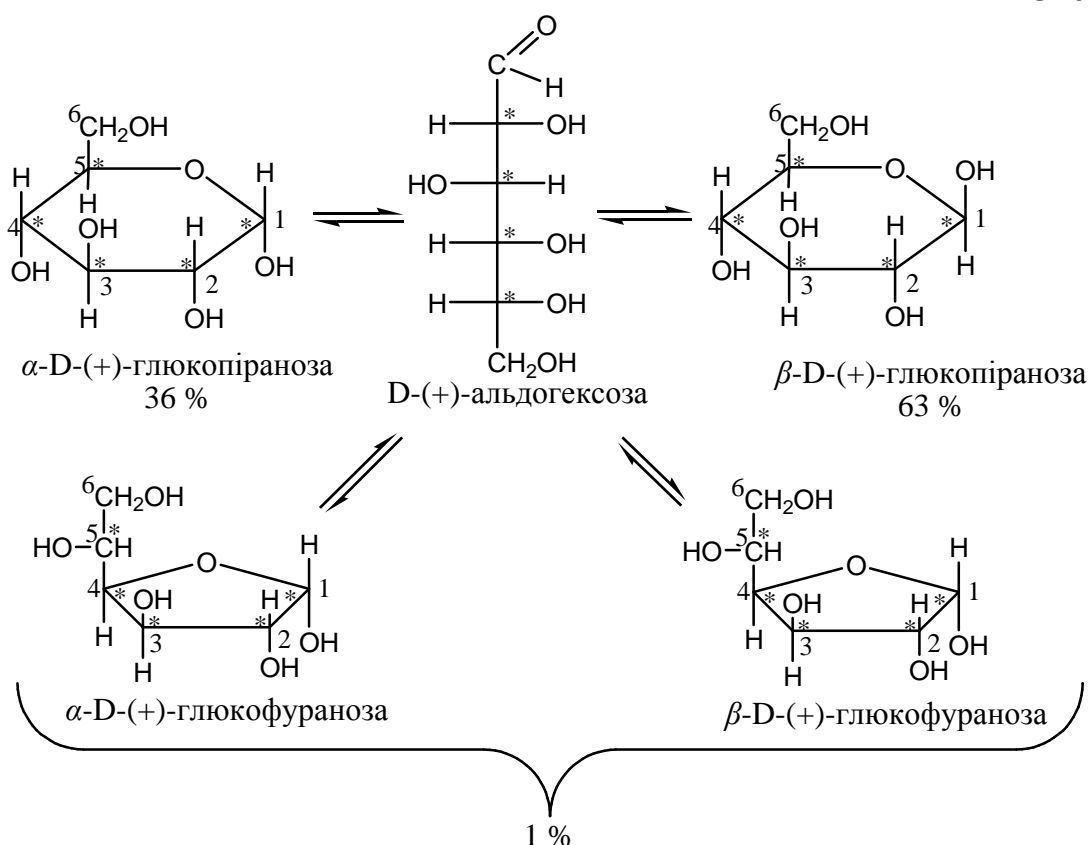


Рис. 10. Приклад епімерів моносахаридів.

З епімеризацією пов'язано явище *мутаротації* (від лат. *muta* - змінюю, *rotatio* - обертання) – зміна з плином часу значення оптичного обертання розчинів оптично активних сполук. Характерна для моноз, відновлюючих олігосахаридів, лактонів тощо. Каталізаторами мутаротації можуть виступати кислоти та основи.

Розглянемо явище мутаротації на прикладі глюкози [22]. Глюкоза може існувати в декількох таутомерних формах. Кристалічна глюкоза, отримана перекристалізацією з водно-спиртових розчинів, є на 100 %  $\alpha$ -D-(+)-глюкопіранозою. При розчиненні у воді утворюються таутомерні форми відповідно до схеми 37:

Схема 37



Питоме обертання  $\alpha$ -D-(+)-глюкопіранози - близько  $+119^\circ$ ,  $\beta$ -D-(+)-глюкопіранози – близько  $+19^\circ$ . В результаті взаємних перетворень утворюється рівноважна суміш різноманітних таутомерних форм D-глюкози, що містить  $\sim 63\%$   $\beta$ -D-(+)-глюкопіранози,  $\sim 36\%$   $\alpha$ -D-(+)-глюкопіранози і менше 1% суми ациклічної форми і глюкофураноз. Питоме обертання цієї суміші становить від  $+52,5$  до  $+53,3^\circ$ . Для прискорення встановлення рівноваги до розчину глюкози додають каталізатор - розчин амоніаку. Так згідно з ДФУ для визна-

чення питомого оптичного обертання глюкози 10,0 г досліджуваної субстанції глюкози розчиняють у 80 мл води очищеної, додають 0,2 мл розчину амоніаку розведеного, витримують розчин протягом 30 хв і доводять його об'єм водою до 100,0 мл.

Пару діастереомерних моносахаридів (моноз), що відрізняються конфігурацією глікозидного атома в цикличній формі позначають терміном «*аномери*». Наприклад, аномерні  $\alpha$ -D- та  $\beta$ -D-глюкоза (схема 37).

Якщо молекула містить два асиметричних атоми Карбону з однаковим набором замісників, загальна кількість стереоізомерів зменшується з чотирьох ( $N = 2^2 = 4$ ) до трьох. У цьому випадку один з ізомерів має площину симетрії, тому він сумісний зі своїм дзеркальним відображенням. Цей ізомер називають *мезоформою*. Наприклад, винна кислота має існувати у вигляді чотирьох стереоізомерів ( $N = 2^2 = 4$ ), але відомо лише три (рис. 11):

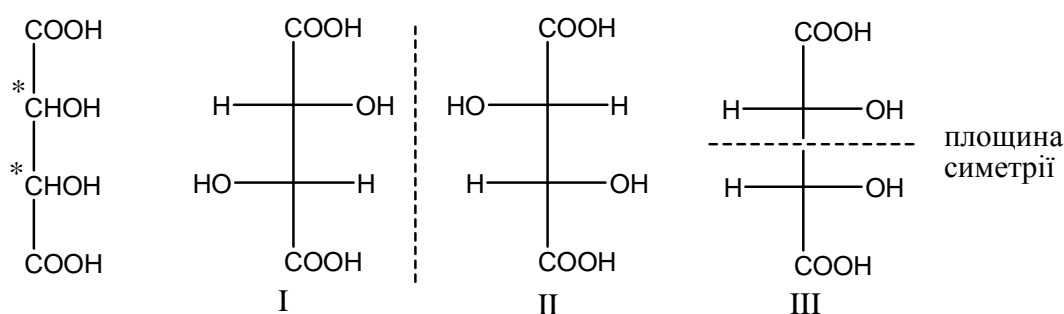


Рис. 11. Стереоізомери винної кислоти.

Стереомери I і II є енантіомерами. Молекула мезоформи (стереоізомер III, мезовинна кислота) має площину симетрії, тому ахіральна та оптично неактивна. Мезоформа - типовий приклад, коли молекула, маючи декілька хіральних центрів, у цілому може бути ахіральною. Кожен з енантіомерів винної кислоти щодо мезоформи є діастереомером.

Префікси *трео*- та *еритро*- в назвах деяких діастереомерів введені для пояснення просторового положення однакових замісників у молекулах з двома сусідніми асиметричними атомами Карбону. *Трео*-ізомерами називають речовини, у проєкціях Фішера яких однакові замісники при асиметричних атомах Карбону розташовані з різних боків (за аналогією з треозою), *еритро*-ізомерами - відповідно з одного боку (аналогічно еритрозі, рис. 12). У *трео*-ізомерів замісники просторово віддалені один від одного.

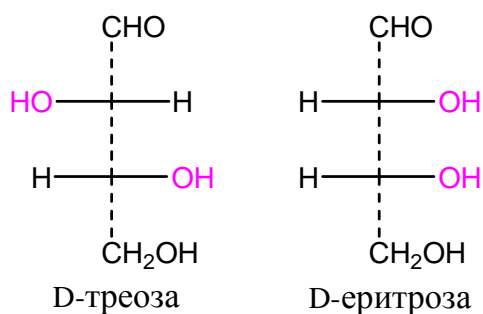


Рис. 12. Проєкційні формули D-треози і D-еритрози.

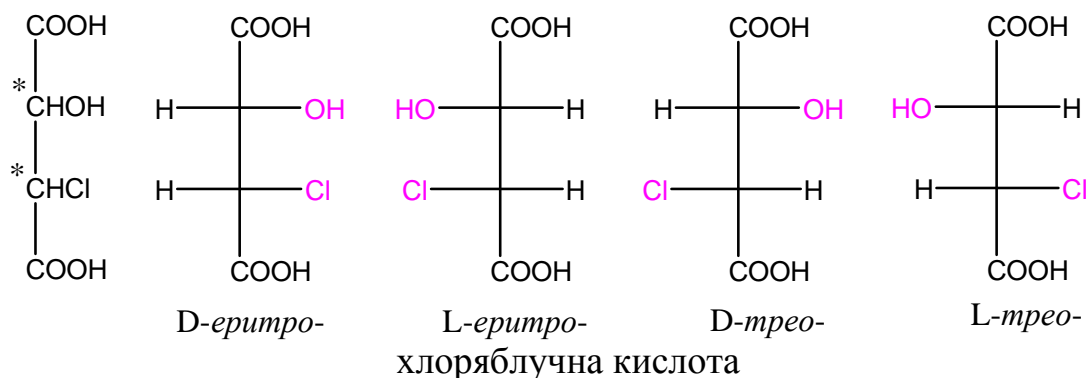


Рис. 13. *Erythro*- та *threo*-ізомери хлоряблучної кислоти.

### Зображення оптичних ізомерів на площині. Проекційні формули Фішера.

Так як чотири валентності атома Карбону в  $sp^3$ -гібридації направлені до чотирьох кутів тетраедра, в центрі якого знаходиться сам Карбон (рис. 14), для зображення просторової будови конфігураційних ізомерів на площині можуть бути використані тетраедричні моделі (запропоновані Вант-Гоффом) та стереохімічні формули (рис. 15).

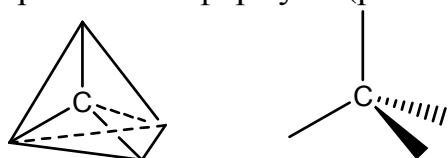


Рис. 14. Тетраедрична та стереохімічна моделі атома Карбону в  $sp^3$ -гібридації.

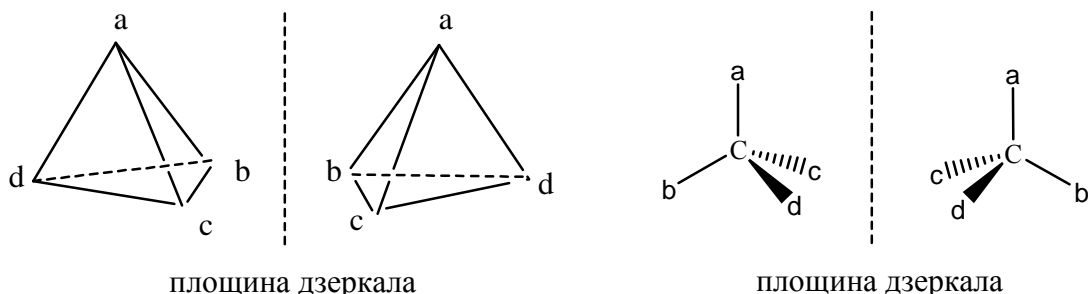


Рис. 15. Тетраедричні та стереохімічні формули енантіомерів.

Однак такі формули не зручні для опису просторової будови молекул з кількома асиметричними атомами. Тому найчастіше оптичні ізомери зображують на площині за допомогою більш простих у написанні *проекційних формул Фішера*.

*Проекційні формули Фішера* (проекції Фішера, формули Фішера) є способом зображення тривимірної молекули у вигляді проекції, в якій вертикальні зв'язки віддаляються за проекційну площину, а горизонтальні зв'язки виступають перед цією площиною. Такі формули були запропоновані Емілем Германом Фішером у 1891 р. для зображення структур вуглеводів. Загальна схема проекції тривимірної молекули на площину показана на рис. 16.

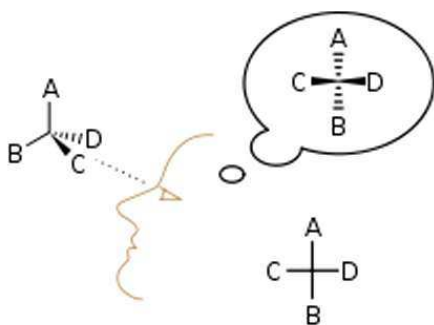


Рис. 16. Загальна схема проєкції тривимірної молекули на площину.

Побудову проєкційних формул Фішера можна розглянути на прикладі молочної (2-гідроксипропанової) кислоти. Стереохімічну формулу одного з енантіомерів кислоти необхідно розташувати в просторі так, щоб ланцюг атомів Карбону опинився у вертикальному положенні, а найстарша (карбоксильна) група – зверху (рис. 17). Зв'язки з неуглецевими замісниками (-H та -OH) у хірального центра повинні бути направлені до спостерігача. Після цього модель проєктують на площину. Асиметричний атом Карбону в проєкційних формулах знаходиться у точці перетину вертикальної та горизонтальної ліній і звичайно не позначається символом.

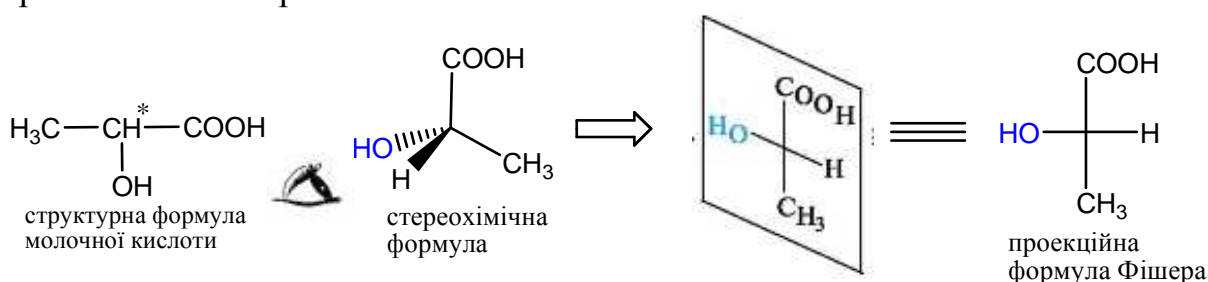


Рис. 17. Побудова проєкційної формули Фішера (+)-молочної кислоти.

До проєкційної формули Фішера можна перейти і використовуючи тетраедричні моделі оптичних ізомерів. Для цього спочатку тетраедричну модель молекули складають таким чином, щоб головний карбоновий ланцюг був орієнтований вертикально, причому вгорі знаходився той його кінець, з якого відповідно до номенклатури IUPAC починали нумерацію атомів. Далі тетраедр розташовують так, щоб одне горизонтальне ребро виявилось поверненим до спостерігача, і переносять видиму при такому розташуванні картину на площину паперу. Для енантіомерів молочної кислоти одержують таким чином проєкційні формули (рис. 18):

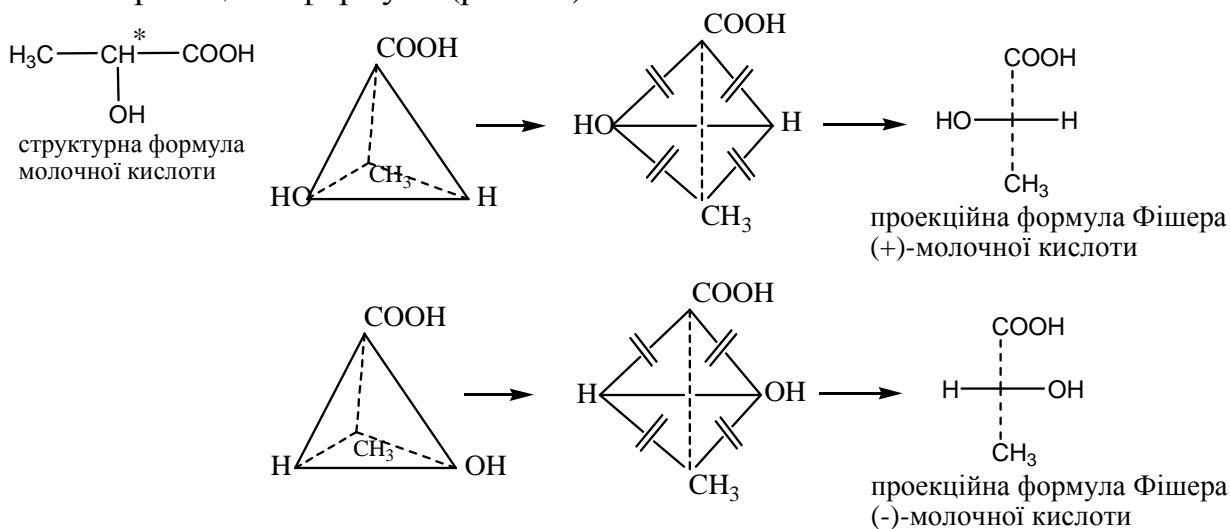


Рис. 18. Перетворення тетраедричних моделей енантіомерів молочної кислоти на проєкційні формули.

Стереохімічну формулу або тетраедричну модель хіральної молекули перед проектуванням можна розташовувати в просторі по-різному. Необхідно тільки, щоб зв'язки, які утворюють на проекції горизонтальну лінію, були направлені до спостерігача, а вертикальні зв'язки - за площину рисунка.

Щоб переконатися, молекули ідентичні чи різні, необхідно перевірити, суміщаються їх проекційні формули при накладанні чи ні. Відповідно до правил обертання проекційні формули Фішера не можна виводити з площини креслення, а також повертати в площині на  $90^\circ$ , хоча обертання на  $180^\circ$  у площині креслення дозволяється. Як і в реальній молекулі, зміна місць у формулі Фішера двох будь-яких замісників при асиметричному атомі Карбону веде до формули оптичного антипода.

*Правила побудови формул Фішера для молекул з декількома асиметричними атомами аналогічні правилам для молекул з одним центром хіральності.* Хімічні зв'язки зображують у вигляді горизонтальних і вертикальних ліній, на перетинах яких знаходяться стереоцентри. Карбоновий скелет зображують вертикально, при цьому зверху має бути атом Карбону, з якого починається нумерація скелета (наприклад, альдегідний атом Карбону для альдоз). Всі горизонтальні зв'язки мають бути направлені у бік спостерігача, а вертикальні – віддалені від спостерігача. Дана умова важлива для правильної побудови проекції Фішера, а також при відновленні тривимірної структури молекули з її проекції. З цієї причини проекцію Фішера не можна обертати на  $90^\circ$  або  $270^\circ$ , оскільки це призведе до зміни конфігурації стереоцентрів. Згідно з рекомендаціями IUPAC, атоми Гідрогену слід зображати в явному вигляді, проте структури без атомів Гідрогену також вважаються прийнятними (рис. 19).

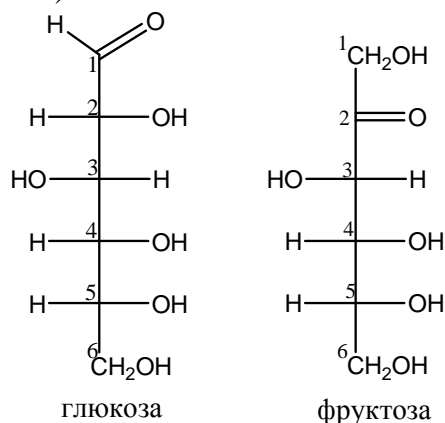


Рис. 19. Проекції Фішера молекул з декількома асиметричними атомами.

### ***Відновлення тривимірного запису з проекційних формул Фішера.***

Для відновлення просторової форми молекули з проекції Фішера необхідно горизонтальні зв'язки зобразити направленими у бік спостерігача (показати їх жирними клинами), а вертикальні – такими, що йдуть за площину зображення (штриховими клинами). Далі можна зобразити молекулу в будь-якому тривимірному уявленні (рис. 20).

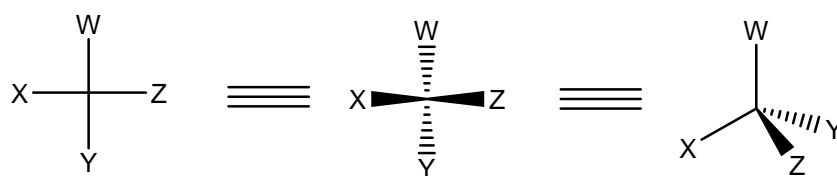
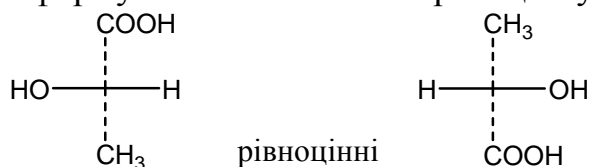


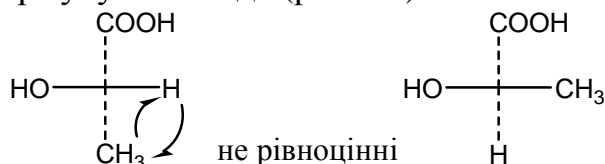
Рис. 20. Схема відновлення тривимірного запису з проєкції Фішера.

### Загальні правила користування проєкційними формулами Фішера

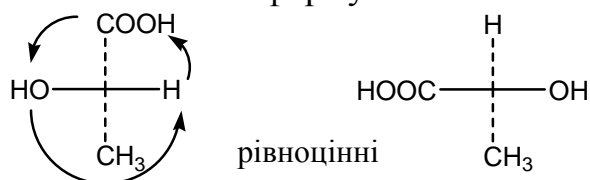
1. Проєкційні формули можна повертати в площині креслення тільки на  $180^\circ$ , але не можна повертати на  $90^\circ$  або виводити з площини креслення. При повороті на  $90^\circ$  або  $270^\circ$ , а також при повороті з виведенням з площини креслення формула змінюється на проєкційну формулу антипода (рис. 21):



2. Будь-яка проєкційна формула з одним асиметричним атомом при перестановці двох груп, що стоять біля асиметричного атома, перетворюється на формулу антипода (рис. 22):



3. При перестановці трьох груп, що стоять біля асиметричного атома, стереохімічний сенс формули не змінюється (рис. 23):



4. Проєкційні формули Фішера прийнято зображати в стандартному вигляді: зверху повинна знаходитися головна функція (початок ланцюга), головний ланцюг йде зверху вниз, направо і наліво від головного ланцюга розташовуються замісники.

5. Користуючись формулами Фішера, необхідно завжди уявляти собі, що зв'язані вертикальною пунктирною лінією замісники (у наведеному прикладі замісники  $-\text{COOH}$  та  $-\text{CH}_3$ ) знаходяться за площиною креслення, а зв'язані горизонтальною суцільною лінією (у наведеному прикладі  $-\text{OH}$  та  $-\text{H}$ ) - виступають вперед.

**Номенклатура оптичних ізомерів.** Оскільки оптичні ізомери відрізняються один від одного конфігурацією молекул і відношенням до поляризованого світла, в їхній номенклатурі поруч із назвою, яка відображає хімічну будову, вказують конфігурацію і напрямок (знак) обертання поляризованого світла.

Відхилення площини поляризації поляризованого світла вправо позначають у назві оптичного ізомера знаком (+), а вліво - знаком (-). Важливо



відзначити, що напрямок і кут обертання площини поляризації не пов'язані з конфігурацією і визначаються експериментально за допомогою метода поляриметрії.

Для позначення конфігурації оптичних ізомерів існують D,L- і R,S-стереохімічні системи. Між цими системами немає кореляції: це два різних підходи до позначення конфігурації хіральних центрів. Якщо в D,L-системі схожі за конфігурацією сполуки утворюють стереохімічні ряди, то в R,S-системі хіральні центри в сполуках, наприклад, D-ряду, можуть мати як R-, так і S-конфігурацію.

**D,L-Система позначення конфігурації оптичних ізомерів** застосовується лише для структурно споріднених з гліцериновим альдегідом сполук. До них належать речовини з такою конфігурацією хірального центра, коли в проекції Фішера з одного боку від вертикальної лінії розташований атом Гідрогену, а з іншого боку — група -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, атом Галогену тощо. Якщо зазначені замісники знаходяться праворуч, молекула має D-конфігурацію, а якщо ліворуч - L-конфігурацію (рис. 24). Щодо сполук з кількома хіральними центрами приналежність ізомерів до D- або L-стереохімічного ряду встановлюють за конфігурацією асиметричного атома Карбону з найбільшим порядковим номером, тобто за нижнім асиметричним атомом Карбону в проекції Фішера. Винятком із цього правила є α-амінокислоти, α-гідроксикислоти, винна кислота, у яких приналежність до D- чи L-ряду встановлюють за конфігурацією α-атома Карбону (верхнього асиметричного атома Карбону в проекції Фішера).

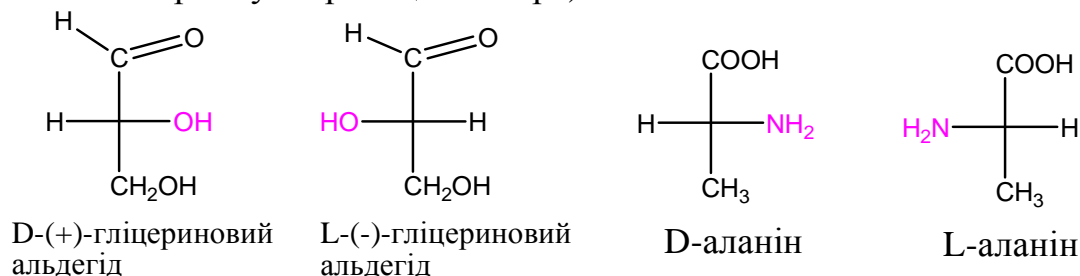


Рис. 24. Визначення ізомерів аланіну до D- та L-ряду.

### **R,S-Система позначення конфігурації оптичних ізомерів.**

R,S-система порівняно з D,L-системою є більш універсальною номенклатурною системою позначення абсолютної конфігурації оптичних ізомерів. Вона була запропонована Р. Каном, К. Інгольдом і В. Прелогом і ґрунтується на визначенні напрямку послідовного зниження старшинства замісників, зв'язаних з асиметричним атомом Карбону.

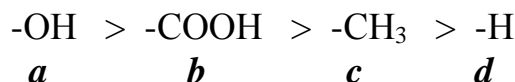
Старшинство замісників визначається за атомними номерами елементів спочатку безпосередньо зв'язаних з хіральним центром, а потім, якщо це необхідно, елементів наступних елементних шарів. При цьому *атомні номери елементів, зв'язаних подвійним зв'язком, подвоюються, а потрійним - потроюються*. Чим більший атомний номер (порядковий номер елемента в періодичній системі), тим старший замісник.

Так, у молекулі молочної кислоти (рис. 25) у першому елементному шарі маємо атоми: <sub>8</sub>O, <sub>6</sub>C, <sub>1</sub>H, <sub>6</sub>C. З цього виходить, що найстаршим замісником є

група -ОН, яку на схемі позначають літерою **a**. Наймолодим замісником є атом -Н, який на схемі позначають літерою **d**.

Для з'ясування старшинства замісників -COOH і -CH<sub>3</sub>, що мають у першому шарі однакові атоми (C), необхідно розглянути другий елементний шар. Сума атомних номерів другого елементного шару CH<sub>3</sub>-групи —

$1+1+1=3$ , а групи  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$   $8+8\cdot 2=24$ . Отже, група -COOH старша за CH<sub>3</sub>-групу, і всі замісники навколо хірального центра молочної кислоти можна розташувати в такий ряд послідовно зменшуваного старшинства:



Після встановлення старшинства замісників тетраедричну модель молекули або її стереохімічну формулу розглядають таким чином, щоб наймолодший замісник (найчастіше - атом Гідрогену) був найбільш віддалений від спостерігача. Проекційні формули Фішера шляхом парного числа перестановок замісників перетворюють таким чином, щоб молодший замісник також знаходився внизу. Якщо при цьому інші три замісники розташовані в порядку зменшення старшинства за годинниковою стрілкою, абсолютна конфігурація позначається літерою **R** (від лат. *Rectus* - правий), тобто сполука належить до **R**-ряду. Якщо ж старшинство замісників знижується проти годинникової стрілки, конфігурацію позначають літерою **S** (від лат. *Sinister* - лівий), і сполука належить до **S**-ряду (рис. 25).

Нагадаємо, що непарне число перестановок замісників у проекції Фішера призводить до обернення конфігурації. При перетворенні проекційних формул Фішера дозволяються тільки наступні дії:

- дозволяється міняти місцями два будь-яких замісника біля одного і того ж хірального центра парне число разів (дві перестановки буває достатньо);
- проекційну формулу дозволяється повертати в площині рисунка на 180° (що еквівалентно двом перестановкам), але не на 90°.

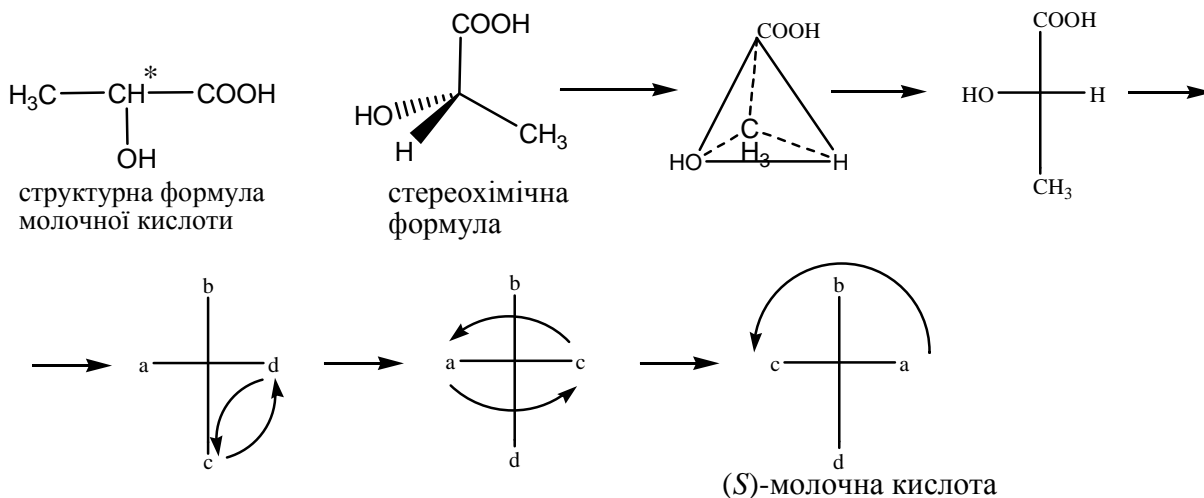


Рис. 25. Визначення абсолютної конфігурації одного з енантіомерів молочної кислоти за **R,S**-системою.

Особливо складне перетворення проєкційних формул для сполук з декількома хіральними центрами. У таких випадках  $R,S$ -система допускає використання неперетворених проєкційних формул. При цьому, якщо в проєкційній формулі Фішера молодший замісник розташований справа або зліва від асиметричного центру, для опису конфігурації за  $R,S$ -системою застосовується *обернене правило*, а саме - зменшення старшинства замісників за годинниковою стрілкою надає хіральному центру  $S$ -конфігурацію, а проти годинникової —  $R$ -конфігурацію.

Наприклад, із чотирьох стереоізомерів 3-бромобутан-2-олу перший має  $(2R,3R)$ -, другий -  $(2S,3S)$ -, третій -  $(2S,3R)$ -, четвертий -  $(2R,3S)$ -конфігурацію, яка позначається у вигляді префікса до систематичної назви (рис. 26):

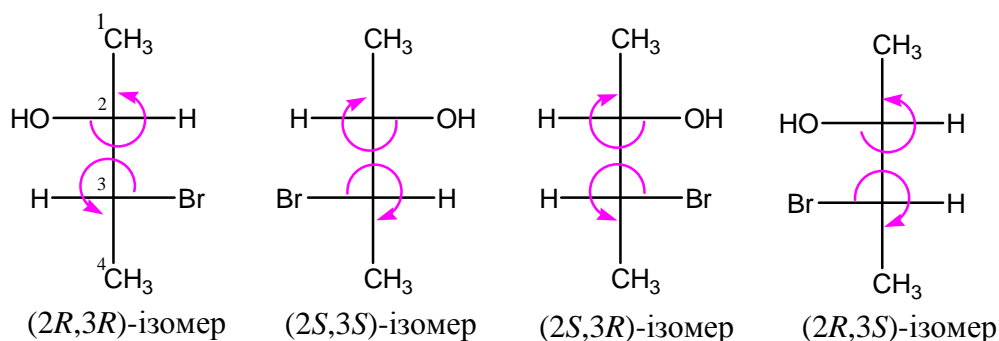


Рис. 26. Стереоізомери 3-бромобутан-2-олу.

**Малярія** (від італ. *mala aria* – погане повітря; раніше цю хворобу ще називали - джунглева, болотяна лихоманка, перемижна лихоманка) - гостра протозойна інфекція, що викликається малярійним плазмодієм. Вона характеризується циклічним рецидивуючим перебігом із зміною епізодів лихоманки і періодів без нападів лихоманки, гепатоспленомегалією та анемією.

Збудники хвороби - *малярійні плазмодії* - відносяться до патогенних найпростіших споровиків роду *Plasmodium* - представників підцарства Protozoa (від грец. *protos* - перший, *zoon* - тварина) - особливого типу мікроскопічних одноклітинних живих організмів зі складнішою, ніж у бактерій, клітинною організацією, здатних паразитувати і розмножуватися в органах і тканинах організму людини. Малярійні плазмодії передаються людині при укусі самицями комарів роду *Anopheles* (Додаток 10), раніше інфікованих кров'ю хворого, в географічних зонах з температурою повітря 16-30 °С в період активності комарів.

### Види (форми) малярії

Симптоматика, перебіг і прогноз захворювання частково залежать від виду плазмодія, який є збудником даної форми хвороби. Відповідно до виду малярійного плазмодія виділяють малярію:

- триденну, – збудник *Plasmodium vivax* (*P.vivax*);
- тропічну (злюкисну триденну, блискавичну триденну), – збудник *P.falciparum*;
- чотириденну, – збудник *P.malariae*;
- малярію овале, – збудник *P.ovale*.

Найбільш поширеними видами є *P. falciparum* і *P. vivax*. При цьому *P.falciparum* також є найсмертоноснішим серед збудників малярії.

Крім того, за останні роки відбулося декілька випадків захворювання людей малярією *Plasmodium knowlesi* – малярією мавп, що зустрічається в деяких лісових районах Південно-Східної Азії.

### Етіологія

Рід *Plasmodium* (від грец. *plasma* - що має форму, *eidos* - схожість) відноситься до родини *Plasmodiidae* (ряд *Haemosporina*, підклас *Coccidia*) і містить більше 100 видів найпростіших, що паразитують в організмах хребетних - плазунів (рептилій), птахів, ссавців. Нестатевий цикл розвитку малярійний плазмодій проходить в печінці та еритроцитах хребетних, статевий цикл - в організмі комарів.

Чотири види *Plasmodium* патогенні для людини і викликають в неї малярію:

- *P. vivax* — збудник *триденної малярії*, широко розповсюдженої в країнах Азії, Океанії, Південної та Центральної Америки; є основним збудником малярії у людини. Відкритий у 1890 р. В. Грассі та Р. Фелетті. Назва виду

обумовлена тим, що трофозоїти *P. vivax* здатні пересуватися усередині еритроцитів (від лат. *vivax* - живий);

• *P. falciparum* — збудник *тропічної малярії* (триденної злоякісної малярії), поширеної в тих же регіонах (особливо в країнах Екваторіальної Африки); збудник найбільш важкої форми малярії, що часто перебігає з ускладненнями та має найбільші показники смертності. Відкритий у 1897 р. У.Уелчем;

• *P. malariae* — збудник *чотириденної малярії*. Відкритий у 1880 р. А.Лавераном;

• *P. ovale* — збудник відносно рідкісної форми малярії - малярії овале. Ареал збудника обмежений Екваторіальною Африкою, хоча окремі випадки реєструються на островах Океанії, у В'єтнамі і в Таїланді. Відкритий у 1922р. Ж. Стівенсенем. Малярія овале нагадує інфекцію *P. vivax* (триденну малярію) в ранній стадії, але призводить до зміни клітинної мембрани еритроцитів з утворенням бахромчатого контура; еритроцити часто приймають овальну форму.

У різних видів малярійних плазмодіїв життєвий цикл практично однаковий, а основні відмінності пов'язані з характером ураження еритроцитів. Найбільш частими збудниками малярії є *P. vivax* та *P. falciparum*.

### Життєвий цикл збудника малярії

Збудник малярії проходить складний життєвий цикл зі зміною господарів: **статевий розвиток (спорогонія)** відбувається в організмі самиці комара роду *Anopheles*, **нестатевий (шизогонія, або мерогонія - тканинна та еритроцитарна)** - в організмі людини.

Людина зазвичай заражається через укуси самиці комара роду *Anopheles* (Додаток 10), раніше інфікованою кров'ю хворого, внаслідок чого в кров комах потрапляють спорозоїти, які являють собою веретеноподібні рухливі, довжиною 11-15 мкм клітини, що дисемінують (розповсюджуються) по всьому організму зараженої комахи. Частина з них проникає в слинні залози комах, внаслідок чого вона й стає переносником хвороби.

Вже за годину після укусу комара з плином крові та лімфи спорозоїти заносяться в печінку та укорінюються в гепатоцити, де відбувається **тканинна (екзоеритроцитарна) шизогонія**. В результаті множинного поділу з одного спорозоїта утворюються тисячі (у *P. falciparum* - десятки тисяч) тканинних мерозоїтів, які руйнують гепатоцити та проникають у кровотік. Тривалість прееритроцитарної шизогонії складає 6 діб у *P. vivax*, 8 діб - у *P. falciparum*, 9 діб - у *P. ovale* та 15 діб - у *P. malariae*.

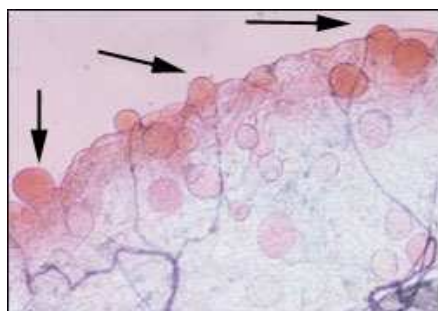
При чотириденній та тропічній малярії після закінчення екзоеритроцитарної шизогонії всі паразити повністю виходять з печінки в кров; їхній подальший розвиток відбувається тільки в еритроцитах. Для *P. vivax* та меншою мірою для *P. ovale* характерні два типи тканинних шизонтів. Разом зі штамами, що швидко залишають печінку, існують шизонти, які називають *гіпнозоїтами (параеритроцитарні форми плазмодія)*. Гіпнозоїти тривало зберігаються в гепатоцитах у стані спокою («дрімають» в печінці) та активуються

або через 6-8 місяців після первинної атаки захворювання, або через 10-14 місяців після інфікування. Вони обумовлюють відновлення еритроцитарного циклу розвитку плазмодія і тому стають причиною віддалених рецидивів екзоеритроцитарного типу. При тропічній і чотириденній малярії гіпнозоїти відсутні. Таким чином, при тропічній і чотириденній малярії плазмодії швидко залишають печінку, але присутні в крові хворих впродовж всього захворювання. При триденній малярії і малярії овале паразити протягом тривалого часу не виявляються в крові, а персистують в цей час в гепатоцитах.

**Еритроцитарна шизогонія** починається після проникнення екзоеритроцитарних (тканинних) мерозоїтів шляхом ендцитозу в еритроцити, де вони збільшуються в розмірах і перетворюються на нестатеві форми — трофозоїти (молоді паразити, що ростуть з одним ядром). Трофозоїти утилізують гемоглобін. В ході їх розвитку в еритроцитах відбувається накопичення пігменту. Юні трофозоїти містять ядро з одним хроматиновим зерном і зовні нагадують перстень або кільце. Незрілі трофозоїти мають омебовидну форму, а трофозоїти *P. vivax* здатні пересуватися всередині еритроцитів. У зрілих трофозоїтів ядра діляться; внаслідок чого утворюються багатоядерні шизонти (подільна форма паразита), що дають нове покоління мерозоїтів (еритроцитарні мерозоїти, морули). Процес множинного поділу шизонту називається меруляція. Мерозоїти разом з токсичними продуктами їх метаболізму залишають уражений еритроцит після розриву його оболонки і виходять у плазму крові. Далі мерозоїти укорінюються в нові еритроцити, після чого починається новий цикл шизогонії.

Тривалість еритроцитарної шизогонії постійна і залежить від виду паразита. При триденній, тропічній і малярії овале від моменту укорінювання паразита в еритроцит до руйнування еритроциту проходить 48 год., а при чотириденній (збудник *P. malariae*) - 72 год. **Момент руйнування еритроцитів супроводжується виходом еритроцитарних мерозоїтів у кров і виявляється нападом лихоманки**, в результаті чого періодичність нападів лихоманки у випадку триденної та малярії овале - 48 год, тропічної - 40-48 год, а у випадку чотириденної малярії - 72 год.

З часом з еритроцитарних форм паразита (еритроцитарних мерозоїтів) формується особливий вид клітин, які називаються гамонтами (гаметами, гаметоцитами), що є чоловічими (♂) і жіночими (♀) статевими клітинами паразита. Ці клітини беруть участь в процесі статевого розмноження, для реалізації якого вони повинні потрапити в організм незараженого комара.



Потрапивши з кров'ю хворого в організм комара чоловічі і жіночі гамети попарно зливаються в зиготи, що проникають в стінку ШКТ комара і утворюють там ооцисти (рис. 27).

Рис. 27. Ооцисти в клітинах епітелію ШКТ самиці комара *Anopheles*.

Вміст ооцист в клітинах епітелію ШКТ комара зазнає *процес спорогонії*, тобто множинного поділу з утворенням спорозоїтів, чим і завершується статевий цикл розвитку малярійного плазмодія. Спорозоїти при укусі із слиною самиці комара потрапляють в кров людини і дають початок новому нестатевому циклу розвитку малярійного плазмодія.

Розвиток *P. vivax*, *P. malariae* і *P. ovale* відбувається в циркулюючій крові хворого, тому в «тонких мазках» і при дослідженні «товстої краплі» можна виявити паразитів, що знаходяться на всіх стадіях життєвого циклу. При *тропічній малярії* в периферичній крові присутні тільки молоді трофозоїти *P. falciparum* (що мають вид «кілець») і зрілі гаметоцити, оскільки шизонти розвиваються в капілярах внутрішніх органів. Вихід у периферичну кров плазмодіїв, що знаходяться на інших стадіях життєвого циклу, спостерігається, як правило, при «злюкисному» перебігу тропічної малярії через порушення мікроциркуляції і проникності капілярів.

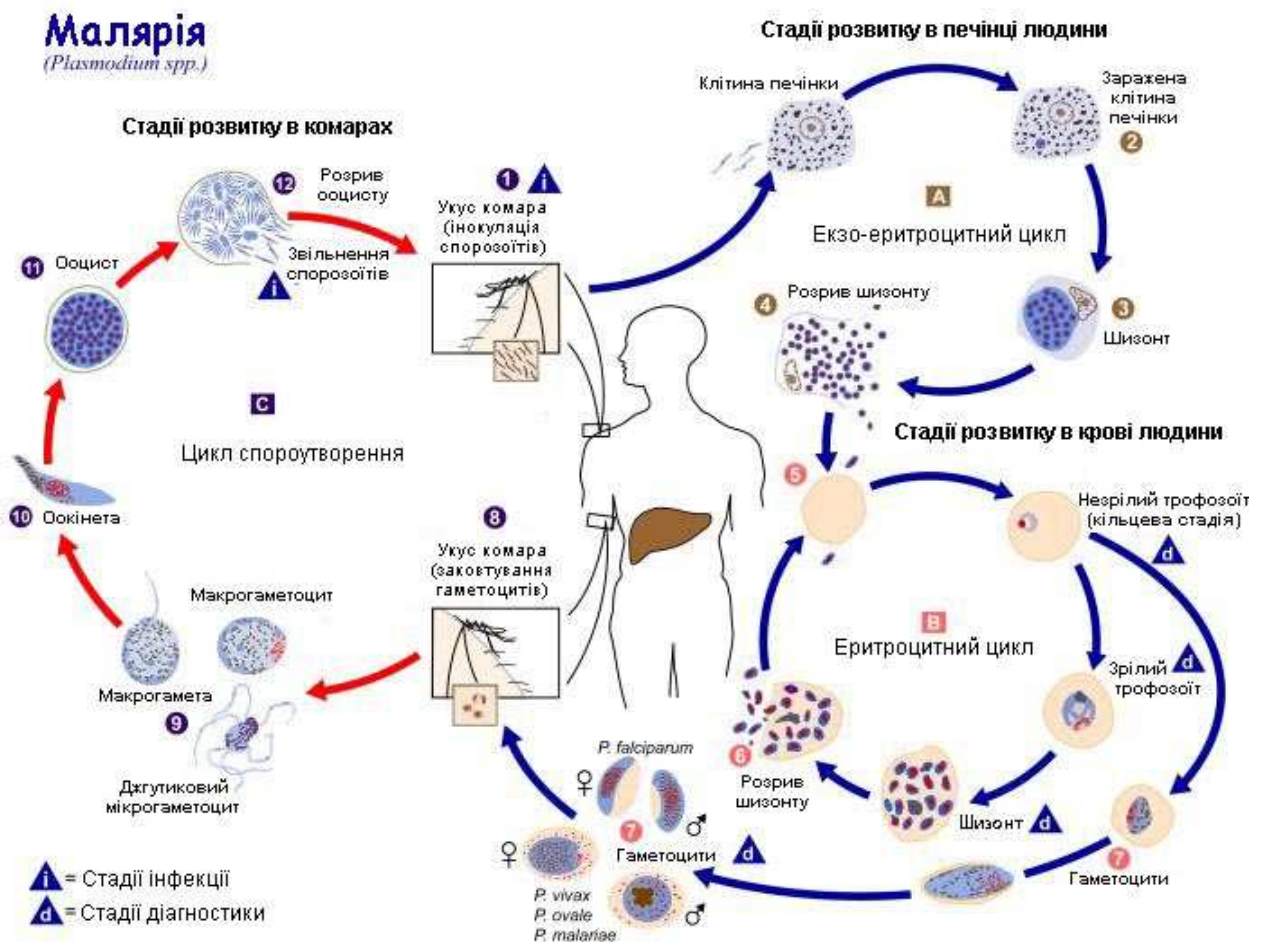


Рис. 28. Життєвий цикл збудника малярії.

Таким чином, в організмі людини збудники малярії можуть знаходитися в наступних формах (Додатки 11, 12):

- спорозоїти;
- прееритроцитарні форми;
- еритроцитарні форми;
- параеритроцитарні форми (у випадку *P. vivax* і *P. ovale*);
- гамети.

Роль цих форм збудників у розвитку і розповсюдженні малярії неоднакова і наведена в таблиці 21.

Таблиця 21

Стадія розвитку плазмодіїв	Особливості розповсюдження і перебігу хвороби
Спорозоїти	Зараження здорової людини
Прееритроцитарні форми	Інкубаційний період
Еритроцитарні форми	Клінічні прояви хвороби: напади малярії, малярійна кома тощо
Параеритроцитарні форми	Виникнення рецидивів хвороби*
Гамети	Зараження комара і подальша передача малярії від хворої людини здоровій

\* Відсутні у випадку *P. falciparum* і *P. malariae* (при тропічній і чотириденній малярії відповідно).

### Епідеміологія

Є припущення, що люди хворіють на малярію вже протягом 50 000 років. В Європейській медицині першу згадку про малярію пов'язують з ім'ям Гіппократа. Пізніше давньоримський письменник Варрон вказував на наявність в болотистих місцях якихось дрібних, невидимих оку істот, що проникають з «поганим повітрям» (*mal'aria*) в організм, що й дало початок відомій «міазматичній» теорії розвитку захворювання («міазми» - отруйні випаровування болотистих місць). Цикл розвитку паразита в організмі, стадії і закономірності появи нападів були встановлені К.Гольджи (1889 р.). Збудника малярії в крові у людини вперше виявив А.Лаверан (1880 р.).

В наш час малярія - найбільш поширене в світі тропічне захворювання. Вона залишається однією з найсерйозніших проблем охорони здоров'я майже в 100 країнах Азії, Африки і Південної Америки. В цілому, малярію виявляють в регіонах від 45° північної до 40° південної широти, частіше в тропіках і субтропіках, бо вологі і теплі регіони є найбільш сприятливими для розвитку векторів хвороби - малярійних комарів (рис. 29). В країнах з помірним кліматом основним збудником малярії є *P. vivax*, в тропіках - *P. falciparum*. У 104 ендемічних країнах реєструють близько 250 млн. нових випадків захворювання; смертність від малярії досягає 1-2 млн. щорічно. Захворюваність безпосередньо залежить від розмірів популяції комарів і кількості хворих, що є резервуаром інфекції. При цьому важливо відзначити, що забарвлення країни на карті (рис. 29) ще не означає поширеність малярії на всій її території. Малярійні комарі прив'язані до стоячої води і не відлітають від неї на відстань більше 8км. Тому в степових, пустельних зонах країн, в гірській місцевості їх немає. Це означає, що перш ніж їхати в країну, в якій є малярія, варто уточнити у приймаючої сторони, чи доведеться перебувати в епідовогнищі.

У зв'язку з розвитком індустрії туризму малярію почали виявляти в країнах за межами природного ареалу.



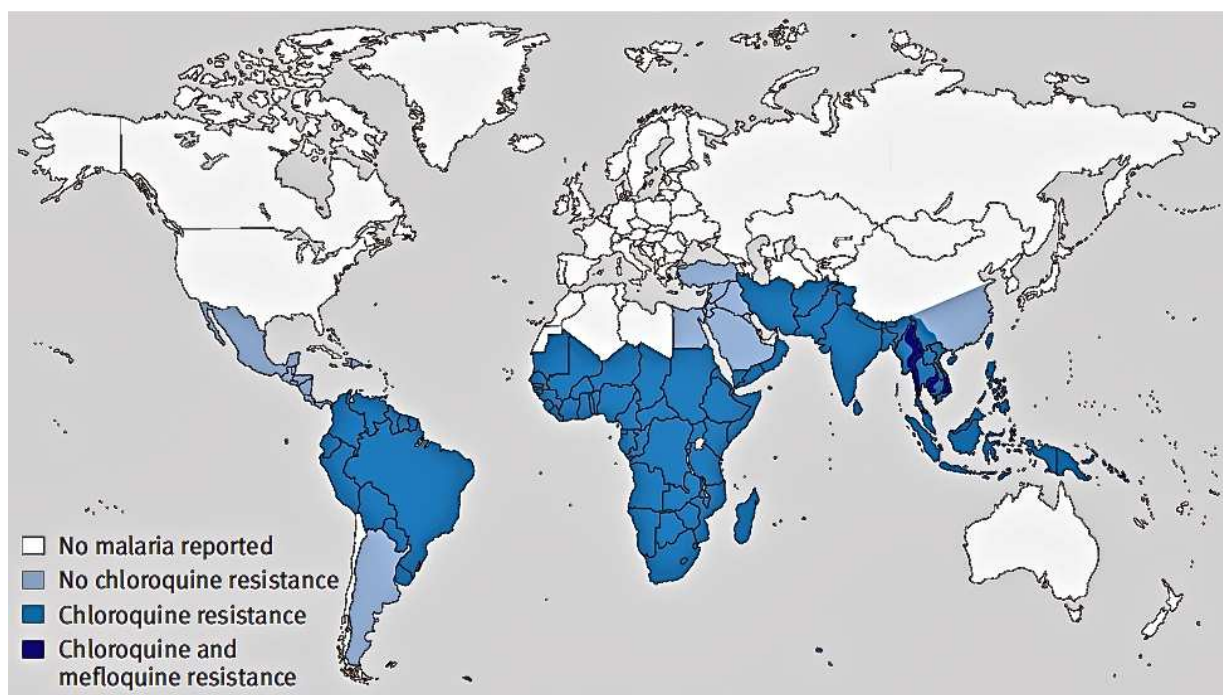


Рис. 29. Поширення малярії у світі з урахуванням її стійкості до хлорохіну та мефлохіну.

Джерелом інфекції є хвора людина або паразитоносій, а переносником (вектором) - самиця комара роду *Anopheles*. Етіологічну роль комарів довів Р. Росс (1897 р.). Комар - проміжний, а людина - остаточний хазяїн паразита. Основний механізм зараження, передачі інфекції - трансмісивний, через укуси інвазованої самиці комара. Також можливе внутрішньоутробне зараження малярією - вертикальне зараження від матері до плоду через плаценту (вроджена малярія характерна для гіперендемичних районів) і зараження в процесі пологів. Зараження малярією будь-якого типу (частіше чотириденною) можливе під час переливання крові, одержаної від донорів-паразитоносіїв, та через забруднені голки та шприци (у наркоманів).

Передається малярія виключно через укуси комарів *Anopheles*. Інтенсивність передачі залежить від чинників, пов'язаних з паразитом, переносником (комарами *Anopheles*), інфікованою людиною і навколишнім середовищем.

В світі існує близько 20 різних видів комарів *Anopheles*, що мають місцеву значущість (Додаток 10). Всі значущі види переносників інфекції кусають вночі. Комарі *Anopheles* розмножуються у воді, і кожен вид віддає перевагу певним типам водоймищ для розмноження. Так деякі види віддають перевагу мілководним прісним водоймищам, наприклад калюжам, рисовим полям, слідам від копит. Більш інтенсивна передача інфекції відбувається в місцях з більшою тривалістю життя комарів (за якої паразит має достатньо часу для завершення свого розвитку в організмі комара) і там, де переносник кусає людей, а не тварин. Так, наприклад, більша тривалість життя африканських видів переносників і той факт, що вони стійко більше люблять кусати людей, є основними причинами того, що більше 90 % всіх випадків смерті від малярії приходить на Африку.

Передача інфекції залежить також від кліматичних умов, які можуть впливати на чисельність і виживаність комарів – це режим розподілу опадів, температура і вологість. У багатьох місцях передача інфекції носить сезонний характер і досягає піку під час сезонів дощів, а також відразу після них. Епідемії малярії можуть відбуватися у випадках, коли кліматичні і інші умови раптово стають сприятливими для передачі інфекції в районах, де люди мають слабкий імунітет до малярії або не мають його взагалі. Крім того, епідемії можуть відбуватися в тих випадках, коли люди із слабким імунітетом потрапляють в райони з інтенсивною передачею малярії, наприклад, у пошуках роботи або як біженці.

Іншим важливим чинником є імунітет людини, особливо серед дорослих людей в районах з помірною або інтенсивною передачею інфекції. Сприйнятливність людини до збудників малярії складає практично 100 %. Людина, інфікована *P. falciparum*, стає небезпечною для оточуючих через 7-10 днів від початку паразитемії, а при інших видах малярії - після двох і більше нападів (гарячкових пароксизмів). За відсутності етіотропного лікування паразити можуть існувати в організмі людини тривалий час: *P. falciparum* - до 1,5 роки, *P. vivax* та *P. ovale* - до 4-х років, *P. malariae* - десятки років (або навіть довільно).

Частковий імунітет виробляється під впливом інфекції впродовж цілого ряду років, і, не дивлячись на те, що він ніколи не забезпечує повного захисту, ризик розвитку важкої хвороби у разі малярійної інфекції знижується. З цієї причини більшість випадків смерті від малярії в Африці виникає серед дітей раннього віку, тоді як в районах з менш інтенсивною передачею і низьким імунітетом ризику підлягають всі вікові групи.

Лише у деяких груп людей є генетично обумовлений природний імунітет. Корінні мешканці Західної Африки і негритянське населення Північної Америки (вихідці з того ж регіону) мають вроджену резистентність до *P. vivax*, хоча легко заражаються іншими видами плазмодіїв. Причина полягає в недостатності у них ізоантигенів групи крові Даффі, які локалізуються на поверхні еритроцитів і є рецепторами для *P. vivax*. До тропічної малярії відносно несприйнятливі носії аномального варіанту гемоглобіну S (HbS), а також особи з вродженим дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах. У багатьох ендемічних регіонах малярійні плазмодії (особливо *P. falciparum*) стійкі до багатьох протималярійних препаратів.

### **Патогенез та клінічні прояви**

Малярія - це гостра гарячкова хвороба. У людини, яка не має імунітету, симптоми спостерігаються через сім або більше днів (зазвичай через 10-15 днів) після укусу інфікованого комара. Перші симптоми (лихоманка, головний біль, озноб, блювота) можуть бути слабо виражені, що утрудняє виявлення малярії. Якщо не почати лікування протягом перших 24 годин, викликаного *P. falciparum* малярія може розвинутися у важку хворобу, що часто закінчується смертельним результатом. У дітей з важкою малярією часто розвивається один або більше з наступних симптомів: важка анемія, дихальна

недостатність у зв'язку з метаболічним ацидозом або церебральна малярія. У дорослих людей також часто спостерігається ураження декількох органів. В ендемічних за малярією районах у людей може розвиватися частковий імунітет, при якому інфекції протікають без симптомів.

У випадках *P. vivax* і *P. ovale* через декілька тижнів або місяців після первинного інфікування можуть відбуватися клінічні рецидиви, навіть якщо пацієнт покинув ендемічний за малярією район. Ці рецидиви відбуваються через гіпнозоїти (параеритроцитарні форми) паразитів, що «дрімають» в печінці (у випадку *P. falciparum* і *P. malariae* гіпнозоїти відсутні), тому для повного виліковування необхідна спеціальна терапія, націлена на ці стадії розвитку малярійного плазмодія в печінці.

Клінічна картина малярії характеризується класичною тріадою: гарячкові пароксизми (малярійні напади), анемія, гепатоспленомегалія.

Всі клінічні прояви малярії пов'язані з еритроцитарною шизогонією — ростом та розмноженням в еритроцитах нестатевих форм паразита. Тканинна шизогонія перебігає без симптомів. Розвиток *малярійних нападів (гарячкових пароксизмів)* співпадає із закінченням еритроцитарного циклу розвитку паразитів і масовим руйнуванням уражених еритроцитів. При зараженні *P. vivax*, *P. ovale* і *P. falciparum* напади виникають з інтервалом в 48 год, при зараженні *P. malariae* - в 72 год.

Прояви малярії обумовлені масовою загибеллю еритроцитів, інфікованих паразитами. Основний симптом захворювання - лихоманка (обумовлена реакцією організму на надходження в кров патологічно зміненого білка еритроцитів, паразитів та їхніх метаболітів). Головні патогенетичні механізми - гемоліз, анемія, гіперкоагуляція (аж до утворення тромбів та крововиливів) та мікроциркуляторні порушення. Тривалість інкубаційного періоду малярії варіює від 6-40 діб до 6 місяців і навіть декількох років. Продромальний період (що виявляється нездужанням, слабкістю, головним болем) складає 2-3 доби. У більшості випадків типовим нападам, що правильно чергуються, передують лихоманка неправильного типу (ініціальна лихоманка). Гарячковий напад характеризується появою ознобу і підвищенням температури тіла до 38-41 °С, потім настає сильне потовиділення з подальшим критичним падінням температури. З 3-4-го дня хвороби з'являється гепатоспленомегалія. Велику небезпеку становлять злоякісні форми малярії: церебральна форма (з появою ознак менінгізму, коматозним станом), чорноводна лихоманка (гемоглобінурійна форма з масованим внутрішньосудинним гемолізом, вираженою жовтяницею та ураженням нирок), алгідна форма (з розвитком інфекційно-токсичного шоку). Одне з частих ускладнень малярії - розрив селезінки.

### ***Клінічні ознаки та симптоми при різних видах малярії***

***При тривалій малярії*** (збудник - *P. vivax*) можливі два типи інкубації плазмодія - короткий (10-21 доба) і довгий (≥ 6—8 міс.).

Первинна інфекція супроводжується початковою лихоманкою, яка стає щоденною або повторюється з інтервалом в 48 год. Напади виникають зазвичай вранці, приблизно в один і той же час, проходять з вираженим ознобом та

швидким підвищенням температури тіла до 40-41 °С. Вони продовжуються по 6-8 год, потім температура тіла нормалізується. Якщо хворий не отримує специфічну терапію, малярійні напади повторюються протягом 3-6 тижнів, поступово стають все більш легкими, і самостійно припиняються. Через 10-14 днів від початку захворювання розвиваються помірно виражені анемія, гепато- та спленомегалія. У осіб, що не отримували специфічну терапію (або при недостатньо ефективному лікуванні), можливий розвиток ранніх (через < 2 місяців) і віддалених (через 6-8 місяців) рецидивів. У разі рецидиву малярії гарячкові пароксизми виникають при більш вираженій паразитемії.

**При малярії овале** (збудник - *P. ovale*) тривалість інкубаційного періоду складає 11-16 діб. Ініціальна лихоманка зустрічається рідко. Малярійні напади виникають ввечері та вночі з інтервалом в 48 год.; вони перебігають без вираженого ознобу, з невисокою лихоманкою. Загальна тривалість даної форми малярії в середньому складає два роки.

**При чотириденній малярії** (збудник - *P. malariae*) інкубаційний період варіює від 3 до 6 тижнів. З початку захворювання малярійні напади повторюються строго через 72 години та починаються зазвичай опівдні. На відміну від інших форм малярії вони характеризуються найбільш тривалим ознобом. Тривалість найгарячковішого пароксизму складає близько 13 годин. Анемія, сплено- та гепатомегалія розвиваються повільно та виявляються через  $\geq 2$  тижні від початку захворювання. За відсутності специфічного лікування клінічні прояви чотириденної малярії зникають після 8-14 нападів. Як звичайно, первинна атака захворювання супроводжується розвитком 1-3 ранніх рецидивів (через 14-53 доби). Проте еритроцитарна шизогонія може продовжуватися багато років. Чотириденна малярія характеризується доброякісним перебігом. Проте в ендемічних районах Африки є кореляція між частотою розвитку даної форми малярії та нефротичним синдромом (у дітей).

**Тропічна малярія (зляквісна триденна, блискавична триденна малярія)**, збудник - *P. falciparum*) відрізняється варіабельністю клінічних проявів і тенденцією до важкого, зляквісного перебігу. Інкубаційний період складає  $\geq 8$ -16 діб. При первинному інфікуванні зазвичай розвивається ініціальна лихоманка. Гарячкові пароксизми тривалі (до 24-36 год.), можуть наступати без ознобу на стадії жару, температура тіла швидко досягає 39-41 °С. Можлива також постійна лихоманка, при якій періоди нормалізації температури тіла відсутні (замість них реєструється субфебрильна температура - 37-38 °С). Напади супроводжуються сильним головним і м'язовим болем, нудотою, зрідка - блювотою. Іноді з'являється біль в животі, рідкі випорожнення. Рано виявляються хворобливість і збільшення печінки і селезінки (через 7 діб), хоча спленомегалія рідко буває значною. У ці ж терміни можлива поява ознак гепатиту (жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів в крові). Паразитемія швидко наростає і протягом декількох днів стає вираженою. Вже після перших нападів малярії розвивається анемія.

**Ускладнення**, що нерідко ведуть до летального результату, характерні, в основному, для тропічної малярії і включають малярійну кому, гостру ниркову недостатність, малярійний алгід (інфекційно-токсичний шок), гостру ди-

хальну недостатність і гемоглобінурійну лихоманку. Серйозним, але рідкісним ускладненням триденної малярії є розрив селезінки, що вимагає негайного хірургічного втручання.

### **Рецидиви**

Розрізняють рецидиви малярії *ранні* (виникають протягом 3 місяців) та *пізні* (виникають пізніше 3 місяців).

Існують рецидиви *клінічні*, що супроводжуються підвищенням температури тіла, відповідною клінічною картиною, і *паразитарні*, в основі яких лежить поява збудника в крові при картині повного здоров'я.

За походженням рецидиви бувають *еритроцитарні* (збереження збудника в периферичній крові після лікування з подальшим рецидивом) і *екзоеритроцитарні* (поява збудника в крові унаслідок збереження його в печінці (наявність гіпнозоїтів паразита)). Еритроцитарний тип рецидиву характерний для *P.malariae*, екзоеритроцитарний - для *P.ovale* та *P.vivax*.

Причиною рецидивів можуть бути неадекватно проведена терапія, стійкість збудника, одночасне призначення протималярійних препаратів і глюкокортикостероїдів, важка супутня соматична патологія.

### **Група ризику зараження малярією**

Як вже зазначалося, ризику захворювання малярією підлягає приблизно половина населення світу. Більшість випадків захворювання на малярію і смерті від неї відмічається в Африці на південь від Сахари. Проте Азія, Латинська Америка і, меншою мірою, Близький Схід і окремі частини Європи також охоплені цією хворобою. У 2011 році передача малярії продовжувалася в 99 країнах і територіях.

#### *Групи населення особливого ризику:*

- діти раннього віку: у районах стійкої передачі інфекції, діти, у яких ще не розвинувся захисний імунітет проти найважчих форм цієї хвороби;
- вагітні жінки, які не мають імунітету: у зв'язку з тим, що малярія призводить до великого числа викиднів і може призводити до материнської смерті;
- частково імунізовані вагітні жінки: у районах з високим рівнем передачі інфекції малярія може призводити до викиднів і народження дітей з низькою масою тіла, особливо у випадках першої і другої вагітностей;
- ВІЛ-інфіковані вагітні жінки з частковим імунітетом: у районах із стійкою передачею інфекції ці жінки підлягають підвищеному ризику захворювання під час вагітності. До того ж, у випадках малярійної інфекції плаценти існує підвищений ризик передачі ВІЛ-інфекції від матерів новонародженим;
- люди з ВІЛ/СНІДом;
- особи, які здійснюють міжнародні поїздки з неендемичних районів у зв'язку з відсутністю у них імунітету;
- іммігранти з ендемічних районів і їхні діти, які живуть в неендемичних районах і повертаються в свої рідні країни з тим, щоб відвідати родичів і друзів, підлягають ризику у зв'язку зі зменшенням або відсутністю імунітету.

## Імунітет

Після перенесення малярії формується нестійкий видо- і штамоспецифічний нестерильний імунітет. Можливі повторні захворювання.

Імунна відповідь складна, включає гуморальний і клітинний компоненти, розвивається поступово від нападу до нападу. Постійний контакт із збудником в ендемічних районах забезпечує підтримку імунної відповіді на рівні, що не допускає клінічних проявів. Якщо особи, які постійно проживали в ендемічному районі, покидають його більше ніж на 2 роки, то протималярійний імунітет у них практично редукується. У багатьох країнах з високою поширеністю малярії є території, на яких малярія майже або зовсім не зустрічається, тому жителі таких місцевостей імунітету до неї не мають.

Видо- і штамоспецифічність імунітету призведе до можливості зараження декількома видами або штамами плазмодія одночасно або послідовно.

**Малярія є провідною причиною смертності дітей у віці до п'яти років.** Неімунними вважаються: діти молодше 5 років; діти, які живуть за межами ендемічних вогнищ, але недавно відвідували такі вогнища; діти, які не відвідували ендемічні вогнища більше 6 міс. У дітей старше 5 років, які постійно проживають в ендемічному вогнищі, передбачається наявність часткового імунітету, але його напруженість, безумовно, визначається частотою зараження в тому районі, де живе дитина.

## Діагностика

Малярія не має специфічних симптомів. Основні її симптоми (лихоманка, озноб, головний біль, слабкість, біль у животі, діарея, блювота, нудота, ломота в суглобах і м'язах, а у випадку *P. falciparum* іноді – поколювання в шкірі) часто приймають за грип або застуду. Діти у віці до п'яти років більш схильні до зараження малярією, ніж дорослі. Хоча симптоми малярії у дітей схожі з клінічною картиною, що спостерігається у дорослих, діагностувати і лікувати малярію у дітей важче. Напад малярії у маленьких дітей може початися з важкої анемії, швидкого обезводнення, фібрильних судом і нападів.

Недіагностована і нелікована малярія може у ряді випадків швидко призвести до летального результату. Тому малярія повинна передбачатися у будь-якого хворого з лихоманкою з відповідним епідеміологічним анамнезом (проживання, тимчасове перебування в малярійній місцевості) в період часу між сьомим днем від першого можливого зараження до кінця третього місяця (дуже рідко довше) після останнього можливого зараження.

Малярія входить до списку найнебезпечніших інфекційних захворювань, які найчастіше «привозять» з далеких південних країн (крім малярії до цього списку входять черевний тиф, омеліаз, холера). Причому на малярію приходить половина зареєстрованих випадків даних захворювань. З нею важко боротися, адже поки що від малярії не існує вакцини, і вона має тривалий інкубаційний період. Після повернення з подорожі захворювання може виявитися не відразу, а через тиждень або навіть місяць. В цьому випадку можуть не пов'язати захворювання з поїздкою і поставити невірний діагноз, і хворий

потрапити до лікарні не інфекційного профілю, а, наприклад, в лікарню терапевтичного профілю в нефрологічне відділення.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ до надання лікування всі передбачувані випадки малярії необхідно підтверджувати діагностичним тестуванням (або мікроскопією, або діагностичним експрес-тестом), що базується на виявленні паразита. Результати паразитологічного підтвердження можуть бути отримані за 15 або менше хвилин. Проводити лікування, базуючись тільки на симптомах, необхідно тільки в тих випадках, коли паразитологічний діагноз неможливий. Детальні рекомендації ВООЗ щодо діагностування та лікування наведені в другому виданні «Основних принципів по лікуванню малярії» (англ. - «Guidelines for the treatment of malaria», 2nd edition. - WHO, 2010).

***При діагностиці малярії враховують:***

1.) гострий початок хвороби, виражені симптоми інтоксикації, циклічний перебіг з чергуванням нападів лихоманки та періодів апірексії, збільшення печінки і селезінки, розвиток прогресуючої гемолітичної анемії;

2.) дані епідеміологічного анамнезу (перебування в малярійній місцевості, відсутність або недостатність хіміопрофілактики; переливання крові, наркоманія);

3.) результат діагностичного експрес-теста;

4.) дані лабораторних досліджень:

4.1.) результати гемограми: зниження рівня гемоглобіну, лейкопенія, лімфоцитоз, збільшення ШОЕ;

4.2.) результати мікроскопії «товстої краплі» крові, що дає можливість виявити плазмодіїв і встановити рівень паразитемії в 1 мкл крові;

4.3.) дані мікроскопії «тонкого мазка» крові для визначення виду плазмодія;

5.) також можливе використання серологічних методик (РІФ, ІФА), полімеразної ланцюгової реакції, хоча вони мають значно менше практичне значення.

Паразитологічна діагностика малярії базується на виявленні нестатевих і статевих форм збудника при мікроскопічному дослідженні крові, що можливо тільки в період розвитку плазмодія в еритроциті. Препарати крові, приготовані методом «товстої краплі» (основний метод) та «тонкого мазка», забарвлені за Романовським-Гімзе, використовують для виявлення плазмодіїв і встановлення їх виду (Додатки 11, 12).

Забір крові для дослідження (придатна капілярна кров, яку беруть з пальця, і венозна кров) проводиться в період лихоманки і нормалізації температури тіла. У осіб, які вперше контактували з даною інфекцією (неімунні особи) та у дітей молодшого віку перші напади можуть перебігати за дуже низькою паразитемією, що іноді не виявляється при мікроскопії. Тому за відсутності плазмодіїв у вихідних препаратах крові дослідження повторюють через 6-12 год. *Спочатку мікроскопічно досліджують «товсту краплю», потім для уточнення виду збудника – «тонкий мазок».*

Чутливість методу «товстої краплі» така, що при перегляді 100-150 полів зору можна виявити близько 8 паразитів в 1 мкл крові (100 полів зору -

0,2мл крові). Препарат вважається негативним, якщо паразити не виявлені після перегляду 200-300 полів зору «товстої краплі».

В «тонкому мазку», що фіксується до забарвлення, зберігаються морфологічні особливості як ураженого еритроцита, так і властивості даного виду паразита. «Тонкий мазок» крові є доповненням до «товстої краплі».

### **Оцінювання інтенсивності паразитемії**

При оцінюванні інтенсивності паразитемії враховують сумарно нестатеві і статеві форми, за винятком *P. falciparum*. Інтенсивність паразитемії оцінюють одним з наступних методів [117].

#### 1. Оцінювання інтенсивності паразитемії за «товстою краплею».

##### 1.1. Визначення числа паразитів в 1 мкл крові.

Підраховується кількість паразитів по відношенню до певної кількості лейкоцитів. При виявленні 10 і більше паразитів на 200 лейкоцитів підрахунок закінчують. При виявленні 9 і менше паразитів на 200 лейкоцитів підрахунок продовжують для визначення кількості паразитів на 500 лейкоцитів. При виявленні одиничних паразитів в «товстій краплі» підраховують їх кількість на 1000 лейкоцитів.

Кількість паразитів в 1 мкл крові визначають за наступною формулою:

$$X = A \cdot \frac{B}{C},$$

де:

X - кількість паразитів в 1 мкл крові;

A - підрахована кількість паразитів;

B - кількість лейкоцитів в 1 мкл крові даного хворого;

C - підрахована кількість лейкоцитів.

##### 1.2. Орієнтовна оцінка паразитемії.

Метод не дає повного уявлення щодо інтенсивності паразитемії і використовується тільки у випадку, коли немає можливості визначити кількість паразитів в 1 мкл крові.

Ступені паразитемії	Умовне позначення*	Число паразитів на число полів зору**	Число паразитів в 1 мкл крові
IV	+	1 - 10 на 100 полів зору	5-50
III	++	11 - 100 на 100 полів зору	50-500
II	+++	1 - 10 на 1 поле зору	500-5000
I	++++	більше 10 на 1 поле зору	більше 5000

Примітки:

\* + Позначення інтенсивності паразитемії.

\*\* Дуже інтенсивна паразитемія - більше 100 збудників в одному полі зору - свідчить про наявність в 1 мкл крові 100 тис. і більше одиниць плазмодія.



1.3. Оцінка паразитемії за середньою кількістю паразитів по відношенню до полів зору мікроскопа. Результат оцінюється при перегляді не менше 200-300 полів зору. Наприклад, 20-30 паразитів в одному полі зору або 2-3 паразити на 10 полів зору тощо.

2. Оцінка інтенсивності паразитемії за «тонким мазком» у відсотках уражених еритроцитів.

Підраховується кількість уражених еритроцитів, що приходить на 10000 еритроцитів. Цей метод дозволяє отримати уявлення про інтенсивність паразитемії при її відносно високому рівні до початку лікування і впродовж подальшого періоду після початку лікування, коли ще є можливість виявлення паразитів по відношенню до 10 тис. еритроцитів.

Відсоток уражених еритроцитів визначають за наступною формулою:

$$X = N \cdot \frac{100}{10000},$$

де:

X - відсоток уражених еритроцитів;

N - число уражених еритроцитів на 10 000 підрахованих еритроцитів.

Підрахунок відсотка уражених еритроцитів безпосередньо обумовлює прогноз захворювання (таблиця 22).

Таблиця 22

Прогноз малярії залежно від числа уражених еритроцитів

Відсоток уражених еритроцитів при тропічній малярії	Відповідна летальність
2 %	0,5 %
2–10 %	7–20 %
більше 10 % (більше 500 тис. в 1 мкл)	більше 50 %
27 %	до 100 %

Визначення вираженості паразитемії необхідно для вибору ступеня інтенсивності проведення специфічної протималярійної терапії (при високому рівні паразитемії у хворих на тропічну малярію переважне парентеральне введення препаратів) та для контролю ефективності підібраної специфічної терапії.

Прогноз погіршується навіть за низької паразитемії, якщо в крові переважають зрілі форми паразитів. Перевага молодих форм (більше 50 %) є зазвичай позитивною ознакою прогнозу.

Наявність малярійного пігменту в нейтрофілах периферичної крові дозволяє підтвердити малярію у дітей з вираженою анемією, а також важку малярію, коли внаслідок секвестрації зникає або знижується паразитемія.

Виявлення в крові пацієнта тільки кільцеподібних трофозоїтів свідчить про початковий період хвороби. Приєднання до них ще й гамет свідчить про не менше ніж десятиденний період захворювання.

Слід дотримуватися диференційного підходу до постановки діагнозу «малярія» в ендемічній зоні. Необхідно враховувати, що незначна паразитемія може зустрічатися у місцевих жителів на тлі повного здоров'я. І навпаки, одиничні плазмодії у хворого, який нещодавно приїхав у малярійну зону, можуть викликати істотне порушення його стану здоров'я. В той же час виявлення незначної паразитемії на фоні важкого стану місцевого жителя в деяких випадках вимагає пошуку дійсної причини захворювання, відмінної від малярії.

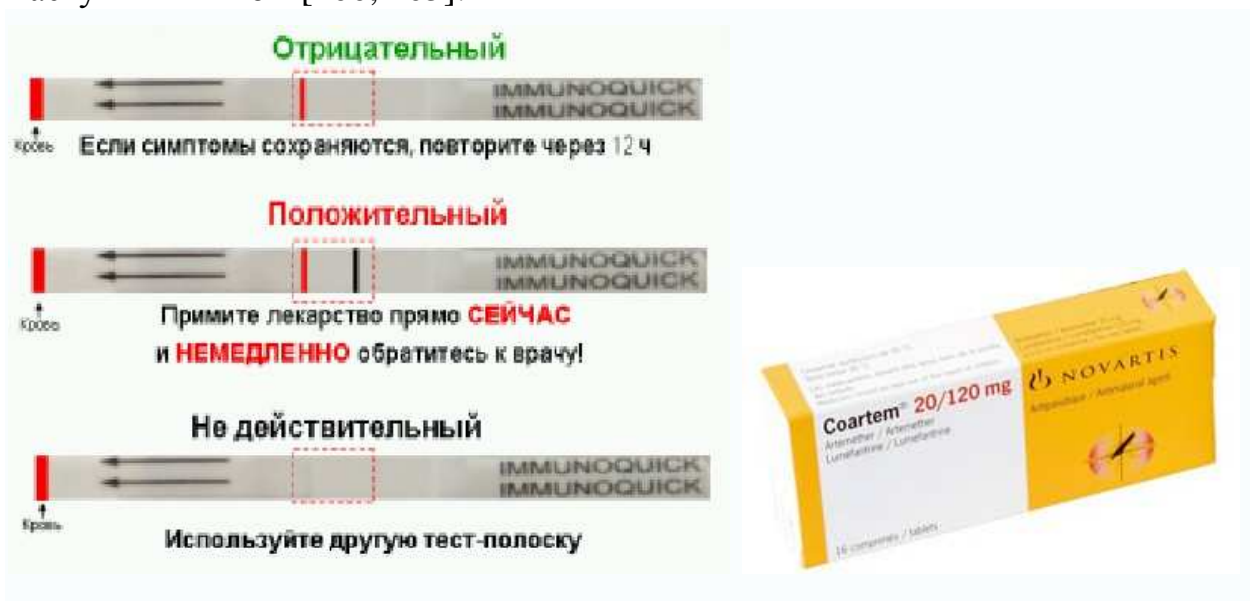
В цілому лабораторний висновок за результатами проведеного паразитоскопічного дослідження повинен містити наступні дані:

- наявність малярійного плазмодія;
- вид плазмодія;
- стадія розвитку збудника;
- відсоток уражених еритроцитів;
- постадійна інтенсивність паразитемії.

### **Методи експрес-діагностики малярії**

На даний час розроблено декілька методів експрес-діагностики малярії, наприклад, тест-системи ParaSight-F (США) та ICT (Австралія) дозволяють виявляти антигени *P. falciparum*. За допомогою методу Nested-ПЦР виявляють ДНК малярійних плазмодіїв *P. falciparum* у крові. На фармацевтичному ринку деяких країн можна придбати протималярійний медичний набір, до якого входять експрес-тест на малярію та препарат коартем.

Експрес-тест являє собою діагностичну тест-смужку, що працює аналогічно тестам на вагітність або наркотики. Тільки у даному випадку для проведення дослідження потрібна крапля крові. Препарат коартем потрібен у випадку позитивного результату тесту. Оцінювати результат тесту необхідно наступним чином [100, 105]:



Якщо діагностичні тест-смужки протималярійного медичного набору показали позитивні результати, треба впродовж 3 днів приймати коартем по 4 таблетки вранці і увечері (24 таблетки на курс лікування). Приймати коартем протягом 3 днів необхідно навіть у разі зникнення лихоманки та інших симптомів хвороби після перших прийомів препарату. Погіршення самопочуття після прийому коартему є нормальним явищем, бо пов'язане з механізмом дії ліків: препарат руйнує малярійні плазмодії в крові, що призводить до вивільнення їхніх токсинів. Стійких до коартему малярійних плазмодіїв поки не існує! Проте у разі появи блювоти після прийому коартему необхідно звернутися до лікаря, щоб підібрати для лікування інший препарат. При цьому необхідно пам'ятати, що препарат, який застосовувався пацієнтом для профілактики малярії для лікування не підходить.

### Лікування

Раннє діагностування і лікування малярії сприяють ослабленню тяжкості хвороби і запобіганню смерті. Це також сприяє зниженню рівня передачі малярії. На даний момент найкращим лікуванням, особливо малярії *P.falciparum*, є **артемізинін-комбінована терапія (АКТ)**.

Навіть для найнебезпечнішої форми хвороби – тропічної малярії (*P.falciparum*) – ефективного лікування відносно легко досягти на початку хвороби, але якщо терапію не розпочато своєчасно, то може розвинутися синдром зляканої тропічної малярії з можливим летальним результатом менш ніж через 48 годин після появи перших симптомів хвороби. Летальний результат при ускладненій тропічній малярії зазвичай настає впродовж 96 годин від прояву захворювання, тому мета хіміопрофілактики і хіміотерапії – щонайшвидше досягти терапевтичної концентрації хіміопрепаратів у крові хворого.

Детальні рекомендації ВООЗ щодо діагностування та лікування наведені в другому виданні «Основних принципів по лікуванню малярії» (англ. «Guidelines for the treatment of malaria», 2nd edition. - WHO, 2010). Друге видання «Принципів» являє собою складені на фактичних даних поточні рекомендації для країн відносно діагностування і лікування малярії. Основна відмінність від першого видання «Принципів» (опублікованих у 2006 р.) полягає в тому, що акцент робиться на тестуванні перед лікуванням, а перелік рекомендованих препаратів доповнюється новою АКТ.

За останні роки лікарська терапія нового типу – АКТ, змінила лікування малярії, але при неналежному використанні лікарські засоби можуть стати неефективними. За оцінками ВООЗ, 80 країн прийняли АКТ як лікарську терапію першої лінії неускладненої малярії *P.falciparum*. У другому виданні «Принципів» ВООЗ підкреслює важливість лікування цієї найсмертоноснішої форми малярії проведенням заснованої на артемізиніні комбінованої терапії. Зараз ВООЗ додала до переліку рекомендованих препаратів п'ятий препарат АКТ – дигідроартемізинін-піперахін. Коротка характеристика найвідоміших протималярійних препаратів наведена в таблиці 23. Індивідуальні характеристики препаратів наведені у II-IV розділах.

Препарат	Англ. назва	Профілактика*	Лікування*	Примітки
Артеметер/ люмефантрин	Artemether/ Lumefantrine	-	+	торгові назви: коартем, ріамет, ріамед
Артесунат/ амодіахін	Artesunate/ Amodiaquin	-	+	
Атовахон/ прогуаніл	Atovaquone/ Proguanil	+	+	торгова назва - маларон
Хінін	Quinine	-	+	
Хлорохін (Хлорокін)	Chloroquine	+	+	після появи до нього резис- тентності ви- користання обмежене
Доксициклін	Doxycycline	+	+	
Мефлохін (Мефлокін)	Mefloquine	+	+	торгова назва - ларіам
Прогуаніл	Proguanil	-	+	
Примахін	Primaquine	+	-	
Сульфадоксин/ піриметамін	Sulfadoxine/ Pyrimethamine	+	+	торгова назва - фансидар

\* Позначка «+» означає, що препарат застосовується для профілактики чи лікування малярії, позначка «-» означає, що препарат не застосовується для профілактики чи лікування малярії.

### Контроль і оцінка ефективності лікування малярії

При лікуванні хворого на малярію необхідно контролювати рівень паразитемії. Якщо через 48 год. від початку лікування паразитемія істотним чином не зменшується, необхідно замінити препарат і змінити схему лікування.

При частковій резистентності *P.falciparum* до хіміопрепаратів можливий розвиток віддалених рецидивів тропічної малярії. У зв'язку з цим протягом 1-1,5 місяців після завершення курсу хіміотерапії доцільно з інтервалом 1-2 тижні досліджувати препарати крові на малярію.

**Ефективність лікування оцінюють за трьома градаціями:** рання неефективність, пізня неефективність і ефективне лікування [104].

**Рання неефективність:**

- розвиток клінічних симптомів важкої малярії на 1-й, 2-й або 3-й день лікування на тлі паразитемії;

- температура від 37,5 °C на 2-й день лікування і збільшення рівня паразитемії в порівнянні з рівнем до лікування;
- температура від 37,5 °C на 3-й день лікування за наявності паразитемії;
- паразитемія на 3-й день лікування від 25 % в порівнянні з рівнем паразитемії до лікування.

*Пізня неефективність:*

- розвиток клінічних симптомів важкої малярії за наявності паразитемії з 4-го по 28-й день від початку лікування за відсутності ознак ранньої паразитемії;
- температура від 37,5 °C за наявності паразитемії з 4-го по 28-й день лікування за відсутності ознак ранньої паразитемії.

*Ефективність лікування:*

- відсутність паразитемії і температура нижче 37,5 °C на 28-й день від початку лікування за відсутності ознак ранньої або пізньої паразитемії.

Контроль ефективності лікування проводиться шляхом дослідження товстої краплі крові з підрахунком паразитемії в 1 мкл крові. Ці дослідження виконують щодня з 1-го по 7-й день від початку специфічного лікування. У разі зникнення паразитів в межах цього періоду подальші дослідження препаратів крові проводяться на 14-й, 21-й і 28-й день від початку лікування. При виявленні резистентності і відповідно неефективності лікування протималярійний препарат замінюють на специфічний препарат іншої групи і дослідження крові знову повторюють.

### **Стійкість малярійних плазмодіїв до протималярійних препаратів**

Стійкість (резистентність) малярійних плазмодіїв до протималярійних препаратів є серйозною проблемою. Резистентність *P.falciparum* до попередніх поколінь ліків, таких як хлорохін і піриметамін/сульфадоксин (фансидар), широко розповсюдилася у 1970-1980-х роках, підбиваючи зусилля по боротьбі з малярією і зводячи нанівець завоювання в області виживання дітей.

Останніми роками стійкість малярійних плазмодіїв до артемізиніну була виявлена в субрегіоні Великого Меконгу: у Камбоджі, М'янмі, Таїланді та В'єтнамі. *Існують численні чинники, що сприяють появі і розповсюдженню стійкості, проте одним з основних чинників є використання одних лише оральних препаратів на основі артемізиніну та його похідних в якості монотерапії.* При монотерапії оральними препаратами на основі артемізиніну та його похідних пацієнти можуть передчасно припинити лікування у зв'язку зі швидким зникненням симптомів малярії. При такому незавершеному лікуванні в крові у пацієнтів залишаються стійкі паразити. Без другого препарату, що надається як компонент комбінованої терапії (як це робиться при АКТ), ці стійкі паразити виживають і можуть бути передані комару, а потім іншій людині. Тому за рекомендаціями ВООЗ пероральні монопрепарати артемізиніну та його похідних необхідно вилучити з торгівлі, оскільки їх застосування прискорює розвиток резистентності паразитів. Запобігти розвитку лікарської резистентності паразитів можна належним діагностуванням пацієнтів і прийомом ними повної дози АКТ.

Як повідомляє ВООЗ [99], якщо стійкість до артемізиніну отримає подальший розвиток і розповсюдиться в інші великі географічні райони, наслідки для здоров'я людей можуть бути катастрофічними, оскільки поява альтернативних протималярійних ліків, принаймні, в найближчі п'ять років не очікується. Тому ВООЗ рекомендує проводити регулярний моніторинг за стійкістю до протималярійних препаратів. Детальні рекомендації наведено в «Глобальному плані утримування стійкості до артемізиніну», який було розроблено у 2011 р. Глобальною програмою ВООЗ по боротьбі з малярією при проведенні консультацій більш ніж зі 100 експертами по малярії з Партнерства «Звернення назад малярії» (англ. «the Roll Back Malaria Partnership»). Фінансування забезпечується Фондом Білла і Мелінди Гейтс (англ. Bill and Melinda Gates Foundation)\*.

### **Основні заходи боротьби з малярією**

***Малярія є трансмісивною хворобою, якій можна повністю запобігти і яку можна вилікувати! Основні заходи боротьби з малярією включають:***

- своєчасне і ефективне лікування хвороби в першу чергу комбінованими препаратами на основі артемізиніну та його похідних (АКТ);
- використання людьми групи ризику просочених інсектицидом сіток і розпилювання в приміщеннях інсектицидів залишкової дії для боротьби з комарами - переносниками захворювання.

Профілактика і лікування малярії повинні орієнтуватися на актуальні дані щодо резистентності збудника хвороби в даному регіоні. Інформацію щодо місцевих моделей зараження малярією можна знайти на веб-сайті CDC <http://wwwnc.cdc.gov/travel/>

### **Вакцина від малярії**

Велике значення для перемоги над хворобою має розробка і виробництво вакцини. ***На даний момент ліцензованих вакцин проти малярії, як і проти будь-яких інших паразитів людини, немає.*** На найбільш просунутих стадіях дослідження знаходиться вакцина проти *P.falciparum*, відома як RTS,S/AS01, або Mosquirix («Москірикс») [106]. Розробкою даної вакцини займається британська фармацевтична компанія GlaxoSmithKline (GSK) за підтримки ВООЗ. Фінансування проекту здійснює Фонд Білла і Мелінди Гейтс\*.

Робота над розробкою вакцини триває вже близько 30 років. Вакцина розробляється з метою захисту від малярії, в першу чергу, дітей молодшого віку. Ефективність вакцини у групі дітей старшого віку була оцінена у 2011 р. і

---

\*Фонд Білла і його дружини Мелінди - найбільший у світі благодійний фонд.

Фонд Гейтса працює з 1994 р. і спочатку іменувався Фонд Уільяма Гейтса (англ. William H. Gates Foundation). У 1999 р. він змінив назву на Фонд Білла і Мелінди Гейтс (англ. Bill and Melinda Gates Foundation), а у 2000 р. відбулося його злиття з Освітнім фондом Гейтса (англ. Gates Learning Foundation). Bill and Melinda Gates Foundation підтримує благодійні проекти в області здоров'я і освіти по всьому світу, допомагає бідним державам справлятися із загрозою голоду. Так Фонд фінансує проекти щодо боротьби з малярією, профілактики і лікування ВІЛ, туберкульозу; вакцинації дітей в Індії та Африці.

склала 55 %. Результати останнього тестування вакцини Mosquirix опубліковані в The New England Journal of Medicine (2012 р.). Дослідження проводилися на дітях у семи країнах Африки: Буркіна-Фасо, Гане, Габоні, Малаві, Мозамбіку, Кенії та Танзанії. Для участі у випробуванні були відібрані 15,5 тисяч дітей. У групі немовлят ефективність вакцини склала лише 30 %.

На даний момент вакцину удосконалюють, дослідження продовжуються. Рекомендація ВООЗ по використанню вакцини залежатиме від остаточних результатів клінічних випробувань, які очікуються на кінець 2014 р. Рекомендація відносно того, чи слід включити зазначену вакцину в арсенал існуючих засобів боротьби з малярією, буде зроблена в 2015 р.

Крім того, як повідомляє інтернет-видання «Медпортал», фахівцями американської біотехнологічної компанії Sanaria розроблена нова вакцина проти малярії під назвою PfSPZ [119]. Перша фаза клінічних випробувань препарату показала його безпечність, високу імунізаційну активність і стовідсоткову ефективність щодо захисту від інфекції. Результати клінічних випробувань опубліковані в журналі Science.

При створенні вакцини були використані живі, але ослаблені спорозоїти збудника малярії *P. falciparum*. Так як попередні дослідження показали, що внутрішньом'язовий і підшкірний способи введення низьких доз вакцини не забезпечують формування високого рівня імунітету, вакцина вводиться внутрішньовенно. Експерти позитивно оцінюють результати перших випробувань PfSPZ. Подальші клінічні випробування вакцини плануються в країнах Африки, населення яких, як відомо, найбільше страждає від малярії.

## **Профілактика**

**Неспецифічна профілактика.** Боротьба з переносниками є основним способом зниження рівня передачі малярії на рівні окремих співтовариств. Це єдиний захід, який може знизити передачу малярії з дуже високих рівнів практично до нуля.

В області особистої профілактики малярії першою лінією оборони є індивідуальний захист від укусів комарів. *У найрізноманітніших умовах ефективні два види боротьби з переносниками:*

1. *Оброблені інсектицидом антимоסקитні сітки.* Переважними є сітки, оброблені інсектицидом тривалої дії. ВООЗ рекомендує забезпечувати охоплення всіх людей, що підлягають ризику, і в більшості місць.

2. *Розпилювання усередині приміщень інсектицидів залишкової дії.* Це найдієвіший спосіб швидкого зниження рівня передачі малярії. Повний потенціал цього заходу реалізується за умови, що розпилювання проводиться, щонайменше, у 80 % будинків в цільових районах. Розпилювання усередині приміщень ефективно протягом 3-6 місяців, залежно від використовуваного інсектициду і типу поверхонь, на які проводиться розпилювання. ДДТ\* може бути ефективним в деяких випадках протягом 9-12 місяців.

---

\*ДДТ - дихлородифенілтрихлорометилметан, повна хім. назва: 1,1,1-трихлоро-2,2-ди(4-хлорофеніл)етан.

**Специфічна профілактика.** *Полягає у застосуванні протималярійних препаратів.* Профілактику малярії серед людей, що здійснюють поїздки, можна здійснювати за допомогою хіміотерапії, яка пригнічує стадію малярійної інфекції в крові, запобігаючи тим самим розвитку хвороби. Крім того, ВООЗ рекомендує проводити інтермітуючу профілактичну терапію сульфадоксином/піриметаміном серед вагітних жінок, які мешкають в районах з інтенсивною передачею інфекції в ході кожного планового допологового прийому у лікаря після перших трьох місяців вагітності. Дітям грудного віку, які живуть в районах Африки з інтенсивною передачею інфекції, також рекомендується надавати 3 дози інтермітуючої профілактичної терапії сульфадоксину-піриметаміну в рамках регулярної вакцинації.

У 2012 р. в якості додаткової стратегії боротьби з малярією в районах африканського субрегіону Сахель ВООЗ рекомендувала проводити сезонну хіміопрофілактику малярії. Ця стратегія включає проведення місячних курсів терапії амодіахіном і сульфадоксином/піриметаміном серед всіх дітей у віці до п'яти років під час сезону інтенсивної передачі.

*Чинники, які враховують при складанні рекомендацій по хіміопрофілактиці малярії:*

- визначається рівень ендемії у вогнищі та період року (сезон дощів, сухий сезон);
- можливість швидкого діагностичного тестування (мікроскопією або діагностичним експрес-тестом);
- вид діяльності та умови проживання в зоні ризику (зокрема, поїздки в сільські райони, нічна робота тощо);
- тривалість перебування в зоні ризику;
- показники, що характеризують стан здоров'я (вік, вагітність, проведене раніше хірургічне втручання - спленектомія, супутні хронічні захворювання).

#### ***Заходи профілактики малярії для мандрівників***

- Перш за все необхідно з'ясувати, чи є небезпечною на малярію місцевість, куди збирається мандрівник. Варто проконсультуватися з лікарем-фахівцем з тропічної медицини. Лікар призначить препарат, який найбільш ефективний саме в тій місцевості, куди прямує мандрівник. Якщо прийом протималярійних препаратів з метою профілактики не запобіжить самому захворюванню, то значно ослабить його перебіг.

- Профілактичні препарати слід починати приймати до виїзду у вогнище (як правило, за тиждень до поїздки), весь період перебування у вогнищі (в період ризику зараження) і впродовж 4 тижнів після виїзду з вогнища (таблиця 24).

- В малярійній місцевості спати слід в кімнаті із затягнутими протимоскітною сіткою вікнами і дверима, використовувати накриватні сітки. Протимоскітні сітки краще обробляти інсектицидом, наприклад, перметрином, який є ефективним протягом декількох місяців. Включати на ніч електрофумігатори. Використовувати електродифузори і москітні спіралі. Треба носити одяг, що максимально закриває відкриті ділянки тіла. На одяг та відкриті ділянки тіла необхідно наносити репеленти (наприклад, гардекс (Gardex), який



захищає і від кліщів). Краще не носити темний одяг, не користуватися парфумерією та косметикою, оскільки це приваблює комарів. Варто використовувати кондиціонери - комарі уникають прохолоди. Ефективним є нанесення ДДТ на внутрішні стіни кімнат, де сідають комарі. ВООЗ також рекомендує альтернативні інсектициди в місцевостях, де комарі стійкі до ДДТ, щоб уповільнити еволюцію резистентності.

- Якщо після поїздки виникли лихоманка, головний біль, біль у м'язах, нудота або діарея, необхідно зробити діагностичний експрес-тест (див. «Методи експрес-діагностики малярії»), звернутися до лікаря. Лікаря обов'язково необхідно проінформувати щодо перебування в ендемічній за малярією місцевості, навіть якщо з моменту повернення пройшло багато часу: малярія може розвинутиися і через рік після повернення з подорожі, навіть якщо людина приймала протималярійні препарати.

- Варто пам'ятати, що тропічна малярія здатна призвести до смерті менш ніж за 48 годин після появи перших симптомів.

- Не варто виїжджати в небезпечні за малярією країни людям із серйозними захворюваннями різних органів, вагітним, дітям у віці до 10 років.

Крім того, мандрівникам з країн пострадянського простору придбати на батьківщині такі ефективні протималярійні препарати, як, наприклад, коартем, маларон, для лікування малярії поки що неможливо. Тому під час перебування у небезпечній на малярію країні варто, про всяк випадок, придбати ефективні для лікування малярії препарати, щоб було чим лікуватися після повернення на батьківщину, якщо раптом виявиться, що профілактичний препарат не допоміг [100].

Стосовно репелентів необхідно відмітити, що ті з них, які містять високі концентрації ДЕЕТ (N,N-диетилметилбензамід, N,N-диетилтолуамід, ДЕТА) та пікардину, не рекомендуються вагітним жінкам і для дітей молодше 8 років. Слід застосовувати цитриодіол, IR35/35, цитронеллу. Ці репеленти менш токсичні і забезпечують захист на декілька годин [118].

Ступінь токсичності репеленту	Активні компоненти репеленту
Високий. Найбільш ефективні репеленти.	ДЕТА
Середній. Необхідно використовувати з обережністю.	Перметрин, пікардин, диметилфталат (репудин, ДМФ)
Низький.	IR35/35
Нетоксичні, але можуть викликати алергію.	Олія цитронелли, евкаліпту, анісу, кедра, гвоздики

## **Проблема стійкості протималярійних комарів до інсектицидів**

*Успіхи, що є на сьогоднішній день в області боротьби з малярією, досягнуті переважно в результаті боротьби з переносниками.* Боротьба з переносниками значною мірою спирається на використання піретроїдів, які є єдиним класом інсектицидів, що рекомендуються в даний час для оброблення протимоскітних сіток. Останніми роками в багатьох країнах спостерігається стійкість комарів до піретроїдів. У деяких районах виявлена стійкість до всіх чотирьох класів інсектицидів, використовуваних у сфері суспільної охорони здоров'я. На щастя, така стійкість лише в окремих випадках була пов'язана зі зменшенням ефективності, і *оброблені інсектицидом протимоскітні сітки та розпилювання усередині приміщень інсектицидів залишкової дії залишаються високоефективними заходами майже скрізь.*

Проте для країн Африки на південь від Сахари і для Індії характерні високі рівні передачі малярії і стійкість переносників до інсектицидів. Розробка нових, альтернативних інсектицидів є найважливішим пріоритетом, особливо інсектицидів для обробки надкроватьних сіток.

*Вибір інсектициду для розпилювання усередині приміщень повинен завжди базуватися на останніх місцевих даних про чутливість цільових переносників.*

Для забезпечення своєчасних і координованих глобальних відповідних заходів на загрозу розвитку стійкості до інсектицидів у травні 2012 р. був розроблений і введений в дію Глобальний план вирішення проблеми стійкості переносників малярії до інсектицидів.

## **Протималярійні профілактичні препарати**

*На сьогодні з метою хіміопротифілактики застосовують ряд протималярійних препаратів, серед яких:*

- маларон (атовахон/прогуаніл) - один з найкращих і при цьому один з найдорожчих на сьогоднішній час профілактичних препаратів. Його можна придбати в малярійній країні, якщо на доксициклін і мефлохін побічна реакція (нудота);

- доксициклін, якщо планується недовга (2-4 тижні) поїздка в ендемічну за малярією місцевість. Доксициклін має ряд побічних ефектів з боку ШКТ і неврологічні симптоми, викликає фотосенсибілізацію;

- хлорохін (торгова назва - делягіл), можна застосовувати в тих вогнищах, де зберігається чутливість збудників малярії до цього препарату. Застосовується також хлорохін в комбінації з прогуанілом (див. саварин);

- саварин (прогуаніл/хлорохін) дає кращий ефект, ніж монопрофілактика хлорохіном. Зазвичай рекомендується тільки при непереносимості мефлохіну або доксицикліну;

- мефлохін (торгова назва - ларіам), якщо планується тривала (більше 4 тижнів) поїздка в райони з резистентністю збудників до хлорохіну. Проте мефлохін слід призначати для профілактики і лікування малярії обережно через серйозні побічні ефекти. Багато побічних реакцій виявляються в перші тижні прийому мефлохіну. Тому для виявлення можливих побічних реакцій

на прийом мефлохіну, цей препарат рекомендується починати приймати не за 1 тиждень, а за 2-4 тижні до виїзду у вогнище малярії. У випадку протипоказання мефлохіну в якості альтернативи пропонують доксициклін;

- фансидар (сульфадоксин/піриметамін) через можливість серйозних побічних реакцій не рекомендується CDC для широкої хемопротекції малярії. Як профілактичний засіб його застосовують у разі протипоказань або відсутності інших протималярійних препаратів при короткострокових візитах в епідовогнища, ендемічні за *P. falciparum*, які чутливі до фансидару. У випадку призначення фансидару для профілактики малярії лікар зобов'язаний отримати інформацію щодо переносимості пацієнтом сульфаніламідів, вказати на необхідність негайної відміни препарату при появі шкірних реакцій (алергічні реакції на сульфа-компонент фансидару).

Через немалу токсичність профілактичні засоби проти малярії особам із слабкою печінкою бажано приймати разом з гепатопротекторами.

Таблиця 24

### Протималярійні профілактичні препарати

Назва препарату	Саварин	Ларіам (мефлохін)	Доксициклін	Маларон
Дозування	1 табл. на добу	1 табл. на тиждень	1 табл. на добу	1 табл. на добу
Початок прийому	За день до від'їзду у вогнище	За тиждень до від'їзду у вогнище	За день до від'їзду у вогнище	За день до від'їзду у вогнище
Тривалість прийому	протягом всього перебування та 4 тижні після від'їзду з вогнища	протягом всього перебування та 4 тижні після від'їзду з вогнища	протягом всього перебування та 4 тижні після від'їзду з вогнища	протягом всього перебування та 1 тиждень після від'їзду з вогнища
Можливі побічні реакції	алергія, розлади травлення і зору	неврологічні розлади (зору, сну тощо).	розлади травлення і підвищена чутливість шкіри до світла	розлади травлення, головний біль
Рівень захисту	75%	90%	90%	95%
Примітки	Не ефективний в Чаді та Екваторіальній Гвінеї	Потрібна обережність, якщо необхідна точність координації рухів (альпінізм, водіння тощо)	Уникати тривалої інсоляції. Протипоказаний при вагітності і дітям до 8 років.	Протипоказаний при вагітності і грудному вигодовуванні, дітям з вагою тіла до 11 кг.

**Порівняльна характеристика доксицикліну та ларіаму (мефлохіну) – лікарських засобів для профілактики малярії, які використовуються в країнах пострадянського простору [100]**

Препарат	Позитивні характеристики	Негативні характеристики
<b>Доксициклін</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Деякі люди віддають перевагу щоденному прийому ліків.</li> <li>- Гарний вибір для тих, хто пригадав про профілактику малярії в останню мить, оскільки прийом препарату слід починати за добу до в'їзду у малярійне вогнище.</li> <li>- найдешевший засіб.</li> <li>- Багато людей вже мають досвід прийому доксицикліну без будь-яких побічних реакцій.</li> <li>- Доксициклін також ефективний для профілактики кліщових рикетсіозів, лептоспірозу і деяких інших інфекцій, поширених в тропіках.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Протипоказаний при вагітності і дітям у віці до 8 років.</li> <li>- Оскільки доксициклін слід приймати ще протягом місяця після виїзду з епідовогнища, він може бути не дуже зручний при короткострокових візитах до малярійної країни (альтернативою може бути тільки маларон, який слід приймати протягом 7 днів після короткочасного відвідування епідовогнища).</li> <li>- Деякі жінки реагують на прийом доксицикліну загостреннями вагінального кандидозу.</li> <li>- Оскільки препарат викликає підвищену чутливість до сонячних променів, під час прийому протипоказане тривале перебування на сонці.</li> <li>- Можливі розлади травної системи як побічна реакція на прийом доксицикліну.</li> </ul>
<b>Ларіам (мефлохін)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Деякі люди віддають перевагу прийому профілактичного засобу раз на тиждень.</li> <li>- Можна використовувати в 2-3 триместрах вагітності (і навіть у 1-му, якщо немає іншого вибору).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Неефективний в зонах резистентності малярійного плазмодія до мефлохіну.</li> <li>- Не можна використовувати особам з деякими психічними захворюваннями.</li> <li>- Не можна використовувати особам, які мають судомні розлади (наприклад, страждають на епілепсію).</li> <li>- Протипоказаний особам з порушеннями серцевої провідності.</li> <li>- Оскільки препарат слід починати приймати за 2-4 тижні до в'їзду у епідовогнище, він не підходить для тих, хто згадав про профілактику малярії в останню мить.</li> </ul>

Препарат	Позитивні характеристики	Негативні характеристики
<b>Ларіам (мефлохін)</b>		- Оскільки ларіам слід приймати ще протягом місяця після виїзду з епідевогнища, він може бути не дуже зручний при короткострокових візитах (альтернативою може бути тільки маларон, який слід приймати протягом 7 днів після короткочасного відвідування епідевогнища).

### ***Профілактичні протималярійні препарати для дітей***

Всі діти з відсутністю імунітету до малярії при перебуванні у високоендемичній по малярії країні повинні приймати профілактичні протималярійні препарати. Проте при прийомі таких препаратів існує багато обмежень. Крім того, доза лікарського засобу, що рекомендується, залежить від ваги дитини.

Використання препарату *маларон* (атовахон/прогуаніл) не рекомендується дітям, вага яких не досягає 11 кг. Таблетка маларону для дітей містить ¼ дози таблетки для дорослих. Кількість таблеток, що приймаються, залежить від маси тіла дитини:

- від 11 до 20 кг: 1 таблетка для дітей на добу;
- від 21 до 30 кг: 2 таблетки для дітей на добу;
- від 31 до 40 кг: 3 таблетки для дітей на добу;
- 40 кг і більше: 1 таблетка для дорослих на добу.

*Мефлохін* (ларіам) не рекомендується для дітей масою тіла менше 15 кг. Призначається з розрахунку 5 мг на кг маси тіла дитини один раз на тиждень.

*Доксициклін* не можна призначати дітям до 8 років (період формування скелета, зубів). Доза доксицикліну для дітей старше 8 років становить 2 мг на кг маси тіла дитини один раз на добу (до 100 мг 1 раз на добу).

### ***Малярія і вагітність***

Вагітні жінки схильні до високого ризику зараження малярією. Зміна гормонального статусу під час вагітності і його вплив на запах тіла сприяють тому, що жінки стають «привабливішими» для комарів. Крім того, в період вагітності імунна система слабшає. Малярія у вагітних жінок протікає досить важко і нерідко призводить до викиднів, передчасних пологів, мертвонародження і важкої анемії. Можливі смертельні результати.

Тільки певні протималярійні препарати можуть бути використані під час вагітності і годування грудьми. До них відносяться:

- саварин (хлорохін/прогуаніл), хоча він не дуже ефективний проти малярії, викликаной *P. falciparum*;
- мефлохін (ларіам).

Застосування інших профілактичних протималярійних препаратів лікарі не рекомендують.

Маларон (атовахон/прогуаніл) не призначається під час вагітності, оскільки довгострокові дослідження по вивченню дії препарату на організм вагітних жінок, відсутні. У минулому цей лікарський засіб призначався багатьом вагітним жінкам, проте вплив Маларону на плід і на дитину при годуванні грудьми невідомий.

Доксициклін категорично протипоказаний під час вагітності і годування грудьми.

#### *Лікування малярії у вагітних жінок*

Коартем (ріамет, артемедер/люмефантрин) - безпечний і високоефективний лікарський засіб для лікування малярії у вагітних жінок. Доза коартему для вагітних така ж, як і стандартна доза для дорослих: по 4 таблетки вранці і увечері протягом трьох днів (тридобова доза становить 24 таблетки). Коартем слід приймати з продуктами, що містять жир, наприклад, його можна запивати молоком.

У всіх випадках при підозрі на малярію у вагітних необхідно порадитися з фахівцем. Лікування малярії у вагітних повинно початися якомога раніше. Своєчасна медична допомога необхідна для врятування життя матері і дитини.

#### **Епіднадзор**

Однією з найважливіших проблем в області боротьби з малярією є відстежування прогресу ситуації. За оцінками, системи епіднадзора за малярією дозволяють виявити лише 10 % від загального числа випадків хвороби на глобальному рівні. Для того, щоб можна було приймати своєчасні і ефективні заходи у зв'язку з малярією в ендемічних країнах, попереджувати спалахи і їхнє повторне виникнення, відстежувати прогрес в роботі і вимагати від урядів і всіх тих, хто займається профілактикою малярії на глобальному рівні дотримуватися своїх зобов'язань, потрібні надійні системи епіднадзора за малярією. У квітні 2012 р. Генеральний директор ВООЗ оголосила про випуск нових посібників з глобального епіднадзора за малярією для цілей боротьби з цією хворобою і її ліквідації і закликала ендемічні країни укріплювати свої системи епіднадзора за малярією. Це оголошення було зроблене у зв'язку з більш великим закликом нарощувати масштаби діагностичного тестування, лікування і епіднадзора за малярією, відомого під назвою Ініціатива ВООЗ «ТЗ: Test. Treat. Track» (тестування, лікування, відстежування).

#### **Глобальна кампанія по ліквідації малярії**

Ліквідація малярії визначається як переривання місцевої передачі комарами малярії в межах певної географічної області, тобто нульова захворюваність в результаті місцевого інфікування. Викорінювання малярії визначається як постійне зведення до нуля глобальної захворюваності малярією, що викликається певним збудником.

Багато країн, особливо в помірних і субтропічних зонах, добилися успіхів в ліквідації малярії. Глобальна кампанія по викорінюванню малярії, оголошена ВООЗ у 1955 р., привела до успішної ліквідації цієї хвороби в деяких країнах, але зрештою не досягла своєї загальної мети. Замість неї менш ніж через два десятиліття була поставлена менш амбітна мета в області боротьби

з малярією. Проте останніми роками знову з'явився інтерес до викорінювання малярії як довгострокової мети.

У 1998 р. за ініціативою ВООЗ, ЮНІСЕФ, ПРООН та Всесвітнього банку було створено партнерство «Звернення назад малярії» (англ. «the Roll Back Malaria Partnership»), яке є глобальною структурою для проведення координованих дій проти малярії. До його складу входить більше 500 партнерів, включаючи ендемічні по малярії країни, партнерів в області розвитку, приватний сектор, неурядові організації і організації на рівні окремих співтовариств, фонди, а також наукові і навчальні інститути.

Завдяки широкомасштабному проведенню рекомендованих ВООЗ стратегій, використанню сучасних методик, сильній національній прихильності і координованим зусиллям партнерів все більше число країн, особливо країн з низьким і нестійким рівнем передачі малярії, зможе добитися успіхів на шляху ліквідації малярії. За останні роки чотири країни були сертифіковані Генеральним директором ВООЗ як країни, що ліквідували малярію: Об'єднані Арабські Емірати (2007 р.), Марокко (2010 р.), Туркменістан (2010 р.) і Арменія (2011р.).

## Механізм і характер дії протималярійних препаратів

Лікування хворих на малярію повинно бути направлене на припинення еритроцитарної шизогонії (купірування гострих нападів захворювання), знищення гаметоцитів (припинення передачі інфекції) та гіпнозоїтів (профілактика віддалених рецидивів триденної малярії і малярії овале).

Протималярійні препарати мають різний механізм дії:

- порушують синтез нуклеїнових кислот в клітинах плазмодія – хлорохін (хінгамін), гідроксихлорохін, хінін;
- порушують метаболізм фолієвої кислоти плазмодіїв – прогуаніл (бігумаль), піриметамін, сульфаніламід;
- пошкоджують вільними радикалами клітинні мембрани та внутрішньоклітинні білки плазмодія – артемізинін та його похідні.

Крім того, хоча малярійні плазмодії, як і всі найпростіші, резистентні до більшості антибактеріальних препаратів, проте ряд антибіотиків пригнічує їхню життєдіяльність. Наприклад, доксициклін, кліндаміцин та мономіцин. Нажаль, метаболізм найпростіших схожий на метаболізм тварин. Тому прийом протипротозойних препаратів може призвести до розвитку токсичних ефектів у людини. Ці обставини значно обмежують арсенал протипротозойних лікарських засобів. Мішенями для лікарських засобів у найпростіших виступають ферменти, що є тільки у них (*унікальні ферменти*), або абсолютно незамінні для їхньої життєдіяльності (*незамінні ферменти*).

*Незамінні ферменти найпростіших* синтезуються як в клітинах найпростіших, так і в клітинах ссавців. На відміну від клітин ссавців, для найпростіших ці ферменти абсолютно незамінні. Крім того, ферменти, що синтезуються клітинами ссавців та найпростіших, відрізняються за специфічністю до субстратів. Наприклад, для плазмодіїв таким ферментом є орнітиндекарбоксілаза.

*Унікальні ферменти найпростіших* беруть участь у синтезі нуклеотидів, енергетичному метаболізмі та окисно-відновних реакціях. Препарати, що пригнічують унікальні ферменти найпростіших, нетоксичні для клітин ссавців. Для споровиків (малярійні плазмодії, токсоплазми тощо) таким ферментом є дигідроптероатсинтетаза. Споровики не здатні утилізувати екзогенні фолати, тому мають ферменти, що каталізують їх синтез. Дигідроптероатсинтетаза перетворює птеридин та *n*-амінобензойну кислоту на дигідроптероєву кислоту - попередник дигідрофолієвої кислоти. Активність ферменту пригнічує *сульфадоксин*, а також конкурентні антагоністи *n*-амінобензойної кислоти - *сульфаніламід* та *сульфони*.

*Залежно від тропності відносно певних форм розвитку плазмодія в організмі людини протималярійні препарати поділяють на групи* (Таблиця 26):

1) гематошизотропні засоби - впливають на еритроцитарні шизонти (пригнічують еритроцитарну шизогонію), тобто активні відносно нестатевих еритроцитарних форм плазмодіїв;



2) гістошизотропні - впливають на тканинні шизонти (пригнічують тканинну шизогонію):

2.1.) діють на прееритроцитарні (первинні тканинні) форми;

2.2.) діють на параеритроцитарні (вторинні тканинні) форми;

3) гамонтотропні, або гаметотропні - пригнічують статеві форми;

4) гіпнозоїтотропні - впливають на гіпнозоїти в печінці.

У зв'язку з особливостями дії різних препаратів їх часто застосовують у різних поєднаннях. Комбінування препаратів, а також застосування комбінованих препаратів підсилює лікувальний ефект та затримує розвиток лікарської резистентності малярійних паразитів.

Таблиця 26

Характер дії	Лікарські засоби	Об'єкт дії	Результат застосування
гемошизонтоцидний (гематошизотропний)	мефлохін; похідні артемізиніну; хінін; хлорохін; гідроксихлорохін; галофантрин; сульфаніламід; сульфони; акрихін	еритроцитарні шизонти	купірують напади триденної малярії і малярії овале, забезпечують радикальне виліковування тропічної та чотириденної малярії
гістошизонтоцидний (гістошизотропний)	піриметамін (хлоридин); примахін; прогуаніл (бігумаль); тетрацикліни (доксциклін, тетрациклін)	тканинні шизонти (мерозоїти в печінці)	забезпечують радикальну хіміопрофілактику тропічної, частково - триденної малярії
гаметоцидний (гамонтотропний, гамотропний, гаметотропний)	примахін; похідні артемізиніну; хіноцид; прогуаніл; хлоридин	статеві еритроцитарні стадії <i>P. falciparum</i> в крові	дозволяють знешкодити джерело інфекції
гіпнозоїтоцидний (гіпнозоїтотропний)	примахін	гіпнозоїти в печінці	забезпечують радикальне виліковування триденної малярії і малярії овале, радикальну хіміопрофілактику триденної малярії з тривалим періодом інкубації плазмодія

## Активність протималярійних препаратів відносно різних плазмодіїв

Лікарський засіб	<i>P.falciparum</i>	<i>P.malariae</i>	<i>P.vivax</i>	<i>P.ovale</i>
Артемізинін	+ <sup>6</sup>	+	+	+
Артеметер	+ <sup>6</sup>	+	+	+
Артесунат	+ <sup>6</sup>	+	+	+
Галофантрин	+ <sup>5</sup>		+	
Гідроксихлорохін	± <sup>1</sup>	+	+ <sup>2</sup>	+
Мефлохін	+ <sup>4</sup>		+	
Піриметамін*	+		+	
Фансидар (піриметамін/сульфадоксин)	+ <sup>3</sup>	+	+	+
Примахін	+		+	+
Прогуаніл	+	+	+	+
Хінін	+ <sup>3</sup>	+	+	+
Хлорохін*	± <sup>1</sup>	+	+ <sup>2</sup>	+

<sup>1</sup> Високий рівень резистентності.

<sup>2</sup> Зниження чутливості виявлене в Новій Гвінеї, Індонезії, М'янмі (Бірмі), Вануату.

<sup>3</sup> Включаючи штами, резистентні до хлорохіну.

<sup>4</sup> Включаючи штами, резистентні до хлорохіну, та деякі полірезистентні штами.

<sup>5</sup> Включаючи штами, стійкі до хлорохіну та фансидару.

<sup>6</sup> Включаючи полірезистентні штами.

\* Хлорохін активний також і відносно омеб, а піриметамін – відносно токсоплазм.

**Гематошизотропні засоби**

Найвідоміші 4-заміщені похідні амінохіноліну - хлорохін та гідроксихлорохін, що призначають *при неускладненому перебігу малярії*. Ці лікарські засоби взаємодіють з ДНК та блокують реакції матричного синтезу. Аналогічно вони діють і на клітини ссавців, але в найпростіших накопичуються в значно більших концентраціях і викликають їхню загибель. Дія на малярійні плазмодії реалізується двома шляхами:

1) зв'язування та порушення виведення токсичного для плазмодіїв ферипротопорфірину, що утворюється при їх паразитуванні в еритроцитах;

2) нейтралізація кислих показників рН, що призводить до інактивації лізосомальних ферментів у травних вакуолях плазмодія.

*При ускладненому перебігу малярії*, викликаному хлорохінрезистентними плазмодіями, застосовують фансидар (піриметамін/сульфадоксин). Сульфадоксин блокує активність дигідроптероатсинтетази, що перетворює птеридин та *n*-амінобензойну кислоту в дигідроптероеву (попередник дигідрофолієвої кислоти). Піриметамін інгібує дигідрофолатредуктазу, перешкоджаючи утворенню тетрагідрофолатів з дигідрофолатів, що порушує утворення тиміну з урацилу. Подібна комплексна дія на утворення фолатів викликає порушення синтезу ДНК. Гематошизотропну активність також проявляють сульфаніламід, сульфони та тетрацикліни (доксидиклін), що застосовуються у

поєднанні з іншими протималярійними препаратами. При еритроцитарній шизогонії також можна застосовувати хінін та артемізинін.

Механізм дії 4-заміщених похідних амінохіноліну аналогічний хініну. При цьому хінін проявляє меншу активність, але викликає більш швидкий терапевтичний ефект.

Артемізинін - сесквітерпеновий лактоноендопероксид, що екстрагується з полину однорічного (*Artemisia annua*, Додаток 8); впродовж багатьох століть застосовувався у Китаї для лікування малярії. Молекула препарату містить ендпероксидні містки, що взаємодіють з  $Fe^{2+}$  в інфікованих еритроцитах, що призводить до утворення токсичних радикалів, які окиснюють тіюли мембранних білків паразита.

### ***Гістошизотронні засоби***

Життєдіяльність прееритроцитарних форм пригнічують, наприклад, хлоридин (піриметамін) та прогуаніл, що інгібують активність дигідрофолатредуктази, яка порушує синтез тетрагідрофолієвої кислоти. Препарати також активні відносно еритроцитарних шизонтів.

На тривало існуючі латентні позаеритроцитарні форми впливають примахін і хіноцид. Похідне 8-амінохіноліну примахін застосовують для елімінації з печінки гіпнозоїтів *P. vivax* (параеритроцитарна форма плазмодія). Примахін порушує мітохондріальне окиснення, руйнуючи убіхінон, який є переносником електронів. Під дією препарату в еритроцитах утворюються оксиди та пероксиди металів, що токсично діють на паразитів.

### ***Гамонтозонні засоби***

На статеві форми плазмодіїв діють примахін та хлоридин, що мають гамонтоцидну та гамонтостатичну дію відповідно. Механізм дії препаратів аналогічний тому, що проявляється ними при пригнічуванні тканинної шизогонії. Пошкодження статевих форм призводить до порушення різних стадій спорогонії.

Гамонтоцидно (викликає безпосередню загибель гамонтів) діє також хіноцид. Прогуаніл (бігумаль) діє споронтоцидно, тобто порушує процес утворення в організмі комара спорозоїтів, унаслідок чого комарі перестають бути переносниками малярії.

## Рослини роду цинхона (*Cinchona* L.)

*Cinchona* L. - цинхона, або хінне дерево - родова назва рослин родини Маренові (*Rubiaceae*). Відомо близько 40 видів цинхони. Це вічнозелені дерева заввишки 10-25 м. *Листки* хінних дерев яскраво-зелені блискучі, цільнокраї, супротивні, довжиною до 50 см, майже округлої форми. Рожеві, червоні або жовто-білі запашні двостатеві трубчасті *квітки* зібрані на верхівках гілок у густі суцвіття, як правило, волоть. *Плід* - яйцевидна або продовгувата коробочка, що містить крилате насіння (рис. 30).



Рис. 30. Насінина виду *Cinchona Ledgeriana* Moens.

Хінні дерева є лікарськими рослинами. Розмножуються насінням та напівзеленими верхівочними черенками. **Рослини отруйні!** Сировиною є хінна кора (*Cortex Cinchonae*, *Cortex Chinae*), яка містить до 30 алкалоїдів з проти-малярійною, тонізуючою та антисептичною дією. Кору збирають від культивованих і дикорослих рослин, переважно наступних видів:

*Cinchona succirubra* Pavon - цинхона червоносокова (рос. - сококрасная),  
*Cinchona Ledgeriana* Moens - цинхона Леджера,  
*Cinchona officinalis* L. - цинхона аптечна,  
*Cinchona pubescens* Vahl. - цинхона опушена,  
*Cinchona calisaya* Wedd.

### Історична довідка

Вперше європейці познайомилися з хінним деревом в першій половині XVI ст. під час завоювання Нового Світу, коли в перуанських лісах іспанські конкістадори в гонитві за аборигенами прорубували собі дорогу. Їх здивувало те, що крім трісок, що розліталися, із стовбурів дерев бризкав червоний деревний сік. Тубільці Перу називали це могутнє 25-метрове вічнозелене дерево з густою, розлогою кроною і стовбуром, одягненим шпаристою корою - кінакіна. Все дерево: і кора, і листя відсвічували червонуватим. Здобувши перемогу над інками, заповзятливі європейці задумалися про можливу користь, яку можна одержати від дивовижного дерева, так само як і з інших чудес Нового Світу (томат, тютюн, картопля, кукурудза, соняшник).

Далеко не відразу стало відомо, що хінна кора - джерело прекрасних ліків від джунглевої, або болотяної лихоманки – малярії – хвороби, яка забирає життя мільйонами і навіть зараз вважається одним з найпоширеніших захворювань в світі. Разом з чумою і холерою малярія довгий час вважалася невиліковною хворобою. Перша документальна згадка про виліковування від малярії за допомогою хінної кори відноситься до 1630 р., майже через 100 років після завоювання Нового Світу європейцями.

Спочатку аптечний засіб називався як і дерево - кінакіна, звідки і пішла назва *quina*, поки не перетворилася на слово *china*. При цьому треба відзначи-

ти, що між хіною та Китаєм немає нічого спільного (як протималарійний засіб в Китаї вживали надземну частину рослини дихроа протигарячкова — *Dichroa febrifuga* Lour., Додаток 7).

Лікарський засіб, виготовлений з кори хінного дерева, також називали «кора єзуїтів», «єзуїтський порошок». Цією назвою кора цинхони зобов'язана єзуїтам, що відправилися з місіонерською метою до Південної Америки. Єзуїти на місці переконалися у великій ефективності настоїв кори і послали доносення про засіб від малярії разом із зразками кори до Ватикану. Врешті-решт, папа Інокентій X дав доручення своєму лікареві випробувати дію нових ліків. Очікування виправдалися.

Назва ліків - «єзуїтський порошок» зіграла фатальну роль в долі відомого англійця Олівера Кромвелля. У 1658 р. непохитний лідер протестантів і пуритан відмовився від ліків через згадану назву і помер від малярії.

Хоча за документальними свідченнями кора хінного дерева вперше потрапила у Європу в 1632 р. (її привіз видатний іспанський історик-натураліст, єзуїтський місіонер та письменник Бернабе Кобо), а в 1640 р. у Європу вивезли велику її партію, проте сама лікарська рослина не була описана ботаніками аж до 1737 р. (якщо не враховувати роботи Бернабе Кобо).

Першими, хто ретельно вивчив та дав докладний опис хінного дерева, були вчені французької експедиції вченого-математика Кондаміна, направлені у 1735 р. в м.Кіто (Еквадор) для вимірювання дуги меридіану. До складу експедиції входив ботанік Жозеф де Жусьєн (Joseph de Jussieu).

Родову наукову назву – *Cinchona* L. – хінне дерево одержало від Карла Ліннея у 1742 р. на честь свого лікарського успіху: у 1638 р. за допомогою гіркокого відвару його кори вилікували від важкої лихоманки графиню Хінхон (Чин-чон), дружину віце-короля Перу.

У XVII ст. в Європі кора хінного дерева коштувала дорожче за золото, адже кращого протималарійного засобу у той час не було. Тому кору цинхони почали активно вивозити до Європи з Перу. Деревина по-хижацьки вирубували, і вже в середині XIX ст. виникла небезпека їх знищення, оскільки попит на кору почав перевищувати її заготівлю. З'явилася необхідність введення дерева в культуру, але на її батьківщині не знайшлося заповзятливих організаторів, а уряд Перу не хотів позбавлятися монополії на продаж хінної кори і не давав посівного матеріалу в інші країни.

Проте насіння цинхони все ж потрапило до європейців. Орієнтовно у 1852 р. розпочалося культивування хінного дерева виду *Cinchona calisaya* Wedd. з насіння, доставленого з Південної Америки фр. ботаніком Уедделлом (Hugh Algernon Weddell, англієць за походженням). Спочатку цинхону вирощували на території сучасного ботанічного саду Цибодас (англ. Kebun Raya Cibodas), а далі на плантаціях о. Ява (Індонезія). Проте вартість одержаного з кори *Cinchona calisaya* хініну була високою через те, що дерева треба було вирощувати декілька років, а після одного зняття кори вона обіднялася хініном, внаслідок чого дерева приходилося вирубувати.

У 1865 р. англ. купцю Чарльзу Леджеру (Charles Ledger) вдалося дістати насіння іншого виду цинхони, який далі одержав назву *Cinchona Ledgeriana*.

На відміну від *Cinchona calisaya*, це невелике дерево, але з набагато більшим вмістом хініну в корі. Тому одержання хініну з цього виду цинхони обходилося дешевше.

Для освоєння хінного дерева в Азії і підвищення його алкалоїдності шляхом селекції знадобилася багаторічна праця. В наш час плантації цинхони є в різних районах Південно-Східної Азії, в Індії, Шрі-Ланці та Африці.

### **Ботанічна характеристика**

*Cinchona succirubra Pavon* - цинхона червоносокова (рос. - сококрасная). Вічнозелене, густолисте дерево з прямим струнким стовбуром заввишки до 10-25 м, що гілкується лише з половини і вкрито сіро-бурою пробкою; з густою округлою кроною. *Листки* супротивні, яйцеподібні, широко-еліптичні або майже округлі, завдовжки до 50 см, яскраво-зелені, блискучі, дещо шкірясті, цільнокраї, з черешками завдовжки до 5 см. *Квітки* зібрані в зонтики, які у свою чергу утворюють крупні широкопірамідальні волотисті суцвіття. У кожній квітці п'ятизубчаста чашечка, що залишається при плодах; білувато- або яскраво-рожевий віночок з опушеною довгою (до 1,5 см) трубкою і 5 долями відгину, густо волосистими по краях; 5 тичинок і маточка з нижньою опушеною двогніздною зав'яззю, ниткоподібним стовпчиком і двороздільною приймочкою. Виражена гетеростилія (різностовпчастість): у одних квіток стовпчик довгий, видається з трубки віночка, а тичинки з короткими нитками; у інших навпаки - стовпчик короткий, захований в трубці віночка, проте тичинки мають довгі нитки і пиляки видаються з трубки віночка. Дерево декоративне і дещо нагадує бузок. *Плоди* - сухі довгасті буро-коричневі двогнізdnі коробочки завдовжки до 3 см, загострені з обох кінців, з плоским зморшкуватим світло-коричневим насінням, оточеним з усіх боків широким ломким тонкоперетинковим крилом. Дрібне легке крилате насіння рослини розповсюджується вітром.

*Cinchona Ledgeriana Moens* - цинхона Леджера. В 15-річному віці досягає висоти 10 м. *Листки* еліптичні або лінійно-ланцетоподібні. *Квітки* жовтуваті або білі. Кора рослини *Cinchona Ledgeriana* є найбільш вигідною для виробництва хініну та хінідину.

*Cinchona officinalis L.* - цинхона аптечна. Дерево заввишки до 15 м. *Листки* ланцетні, *квітки* у волотистих суцвіттях, ясно-карміно-червоні.

*Cinchona pubescens Vahl.* - цинхона опушена. Дерево до 25 м заввишки, з крупним яйцевидної форми листям і пурпурними квітками в китицях; кора містить до 11,6 % хініну.

*Cinchona calisaya Wedd.* - дерево заввишки до 12 м, з крупним довгастим листям і червонуватими квітками, зібраними в суцвіття волоть або щиток.

**Поширення.** Хінне дерево в природі росте тільки в Південній Америці: Перу, Болівії, Еквадорі, Венесуелі та Колумбії, на східних схилах Анд, на висоті 800-3200 м над рівнем моря. Хінні дерева ростуть у вологих лісах серед інших дерев, суцільних насаджень не утворюють. На сьогодні цинхону культивують в Південній Америці, в різних районах Південно-Східної Азії, в Індонезії (острови Ява та Мадуро), Індії, Шрі-Ланці та Африці.



Рис. 31. Суцвіття виду *Cinchona succirubra* Pavon.



Рис. 32. Плоди, суцвіття виду *Cinchona succirubra* Pavon.

*Cinchona succirubra* Pavon  
*Cinchona Ledgeriana* Moens



Рис. 33. Листя виду *Cinchona succirubra* Pavon.



Рис. 34. Рослини виду *Cinchona Ledgeriana* Moens.





Рис. 35. Суцвіття виду *Cinchona officinalis*.



Рис. 36. Кора виду *Cinchona officinalis*.



Рис. 37. Рослини виду *Cinchona pubescens*.



Рис. 38. Рослини виду *Cinchona pubescens*.



Рис. 39. Листя, квітка, плоди виду *Cinchona pubescens*.



Рис. 40. Суцвіття виду *Cinchona pubescens*.



Рис. 41. Плоди виду *Cinchona pubescens*.

*Cinchona calisaya*



PLATE XXXVI.—*Cinchona calisaya* (Peruvian bark). (From Jackson: *Experimental Pharmacology and Materia Medica.*)



Рис. 42. *Cinchona calisaya*.



Рис. 43. Суцвіття, гілки виду *Cinchona calisaya*.

**Cortex Cinchonae - хінна кора**

*Синоніми:* Cortex Chinae, Cortex Peruvianus, Peruvian Barc, Quinine Bark, Quina, Kinakina, China Bark, Cinchona Bark, Yellow Cinchona, Red Cinchona, Peruvian Bark, Jesuit's Bark, Quina-quina, Calisaya bark, Fever Tree.



Рис. 44. Cortex Cinchonae.

**Хімічний склад.** У корі стовбурів, гілок та коріння хінного дерева міститься до 30 алкалоїдів. Їх число та відсотковий вміст окремих алкалоїдів коливаються в широких межах в залежності не тільки від виду, але і від віку та умов зростання рослин. Найважливішими алкалоїдами хінного дерева є: (–)-ізомери – хінін, цинхонідин, гідрохінін, гідроцинхонідин, хімінал, хітенін, етилхітенін, купреїн; (+)-ізомери – хінідин, цинхонін, гідрохінідин, гідроцинхонін, хінідинал, хітенідин, етилхітенідин та ін.

Вміст суми алкалоїдів в сировині становить більше ніж 6,5 %, з яких  $\frac{1}{3}$  або  $\frac{2}{3}$  складають хінолінові алкалоїди. Вони накопичуються в паренхімі кори, де зв'язані з хінною та цинхотаніновою кислотами. Вміст хінної кислоти досягає 5-8 %. Антрахінони, що характерні для родини *Rubiaceae*, представлені в хінній корі тетрагідроксіантрахінонами.

Для виробництва галенових препаратів застосовують кору рослини *Cinchona succirubra*, порівняно небагату на алкалоїди, але багату на хіннодубильні речовини. Галенові препарати використовують як засоби, що збуджують апетит. Для виробництва хініну та хінідину найбільш вигідною є кора рослини *Cinchona Ledgeriana*, сума алкалоїдів в якій може досягати (у селекційних сортах) 20 %.

**Заготівля.** Кору збирають від культивованих і дикорослих рослин. На плантаціях на 6-7-й рік починають проводити проріджування, викорчовуючи частину густорослих дерев з коренем і знімаючи з них кору. Далі проріджування проводять щорічно; 25-річні плантації викорчовують повністю, тобто ліквідують. Проте одержати кору від культивованого дорослого дерева цинхони можна і декілька разів. Для цього після зняття кори дерево обв'язують мохом. Коли кора нарастає, її знову знімають, і так декілька разів.

**Сушіння.** Кору зазвичай сушать на повітрі.

**Зовнішні ознаки** - див. Ідентифікацію А (Додаток 6).

**Фармакопейний аналіз кори цинхони** - див. Додаток 6.

**Неофіціальні якісні реакції:** *реакція Грахе*, грубий порошок кори поміщають в суху пробірку і нагрівають над полум'ям пальника. З'являються малинові пари, а потім малинові краплі дьогтю, що осаджуються на холодних частинах пробірки. Кора інших дерев при сухій перегонці утворює бурі пари і бурий дьоготь.

**Зберігання.** У сухому місці.

**Особливості технології відварів з кори хіни.** Алкалоїди, що містяться в корі хіни екстрагують водою, підкисленою кислотою хлористоводневою для переведення алкалоїдів в легко розчинні солі і, таким чином, забезпечення максимального переходу їх у витяжку, адже, як вже зазначалося, алкалоїди в рослині містяться у вигляді основ і солей органічних кислот, які важко розчинні у воді. При цьому кислоти за масою беруть стільки, скільки міститься алкалоїдів у взятій кількості сировини в перерахунку на гідроген хлорид. Кількість алкалоїдів в рослинній сировині вказана в монографіях на стандартну рослинну сировину.

**Історична довідка**

*Застосування хінної кори в гомеопатії.* Цікаво відзначити, що кора хінного дерева має давню традицію застосування не тільки в класичній медицині, а й в гомеопатії. Як відомо, історія гомеопатії почалася у 1790 р. після прославленого досліду Самуеля Ганемана (нім. Christian Friedrich Samuel Hahnemann) з хіною: він приймав чотири драхми (близько 15 г) хіни (порошка хінної кори) двічі на день і відчував пароксизми ознобу і жару. Потім засновник гомеопатії протягом близько 50 років (до 1839 р.) провів досліди з 99 різними ліками та залишив записи спостережень їхньої дії на організм людини.

Як правило, для виготовлення гомеопатичного препарату China в класичній гомеопатії використовують кору рослини *Cinchona officinalis* L. (цинхона аптечна), вважають, що саме її патогенез було досліджено С. Ганеманом. Препарати з кори рослин *Cinchona succirubra* Ravon. (цинхона червоносокова) часто входять до складу імпортованих комплексних гомеопатичних і гомотоксикологічних препаратів.

В сучасній гомеопатії застосовують препарати, що виготовляються з алкалоїдів хінної кори: *Chinidinum hydrochloricum*, *Chininum arsenicosum*, *Chininum bromaticum*, *Chininum bromhydricum*, *Chininum ferri citricum*, *Chininum hydrocyanicum*, *Chininum muriaticum*, *Chininum phosphoricum*, *Chininum purum*, *Chininum sulphuricum*, *Chininum salicylicum*, *Chininum valerianicum*. Гомеопатичні препарати з кори цинхони мають різноманітну сферу застосування. Їх призначають для лікування малярійної лихоманки, гострого суставного ревматизму, екземи та інших захворювань.

*Ще один цікавий історичний факт:* під час Вест-Індійської кампанії, яку проводили війська Великобританії у XVIII ст., незвичні до важких умов англійські солдати постійно хворіли на малярію та цингу. Єдиними відомими на той час ліками від малярії був хінін. На його основі робили безалкогольний напій – хінну воду – «тонік». Проте через гіркий смак солдати не хотіли його приймати як профілактичний засіб від малярії. Винахідливі англійці знайшли вихід з цієї ситуації. Вони почали змішувати тонік з джином – міцним алкогольним напоєм. Так народився новий коктейль – джин-тонік (джин з тоніком), яким рятувалися англійські солдати від малярії (до речі, від цинги англійців рятували лайми – «зелені лимони»).

В наш час хінін позбувся лідерства серед протималярійних препаратів. Його застосовують тільки, якщо збудник захворювання стійкий до інших ліків. Але популярність джин-тоніку на Заході залишається високою. Сучасний джин-тонік містить набагато менше хініну, менш гіркий (зазвичай його підсолоджують). Його використовують не з метою профілактики малярії, а як тонізуючий напій. Цей освіжаючий коктейль особливо популярний в спекотну погоду.

Державна Фармакопея України, Доповнення 4; [9].

## ХІННОГО ДЕРЕВА КОРА

### *Cinchonae cortex*

#### *CINCHONA BARK*

Ціла або різана, висушена кора *Cinchona pubescens* Vahl (*Cinchona succirubra* Pav.), *Cinchona calisaya* Wedd., *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trimen або їх різновидів, або гібридів.

*Вміст:* не менше 6,5 % суми алкалоїдів, із яких від 30 % до 60 % складають алкалоїди хінінного типу, у перерахунку на суху сировину.

#### Властивості

Сировина має дуже гіркий, деколи терпкий смак.

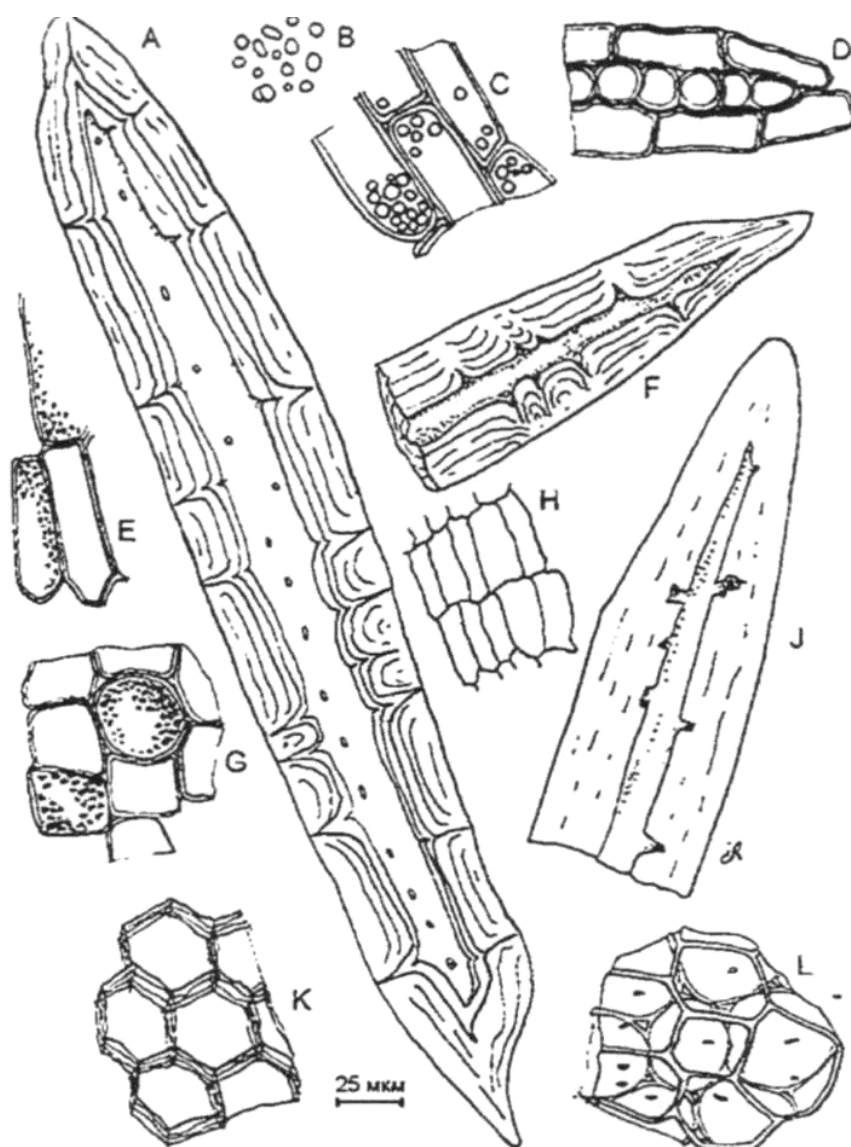


Рис. 45. Діагностичні структури хінного дерева кори (Ідентифікація В).



## Ідентифікація

**А.** Кору стовбура та гілок постачають у вигляді трубчастих або зігнутих шматочків від 2 мм до 6 мм завтовшки. Зовнішня поверхня тьмяно-коричнювато-сірого або сірого кольору, часто вкрита лишайниками; вона звичайно шершава, із поперечними щілинами та подовжньо борозенчаста або зморшкувата; у деяких різновидів зовнішня поверхня відшаровується. Внутрішня поверхня смугаста та темно-червонувато-коричневого кольору; злам рівний у зовнішній частині та волокнистий у внутрішній частині.

**В.** Сировину подрібнюють на порошок (355) (2.9.12). Порошок червонувато-коричневого кольору. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин хлоральгідрату *P*. У порошку виявляються такі діагностичні структури (рис. 45): тонкостінні клітини корка, заповнені вмістом червонувато-коричневого кольору — вигляд із поверхні [К], та на поперечному зрізі [Н]; жовті, веретеноподібні, смугасті флоемні волокна близько 90 мкм у діаметрі та близько 1300 мкм завдовжки, дуже товстостінні, із нерівною порожниною та помітними ліycopодібними порами, цілі [А] або фрагментовані [F, J]; паренхімні ідіобласти, заповнені мікропризмами кальцію оксалату [E, G]; друзи у клітинах тонкостінної флоемної паренхіми [L], що оточує серцевинні промені, у тангентальному розрізі [D]. Переглядають під мікроскопом, використовуючи розчин 50 % (об/об) гліцерину *P*. У порошку виявляються дрібні крохмальні зерна від 6 мкм до 10 мкм у діаметрі; переважно прості, але деколи із 2 або 3 компонентів, вільні [B] або у клітинах паренхіми [C].

**С.** Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

*Випробовуваний розчин.* 0,10 г здрібненої на порошок сировини (180) (2.9.12) поміщають у пробірку, додають 0,1 мл розчину амоніаку концентрованого *P* і 5 мл метиленхлориду *P*, періодично енергійно струшують протягом 30 хв і фільтрують. Одержаний фільтрат упарюють насухо на водяній бані, залишок розчиняють в 1 мл етанолу *P*.

*Розчин порівняння.* 17,5 мг хініну *P*; 2,5 мг хінідину *P*, 10 мг цинхоніну *P* і 10 мг цинхонідину *P* розчиняють у 5 мл етанолу *P*.

*Пластинка:* ТШХ пластинка із шаром силікагелю *P*.

*Рухома фаза:* діетиламін *P* - етилацетат *P*- толуол *P* (10:20:70).

*Об'єм проби, що наноситься:* 10 мкл, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 15 см від лінії старту, двічі.

*Висушування:* за температури від 100 °С до 105 °С, потім охолоджують.

*Виявлення А:* обприскують кислотою мурашиною безводною *P* і висушують на повітрі: переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

*Результати А:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

<b>Верхня частина пластинки</b>	
<i>хінідин:</i> виражена синя флуоресціююча зона	виражена синя флуоресціююча зона ( <i>хінідин</i> )
<i>хінін:</i> виражена синя флуоресціююча зона	виражена синя флуоресціююча зона ( <i>хінін</i> )
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

*Виявлення В:* обприскують реактивом йодолатінату Р.

*Результати В:* нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

<b>Верхня частина пластинки</b>	
<i>цинхонін:</i> фіолетова зона, що стає фіолетово-сірою	фіолетова зона, що стає фіолетово-сірою ( <i>цинхонін</i> )
<i>хінідин:</i> фіолетова зона, що стає фіолетово-сірою	фіолетова зона, що стає фіолетово-сірою ( <i>хінідин</i> )
<i>цинхонідин:</i> інтенсивна темно-синя зона	інтенсивна темно-синя зона ( <i>цинхонідин</i> )
<i>хінін:</i> фіолетова зона, що стає фіолетово-сірою	фіолетова зона, що стає фіолетово-сірою ( <i>хінін</i> )
<b>Розчин порівняння</b>	<b>Випробовуваний розчин</b>

## **Випробування**

**Загальна зола (2.4.16).** Не більше 6,0 %.

**Втрата в масі при висушуванні (2.2.23).** Не більше 10 %. 1,000 г здрібненої на порошок сировини (355) (2.9.12) сушать за температури 105 °С протягом 2 годин.

## **Кількісне визначення**

*Випробуваний розчин.* 1,000 г здрібненої на порошок сировини (180) (2.9.12) поміщають у конічну колбу місткістю 250 мл, змішують із 10 мл *води Р* і 7 мл *кислоти хлористоводневої розведеної Р*, нагрівають у водяній бані протягом 30 хв, охолоджують і додають:

25 мл *метиленхлориду Р*, 50 мл *ефіру Р* і 5 мл розчину 200 г/л *натрій гідроксиду Р*. Суміш часто струшують протягом 30 хв, додають 3 г здрібненого на порошок *трагаканту Р* і струшують до одержання прозорої суміші. Одер-

жану суміш фільтрують крізь тампон із вати і промивають колбу та фільтр 5 порціями, по 20 мл кожна, суміші *метиленхлорид Р - ефір Р (1:2)*. Об'єднані фільтрати та промивну рідину упарюють насухо та розчиняють одержаний залишок у 10,0 мл *етанолу Р*. 5,0 мл одержаного розчину упарюють насухо, залишок розчиняють у 0,1 М розчині *кислоти хлористоводневої* та доводять об'єм розчину тією самою кислотою до 1000,0 мл.

*Розчини порівняння*. 30,0 мг *хініну Р* та 30,0 мг *цинхоніну Р* розчиняють окремо в 0,1 М розчині *кислоти хлористоводневої* та доводять об'єм кожного розчину тією самою кислотою до 1000,0 мл.

Вимірюють оптичну густина (2.2.25) трьох розчинів за довжини хвилі 316 нм і 348 нм, використовуючи як компенсаційний розчин 0,1 М розчин *кислоти хлористоводневої*.

Вміст алкалоїдів, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$x = \frac{[A_{316} \cdot A_{348c}] - [A_{316c} \cdot A_{348}]}{[A_{316q} \cdot A_{348c}] - [A_{316c} \cdot A_{348q}]} \cdot \frac{100}{m} \cdot \frac{2}{1000}$$

$$y = \frac{[A_{316} \cdot A_{348q}] - [A_{316q} \cdot A_{348}]}{[A_{316c} \cdot A_{348q}] - [A_{316q} \cdot A_{348c}]} \cdot \frac{100}{m} \cdot \frac{2}{1000} ,$$

де:

*m* - маса наважки сировини, у грамах;

*x* - вміст алкалоїдів хінінного типу, у відсотках;

*y* - вміст алкалоїдів цинхонінного типу, у відсотках;

*A*<sub>316</sub> - оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 316 нм;

*A*<sub>348</sub> - оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 348 нм;

*A*<sub>316c</sub> - оптична густина розчину порівняння, що містить цинхонін, виміряна за довжини хвилі 316 нм, коригована для концентрації 1 мг/1000 мл;

*A*<sub>316q</sub> - оптична густина розчину порівняння, що містить хінін, виміряна за довжини хвилі 316 нм, коригована для концентрації 1 мг/1000 мл;

*A*<sub>348c</sub> - оптична густина розчину порівняння, що містить цинхонін, виміряна за довжини хвилі 348 нм, коригована для концентрації 1 мг/1000 мл;

*A*<sub>348q</sub> - оптична густина розчину порівняння, що містить хінін, виміряна за довжини хвилі 348 нм, коригована для концентрації 1 мг/1000 мл.

Вміст суми алкалоїдів (*x+y*) і відносний вміст алкалоїдів хінінного типу обчислюють за формулою:

$$\frac{100x}{x+y}$$

***Dichroa febrifuga* Lour.** - дихроа протигарячкова (рос. - дихроа противолихорадочная), (від лат. *febris* – лихоманка)

*Синоніми:* *Adamia chinensis* Gardner & Champ. (1849)  
*Dichroa cyanea* (Wallich) Schltr. (1914)  
*Dichroa sylvatica* (Reinw. ex Blume) Merr. (1934)  
*Dichroa versicolor* (Fortune) D.R. Hunt (1981)

Родина Ломикаменеві - **Saxifragaceae.**



Рис. 46. *Dichroa febrifuga* Lour.

- 1 - корінь;
- 2 - паросток з квітками;
- 3 - плід.



Рис. 47. Паросток з квітками виду *Dichroa febrifuga*.



Рис. 48. Суцвіття, листки виду *Dichroa febrifuga*.



Рис. 49. Суцвіття виду *Dichroa febrifuga*.



Рис. 50. Суцвіття, плоди виду *Dichroa febrifuga*.

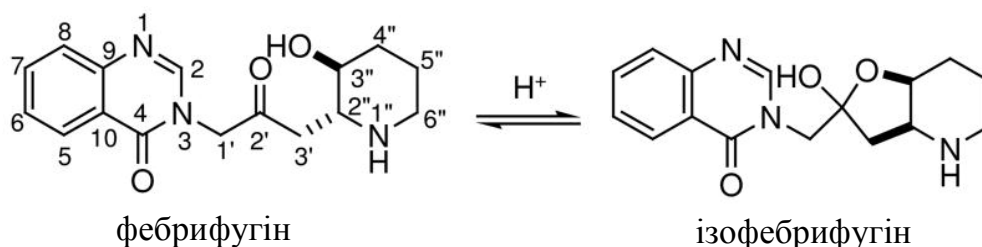
## Ботанічна характеристика

*Dichroa febrifuga* - вічнозелений кущ (чагарник) висотою до 1 м. *Корінь* гіллястий, дерев'янистий, світлого кольору. *Стебла* прямостоячі, до 100 см заввишки, з супротивним гілкуванням. Молоді паростки спочатку зелені з ясно бурими бруньками, пізніше - сірого кольору. *Листки* супротивні, короткочерешкові, темно-зелені, 14-18 см завдовжки, широколанцетовидні з довгозагостреною верхівкою, в основі клиновиднозвужені, край пилчастий. *Квітки* 0,8-1,2 см в діаметрі, зібрані в короткі, пірамідальні суцвіття - волоть. Суцвіття розташовуються на верхівці гілок і в пазухах верхніх листочків. Квітки двостатеві, мають 5-7-зубчасту чашечку; віночок 5-7-пелюстковий, ліловий або світло-фіолетового кольору; тичинок 10-13, вони фіолетові. *Плід* - багатонасінна, округла лілова ягода. Квітне на батьківщині в січні-березні, плодоносить у вересні-жовтні. **Рослина отруйна!**

**Поширення.** *Dichroa febrifuga* росте в південних провінціях Китаю, в Індії, Індонезії, на Філіппінах та Індокитайському півострові. Зустрічається в гірських лісах на висоті 800-2200 м над рівнем моря. Культивується в Китаї та Індії.

**Сировина.** Застосовують молоді паростки з листям, які збирають весною та коріння, яке збирають пізньої осені.

**Хімічний склад.** У всіх частинах рослини містяться алкалоїди: дихроїн, дихроїдин, фебрифугін, ізофебрифугін та інші. У корінні алкалоїдів близько 0,15 %, в листях - більше.



## Фармакологічні властивості і використання

До роду *Dichroa* відносять 12 видів рослин, серед яких *Dichroa febrifuga* є найважливішою, входить в перелік 50 основних трав традиційної китайської медицини. Її називають **Chinese Quinine** (китайський хінін). Екстракти з коріння і листя рослини застосовуються в китайській медицині більше 2000 років як протималарійний засіб. Це зумовлено алкалоїдами дихроа протигарячкової, і в першу чергу фебрифугіном (назва алкалоїду *febrifuginum*, *febrifugine* походить від лат. *febris* - «лихоманка» і перекладається як жарознижувальний). Протималарійна активність фебрифугіну значно вища (в 16-18 разів в залежності від виду малярії), ніж хініну. Проте, у зв'язку з високою токсичністю і низьким терапевтичним індексом, сам фебрифугін не знайшов практичного застосування як протималарійний засіб. При передозуванні фебрифугін викликає посилену перистальтику кишечника, діарею, набряки, асцит, вражає паренхіму печінки. Одержуючи похідні фебрифугіну, вчені продовжують пошук ефективних та нетоксичних лікарських речовин з протималарійною активністю.

**Artemisia annua - полин однорічний****Родина Айстрові, або Складноцвіті (Asteraceae, seu Compositae).****Ботанічна характеристика**

Однорічна трав'яниста темно-зелена, на час цвітіння зовсім гола рослина. Має приємний запах. *Стебла* прямостоячі, 30-100 см заввишки, голі ребристі бурі або фіолетово-бурі, вгорі або нерідко й від основи розгалужені. *Листки* чергові; стеблові листки короткочерешкові (нижні) або сидячі двоперистороздільні з перистонадрізними частками, яйцевидні, 2,5-10 см завдовжки і 2,5-4 см шириною. Листки в суцвітті дрібніші й менш складні, до вузьколінійних при кошиках. *Квітки* жовті, різнорідні, в кошиках, що утворюють волотевидне суцвіття; крайові квітки жіночі, решта - двостатеві: спільне квітколоже кошика голе. *Плід* - довгаста плоска сім'янка. Цвіте у липні-серпні. Плоди дозрівають в серпні-вересні.

**Поширення.** Рослина поширена в Південній та Південно-Східній Європі, в європейській частині Росії, Східному Сибіру (від Алтаю до Забайкалля), в Білорусії, в Молдавії, на Кавказі, Східній та Середній Азії. В дикому вигляді росте в Північній Америці, Японії, Центральній Європі, Середземномор'ї, Ірані, Монголії. Розсіяно росте по всій території України як рудеральний бур'ян на піщаних місцях, в садах, на насипах залізниць, в населених пунктах тощо.

**Сировина.** Для виготовлення ліків використовують траву (*Herba Artemisiae annuae*) або молоде листя (*Folia Artemisiae annuae*) полину. Молоде листя заготовляють весною. Траву заготовляють в період цвітіння рослини. Сушать сировину в затінку на протязі або у добре провітрюваному приміщенні.

**Хімічний склад.** Трава полину однорічного має приємний свіжий запах, зумовлений ефірною олією. До складу ефірної олії входять артемізіакетон, ізоартемізіакетон, *l*-камфора, цинеол, пінен, борнеол, камфен, кадинен, каріофілен, спирти та оцтова і масляна кислоти. Кількість ефірної олії збільшується з початку цвітіння до плодоношення та коливається в межах від 0,1% до 0,64%. Також рослина містить дубильні речовини, аскорбінову кислоту, сліди алкалоїдів.

Важливе значення має сесквітерпеновий лактоноендопероксид – артемізинін – лікарська речовина, що є основою сучасної ефективної терапії малярії – АКТ. Найбільш продуктивні сорти полину однорічного містять лише 0,5 % артемізиніну від сухої маси рослинного матеріалу.

**Значення і використання.** Надземна частина рослини використовується як ароматична приправа до кулінарних виробів. Так в Закавказзі молоде листя полину однорічного використовують як приправу до м'ясних страв. В Монголії насіння полину додають в мучні і круп'яні страви та чай.

Ефірну олію використовують у парфумерно-косметичній промисловості і миловарінні. З надземної частини рослини можна отримати червону фарбу для шкіри, з коріння - лимонно-жовту для шовку, вовни і шкіри. Крім того, полин однорічний - декоративна рослина.



*Застосування в медичній практиці.* Настій трави полину однорічного стимулює діяльність травних органів і підвищує апетит. Відомі рецепти приготування чаю з сухого листа полину однорічного, який використовують при лихоманці (не обов'язково малярійної). Свіжим соком із молодого листа лікують коросту. Експериментально доведено, що фітонциди полину пригнічують розвиток сибірської виразки.

Надземну частину рослини в період цвітіння застосовували в народній медицині при малярії, дизентерії, як ранозагоювальний засіб. Китайські травники в давнину використовували полин однорічний для лікування лихоманки. Але потім цікавість до рослини зменшилася і повернулася знову лише у 1971 р., коли було доведено антималярійну активність екстрактів трави полину однорічного (Додаток 9). У 1972 р. виділено та відкрито хімічну будову відповідального за зазначену активність компоненту – артемізиніну (*artemisinin*, раніше відомий як *arteannuin*). Через термолабільність артемізинін з рослинної сировини можна екстрагувати розчинником, що має невисоку температуру кипіння, наприклад, ефіром. На основі артемізиніну вчені синтезували ряд його похідних з антималярійною активністю: артеметер, артемотил, артенітол, артезунат, які вже знайшли застосування в практичній медицині. Робота над пошуком нових похідних артемізиніну з високими показниками протималярійної активності триває.



Рис. 51. Лікарська рослинна сировина та рослина виду *Artemisia annua*.



Рис. 52. Вирощування полину однорічного.



Рис. 53. Рослина виду *Artemisia annua* в період цвітіння.

## Історія відкриття артемізиніну

Найефективніший сучасний препарат проти малярії артемізинін було відкрито 40 років потому. Проте походження препарату розкрито лише зараз [109, 110].

Один з небагатьох союзників комуністичного Китаю на період 1960–70-тих років - Північний В'єтнам, воював на той час з Південним В'єтнамом, якому активно допомагали США, і втрачав більше солдатів не від куль, а від малярії. Головним лікарським препаратом для лікування малярії на той час був хлорохін, але малярійний плазмодій швидко набував резистентності до нього.

23 травня 1967 р. Мао Цзедун заснував секретний проект по розробці нового протималярійного препарату. Програму назвали «523» - просто відповідно до дати. За декілька років сотні учених випробували тисячі синтетичних сполук, але безуспішно. Аналогічний проект діяв в США і теж не дав результату.

Тоді китайці звернулися до народної медицини. Уряд попросив Академію традиційної китайської медицини виділити на допомогу одного із співробітників. Вибір пав на вчену-фармаколога Ту Юю (Tu Youyou), яка зналася на китайській та західній медицині. Як зазначила сама вчена: «На той час в США і Китаї було перевірено більше 240 тисяч сполук».

Майже відразу після приєднання до проекту пані Ту направили в південну провінцію Хайнань - особисто стежити за епідемією малярії.

Разом з трьома помічниками пані Ту вивчила більше 2000 рецептів традиційної китайської медицини в бібліотеці Академії. Дослідники виготовили 380 трав'яних екстрактів і протестували їх на мишах. Один з них дійсно скоротив кількість малярійних паразитів у крові. Його отримали з полину однорічного (*Artemisia annua*) - достатньо поширеної в Китаї рослини (Додаток 8). В давнину цю рослину застосовували для лікування «переміжної лихоманки», що є одним з симптомів малярії.

Подальші випробування розчарували учених: ліки перестали давати бажаний ефект. В написаному більше 1600 років тому рецепті було вказано, що для одержання настою траву полину треба просто потримати у воді. Дослідники ж кип'ятили її. Вчена Ту Юю звернула увагу на різницю умов екстракції і припустила, що основна діюча речовина чутлива до дії температури. Тоді зробили інший препарат на основі ефірного розчинника, температура кипіння якого 35 °С. Випробування на мишах і мавпах показали його надзвичайну (100%) ефективність.

Залишалося з'ясувати, чи буде він працювати в організмі людини і наскільки це безпечно. Своє рішення першою перевірити дію ліків на собі пані Ту пояснила так: «На мені як керівнику дослідницької групи була особлива відповідальність». Експеримент закінчився вдало. Потім препарат випробували на робітниках, які заразилися малярією в лісі. Лихоманка утихла, і паразити зникли з крові через 30 годин після початку лікування.

Відкриття артемізиніну (перша назва сполуки – qinghao - «цинхаосу», «кінг-хаосу») відбулося у 1972 р. Результати досліджень були опубліковані тільки у 1977 р., коли в Китаї стихла культурна революція. Проте прізвища авторів важливого для всього світу відкриття в опублікованій статті не згадувалися. Щодо цього факту пані Ту відповіла: «Я зробила це на знак подяки за освіту, яку дала мені країна» [109].

Відкриття артемізиніну залишається предметом гордості для Китаю, адже він до цього дня допомагає десяткам мільйонів людей на рік. Його одержують з полину однорічного, що росте в Китаї, В'єтнамі і на сході Африки. Зараз учені працюють над збільшенням шляхом селекції вмісту артемізиніну в полину однорічному та над виявленням похідних артемізиніну з високими показниками протималярійної активності. Деякі з них, як артеметер, артемотил, артенітол, артемосунат, вже використовують в медицині і їхні монографії включені у фармакопеї (таблиця 19, Розділ III, ч. 3.2.).

**У вересні 2011 р. пані Ту Юю була нагороджена Медичною премією клінічних досліджень ім. Ласкера-Дебейки «за відкриття артемізиніну, протималярійного лікарського препарату, що рятує життя тисяч людей в усьому світі, особливо в країнах, що розвиваються» [110].**

Премія Ласкера-Дебейки є найвищою медичною нагородою США, її іноді називають "America's Nobels". Премія була заснована у 1946 р. американським бізнесменом Альбертом Ласкером і його дружиною Марі Ласкер. Ця нагорода присуджується за видатні досягнення в області медичних досліджень. Її номінантами стали понад 300 науковців, 80 з них згодом отримали Нобелівську премію. Для китайських вчених ця премія є найвищою одержаною ними нагородою світового рівня в області біомедичних наук.

Фармаколог Ту Юю (Tu Youyou) стала першим вченим Китаю, який одержав Премію Ласкера. Ту Юю має довічне звання старшого наукового співробітника Китайської академії китайських медичних наук в Пекіні і є головним директором Центру з дослідження і розробок артемізиніну. На думку журі премії, команда на чолі з Ту Юю змогла використати спадщину китайської медицини для виготовлення найсильнішого сучасного препарату для лікування малярії.

«В історії клінічної медицини ми не часто святкуємо відкриття, що здатно полегшити біль і страждання сотень мільйонів людей і врятувати незліченну кількість життів, зокрема дітей, в понад 100 країнах», - сказала член журі Премії Ласкера, професор Стенфордського університету Люсі Шапіро. Вона зазначила, що відкриття артемізиніну, його хімічна ідентифікація і перевірка в якості високоєфективного протималярійного засобу, відбулися завдяки «медичній проникливості, далекоглядності і наполегливій рішучості професора Ту та її команди». Л. Шапіро підкреслила, що робота Ту Юю стала для світу найбільш важливим фармацевтичним досягненням за останні 50 років.

«Досягнення професора Ту є одним з найважливіших досягнень в усіх сферах інфекційних захворювань», - відмітив директор Національного інсти-

туту алергії та інфекційних захворювань США Антоні Фаусі. «Це хороший приклад того, що китайська медицина дає можливість створювати препарати, придатні до застосування в глобальному масштабі, як артемізинін».

ВООЗ внесла артемізинін та споріднені йому препарати в свій каталог «Основних лікарських засобів».



Рис. 54. Автор відкриття артемізиніну та дигідроартемізиніну (артенімо-лу) професор Ту Юю на врученні премії Ласкера, 2011 р.

## **Anopheles — Анофелес, малярійний комар**

**Комарі** (лат. Culicidae), або **москіти** (від ісп. *mosquito* - мушка) — родина комах ряду Двокрилі (Diptera), дрібні комахи, які смокчуть кров. В світі налічується 41 рід і близько 3500 видів комарів (москітів). Вони дуже люблять тепло і тому поширені в усіх країнах зі спекотним кліматом. У тропіках москіти активні весь рік. У Середній Азії, на півдні України, на Кавказі їх особливо багато в суху жарку пору року.

**Анофелес, Anopheles** (від грец. *anopheles* - шкідливий), або **малярійний комар** (рис. 55) - рід кровосисних комарів родини Culicidae, ряду Двокрилих комах, багато видів якого є переносниками збудників малярії, а окремі види - переносниками збудників філяріатозів людини і тварин. Anopheles разом з родами *Vironella* та *Chagasia* складають підродину Anophelinae.



Рис. 55. Малярійний комар, анофелес.

На даний момент відомо близько 460 видів роду комарів Anopheles, з яких близько 100 здатні бути векторами збудника малярії та передавати його людині; хоча за перенесення хвороби в ендемічних районах фактично відповідають 30-40 видів комарів роду Anopheles, серед яких:

*Anopheles albimanus* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії у країнах басейну Карибського моря;

*Anopheles balabacensis* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії в Південно-Східній Азії;

*Anopheles gambiae* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії в Африці і збудників вухереріозу в Західній і Центральній Африці;

*Anopheles darlingi* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії і вухереріозу в Латинській Америці;

*Anopheles funestus* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії в Африці і збудників вухереріозу в Центральній і Західній Африці;

*Anopheles maculatus* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії в Південно-Східній Азії;

*Anopheles maculipennis* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії в країнах Європи;

*Anopheles minimus* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії в Південно-Східній Азії;

*Anopheles sacharovi* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії в країнах Європи і в Південно-Західній Азії;

*Anopheles stephensi* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії в Південній Азії;

*Anopheles superpictus* — вид кровосисних комарів роду А.; переносник збудників малярії в країнах Європи і в Південно-Західній Азії.

Найвідомішими представниками роду є види комплексу *Anopheles gambiae* (*Anopheles gambiae* complex) через те, що їм належить головна роль в перенесенні найнебезпечніших видів плазмодія - *P. falciparum* (збудник тропічної малярії). Комплекс видів *Anopheles gambiae* поширений переважно в Африці на південь від Сахари та включає такі види: *Anopheles arabiensis*, *Anopheles bwambae*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles melas*, *Anopheles merus*, *Anopheles quadriannulatus*.

Малярійні комарі поширені на всіх континентах, окрім Антарктиди. Відсутні вони в пустелях і на крайній півночі. Гранична північна точка їхнього ареалу - південь Карелії, тобто вони поширені приблизно до 65-66° пн. ш.

В Україні виявлено 4 види анофелеса: Анофелес звичайний (*A. maculipennis*), А. очеретяний (*A. hyrcanus*), А. джерельний (*A. claviger*), А. дупловий (*A. plumbeus*).

### **Анофелес - вектор (переносник) малярії**

Поширення малярії можливе тільки за наступних умов:

- наявність москітів роду анофелес (самиці анофелеса є проміжними хазяїнами плазмодія);
- наявність людей (є остаточними хазяїнами плазмодія);
- певна зовнішня температура (розвиток малярійних плазмодіїв в організмі комара (спорогонія) можливий лише за постійної зовнішньої температури не нижче +(15-18) °C)).

За відсутності хоча б одного з цих факторів, поширення малярії припиняється.

Самці малярійних комарів, як і всіх інших видів комарів, живляться нектаром рослин. Самиці також можуть харчуватися нектаром, але для нормального розвитку потомства потребують отримання крові, тому саме самиці анофелеса і виступають переносниками малярії. Вони заражаються малярійним плазмодієм від людини - хворої або носія або передають його своїм нащадкам. Малярійний плазмодій проходить в організмі комара цикл статевого розмноження, розвитку від гаметоцитів до спорозоїтів. Тому для передачі і розвитку плазмодіїв в тілі комара необхідна певна тривалість його життя. Швидкість і можливість розвитку паразита в організмі комара змінюється залежно від умов навколишнього середовища - температури, вологості. В середньому для розвитку плазмодія в заразливую для людини форму необхідно від 10 до 21 дня.

Заражений комар стає джерелом інфекції для людини через 4-10 днів після зараження і є таким протягом 16-45 днів. Комарі є переносниками й інших видів плазмодіїв, які викликають малярію у тварин. Присутність плазмодіїв в організмі комара не позначається на чисельності і здоров'ї популяції москітів, тобто організму комара плазмодій шкоди не наносить (комар для нього є проміжним хазяїном). Проте людина (остаточний хазяїн плазмодія) захворює на малярію.

Потрапивши в організм людини, паразити розмножуються в печінці і потім інфікують еритроцити. Симптоми малярії: лихоманка, головний біль і блювота зазвичай виявляються через 10-15 днів після укусу інфікованого комара. Перші симптоми можуть бути слабо вираженими, що ускладнює виявлення малярії. Якщо не почати лікування протягом перших 24 годин, тропічна малярія може розвинутися у важку хворобу, яка часто закінчується смертельним результатом.

### Особливості розвитку анофелеса

Розвиток анофелеса, як і всіх комарів (рис. 56), проходить в чотири етапи: яйце, личинка, лялечка та імаго (доросла комаха).

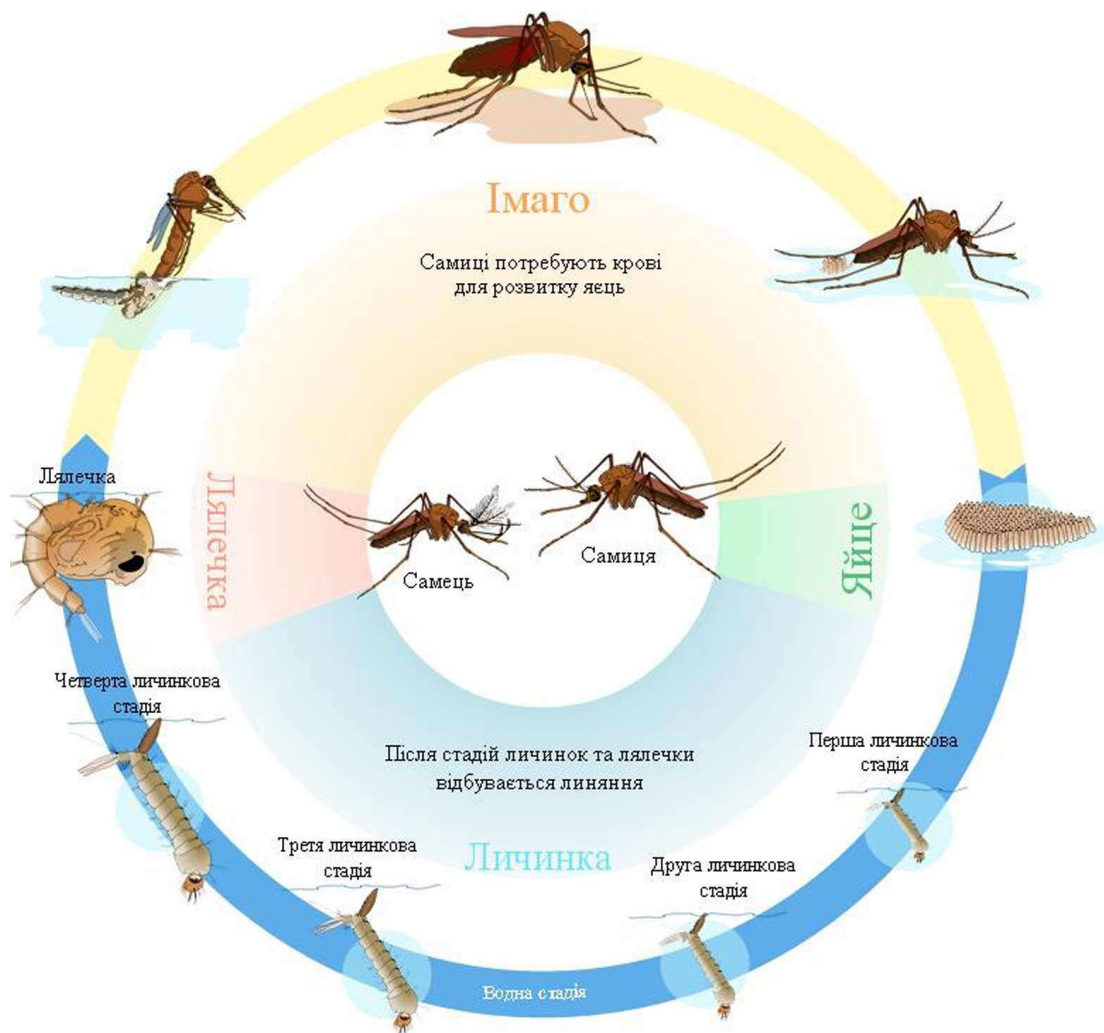


Рис. 56. Етапи розвитку комарів (загальна схема).



Як і у всіх комарів, перші три етапи розвитку анофелеса протікають у воді (рис. 57). Тривалість еволюції від яйця до дорослого комара залежить від виду та умов проживання комарів і в середньому становить 10-14 днів в тропічних умовах.

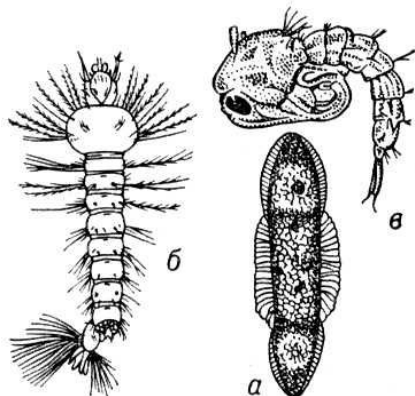


Рис. 57. Розвиток анофелеса:  
а — яйце; б — личинка; в — лялечка.

*Яйця* (до 100 і більше) самиця анофелеса відкладає на поверхню води у стоячі або слабопроточні водойми (рисові поля, калюжі, сліди від копит тощо), болотища з багатою водною рослинністю. При цьому утворений з яєць пліт (приспособлення до пасивного плавання) має зовсім іншу форму, ніж пліт, утворений з яєць комара звичайного. Яйця не мають стійкості до висихання і розкриваються протягом 2-3 днів, за несприятливих умов можуть існувати до наступного етапу розвитку до 2-3 тижнів.

*Личинка* комара роду *Anopheles*, на відміну від комара звичайного *Culex ripiens*, не має довгої дихальної трубочки, тому вона не пристосована до дихання у воді і тримається біля поверхні води в горизонтальному положенні, дихаючи через дихальця, розташовані в 8-му сегменті черевця (рис. 57, 58). Саме тому личинка анофелеса може розміщатися у наймілкішій воді, а личинка звичайного комара вимагає деякої глибини. Крім того, личинки відрізняються і за кольором: личинка звичайного комара — сірого кольору, а малярійного — блідо- або темно-зеленого. Харчуються личинки анофелеса водоростями, бактеріями та іншими мікроорганізмами, плавають поривчастими рухами. Перелякана чим-небудь личинка, звиваючись, занурюється у воду, але майже негайно спливає знову на поверхню.

Личинки анофелеса розвиваються в 4 етапи, зміна етапів супроводжується зміною зовнішньої хітинної оболонки. При останньому линянні личинка перетворюється на лялечку.

*Лялечка* анофелеса за формою нагадує кому і, так само як личинка, для дихання розташовується біля поверхні води (рис. 58). За формою лялечок комарі малярійні і звичайні майже не відрізняються, тільки лялечка анофелеса відзеркалює завжди перламутром.

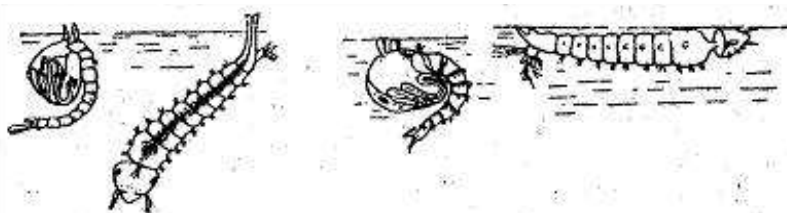


Рис. 58. *Ліворуч* - личинка та лялечка комара звичайного, *Праворуч* - личинка та лялечка анофелеса.

### *Дорослі комарі анофелеси*

Як і у всіх комарів, у дорослих анофелесів розрізняють голову, груди і черевце. На голові розташовані очі, сенсорні вусики, хоботок для живлення; на грудях - 3 пари тонких довгих ніг і пара крил. У черевці розташовані травні і статеві органи. Черевце самиці комара може значно збільшуватися в розмірах при заповненні кров'ю і дозріванні яєць. Кров перетравлюється протягом довгого часу.

На відміну від інших видів комарів, анофелес має темні плямочки на крилах. Так у анофелеса звичайного (*A. maculipennis*) в середній частині крила 4 темні плями.

Крім того, самиці звичайного комара сидять, опустивши черевце донизу, а самиці анофелеса - піднявши його догори під кутом 45°; при цьому голова з хоботком, груди і черевце утворюють пряму лінію (рис. 59 та 60).

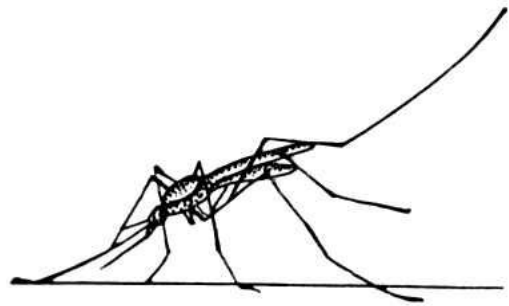


Рис. 59. Зверху - комар звичайний, Рис. 60. Малярійний комар (анофелес).  
внизу - анофелес.

Після перетворення з лялечки дорослі комарі декілька днів мало активні. Тривалість життя самців менша за тривалість життя самиць і становить близько тижня, харчуються самці анофелеса нектаром рослин. Для продукування яєць самицям анофелеса потрібна кров, тому цикл відкладання яєць перебуває в прямій залежності від споживання крові. При виборі «жертви» самиця кровосисного комара орієнтується на вуглекислий газ, що видихається людиною, на теплове випромінювання, рух, а також на запах молочної кислоти, що міститься в поті. Також самиці комара реагують на світло, надаючи перевагу слабо освітленим приміщенням, тому ведуть в основному нічний спосіб життя, починають літати та «нападати» на людей переважно з настанням сутінків, вдень вони ховаються звичайно в гушавині листя і вилітають звідти тільки якщо чим-небудь потривожені. Після укусу самиці відпочивають декілька днів, в цей час відбувається перетравлювання крові і дозрівання яєць, що залежить від зовнішніх умов і зазвичай в тропіках займає 2-3 дні. Як тільки яйця повністю дозрівають самиця відкладає їх у водоймище та знов шукає можливість харчуватися кров'ю, поки не загине. Тривалість життя самиці анофелеса досягає 1 місяця.

### **Засоби боротьби з малярійними комарами**

Як вище зазначалося, для передачі і розвитку плазмодіїв в тілі комара необхідна певна тривалість його життя. В середньому для розвитку плазмодія в заразливую для людини форму необхідно від 10 до 21 дня. Отже, скорочення

життя комара призводитиме до зниження захворюваності людини. Цьому сприяє використання інсектицидів.

Для боротьби з анофелесами обробляють інсектицидами оселі та приміщення для домашніх тварин. Ефективними заходами є осушення водоймищ, де відкладають яйця малярійні комарі, правильне облаштування зрошувальної системи тощо. Для знищення личинок анофелеса водоймища також обробляють інсектицидами. Для безпосереднього захисту людини від дорослих малярійних комарів застосовують інсектициди, протимоскітні сітки і репеленти. Дорослих малярійних комарів на зимівлі також знищують за допомогою інсектицидів.

Проте стійкість комарів до хімічних речовин може виникнути достатньо швидко у зв'язку з народженням великої кількості поколінь протягом року. Існує більше 125 видів комарів з резистентністю до одного або декількох інсектицидів.

Цікавим відкриттям вчених є те, що деякі види *Anopheles* здатні самотійно знищувати потрапивших в їхній організм плазмодіїв. Ці види комарів ретельно вивчаються з метою введення в усі популяції комарів подібного механізму.

Застосовують і біологічні методи боротьби з малярією. Так відомо, що личинками анофелеса живляться невеликі за розміром (13-18 мм) жуки *Hydrous caraboides* (водолуб малий чорний, рис. 61), які мешкають у невеликих водоймах. Велику допомогу у боротьбі з малярією відіграє риба гамбузія (рис. 62), яка у великій кількості поїдає личинок і лялечок анофелеса.



Рис. 61. Водолуб малий чорний (*Hydrous caraboides*).



Рис. 62. Гамбузія звичайна (*Gambusia affinis*).

Гамбузія (*Gambusia affinis*) – вид прісноводних живородних риб родини Пецилієвих. Довжина самців до 4 см, самиць до 7,5 см. Батьківщина гамбузії - басейн Мексиканської затоки, але зараз ці рибки поширені у прісноводних середовищах по всьому світу. Поїдаючи личинок малярійних комарів, гамбузія різко знижує їхню чисельність, і, як наслідок, зменшується число хворих на малярію. За суттєву допомогу в боротьбі з малярією цим рибкам встановлено пам'ятники в Адлері\* (рис. 63), на Корсиці, в Ізраїлі.

***\*Історична довідка***

Адлерський район міста Сочі (Краснодарський край, Росія) раніше був заболоченим місцем з великою кількістю малярійних комарів. І це було проблемою номер один для місцевості з великим курортним потенціалом. Боротьба з малярією проходила під керівництвом лікаря бактеріолога-маляріолога Сергія Юрійовича Соколова в двох напрямках – лікування хворих і профілактика, а саме, знищення переносника малярії - анофелеса. Для цього осушували заболочену місцевість, нафтували водоймища, регулярно запилювали зелені масиви розчином на основі мідного купоросу, висаджували евкаліпти і платани, які сприяють осушенню ґрунту (здатні «викачувати» до 40 відер води за добу) та насичають повітря фітонцидами, що підсилюють захисні функції організму людини. Проте головну роль в перемозі над малярією зіграла завезена за ініціативою С.Ю.Соколова у 1925 р. із Абхазії в Сочі гамбузія.

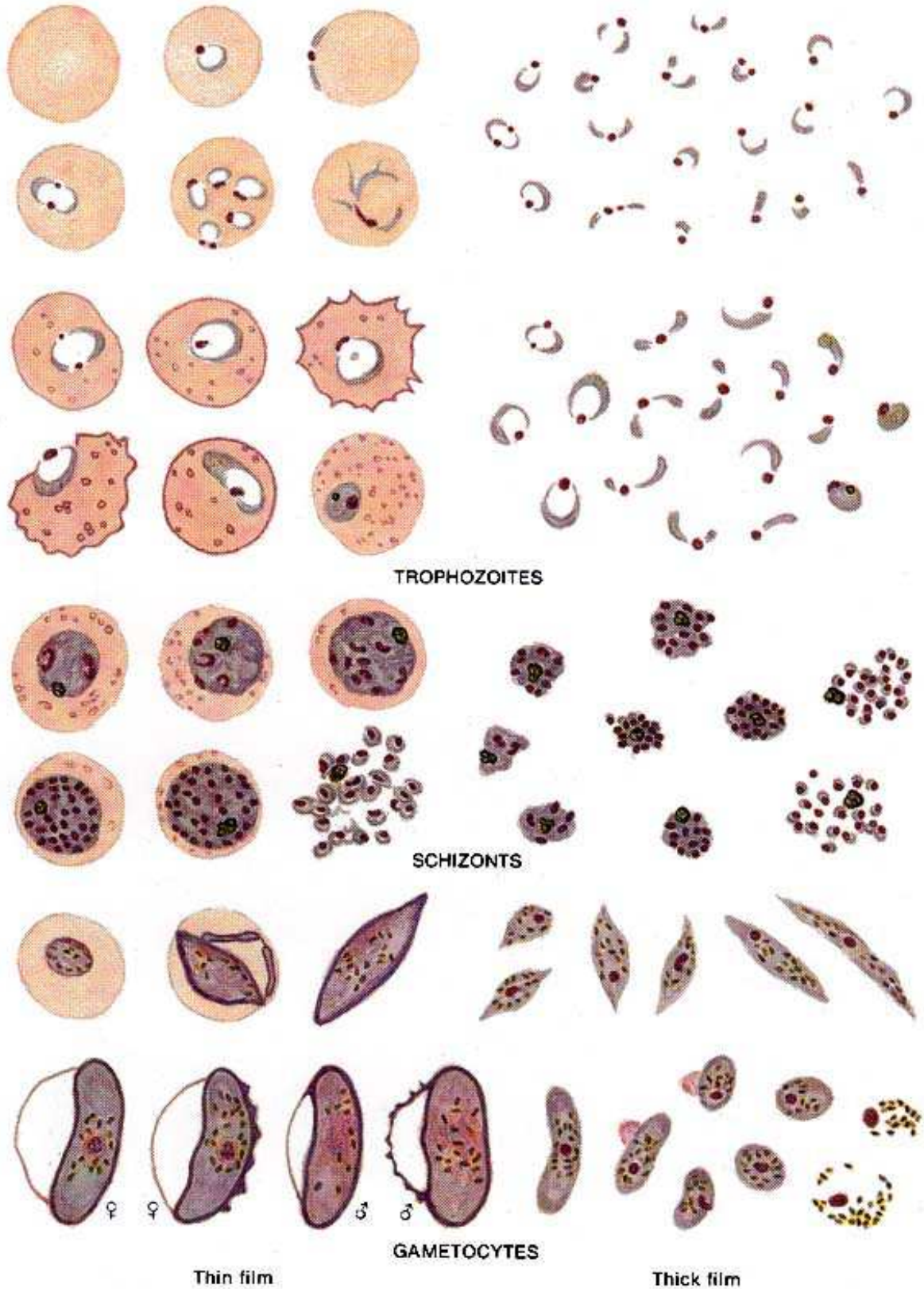
1956 рік став першим роком в історії Сочі, протягом якого не було зафіксовано жодного випадку захворювання на малярію.



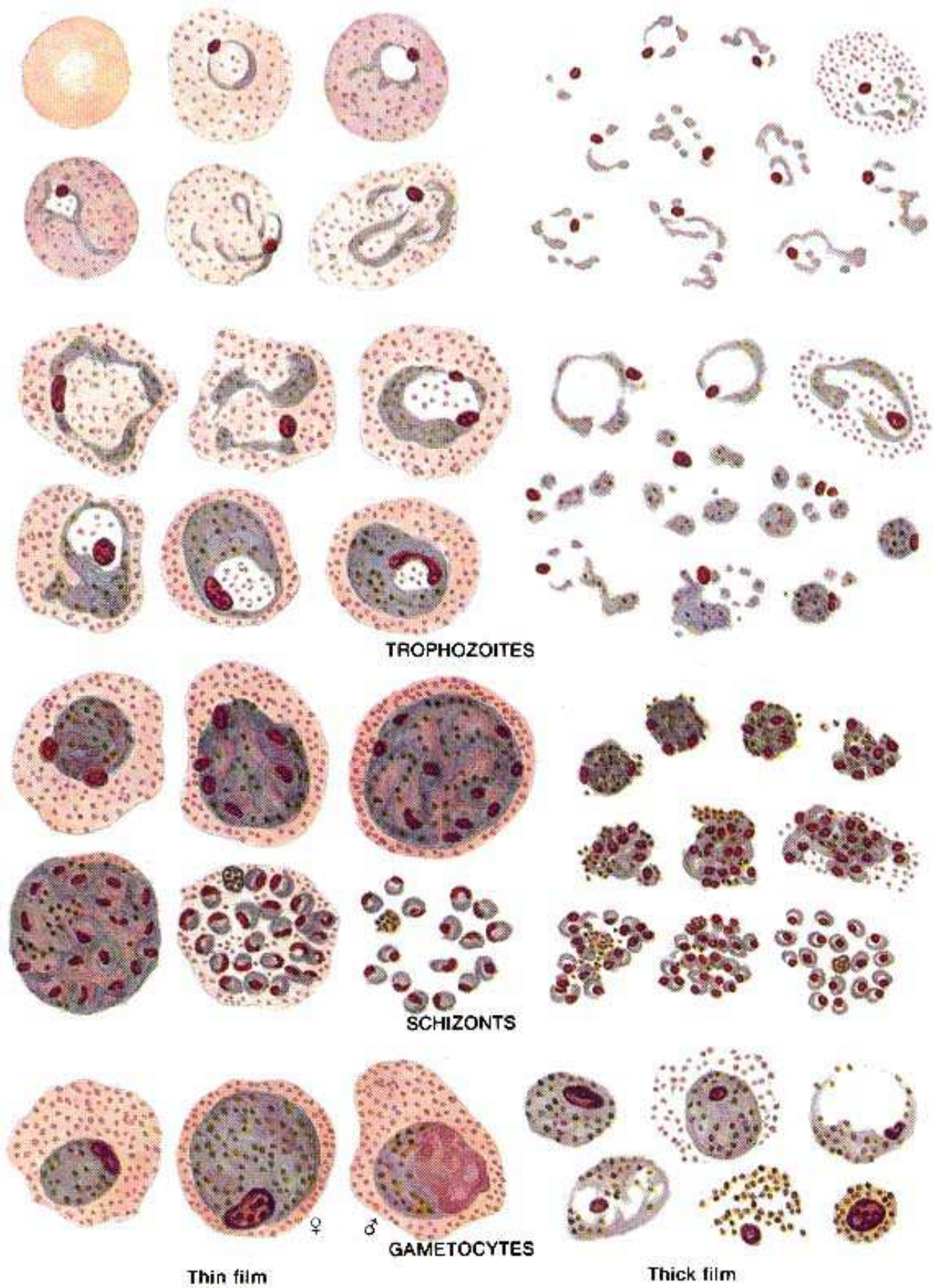
Рис. 63. Пам'ятник гамбузії в Адлері, встановлений у червні 2010 р.

**СХЕМИ МІКРОСКОПІЧНОЇ БУДОВИ РІЗНИХ ФОРМ ЗБУДНИКІВ МАЛЯРІЇ, що ідентифікуються мікроскопічним дослідженням препаратів крові – «тонкого мазка» (Giemsa-stained thin films) та «товстої краплі» (thick blood films)**

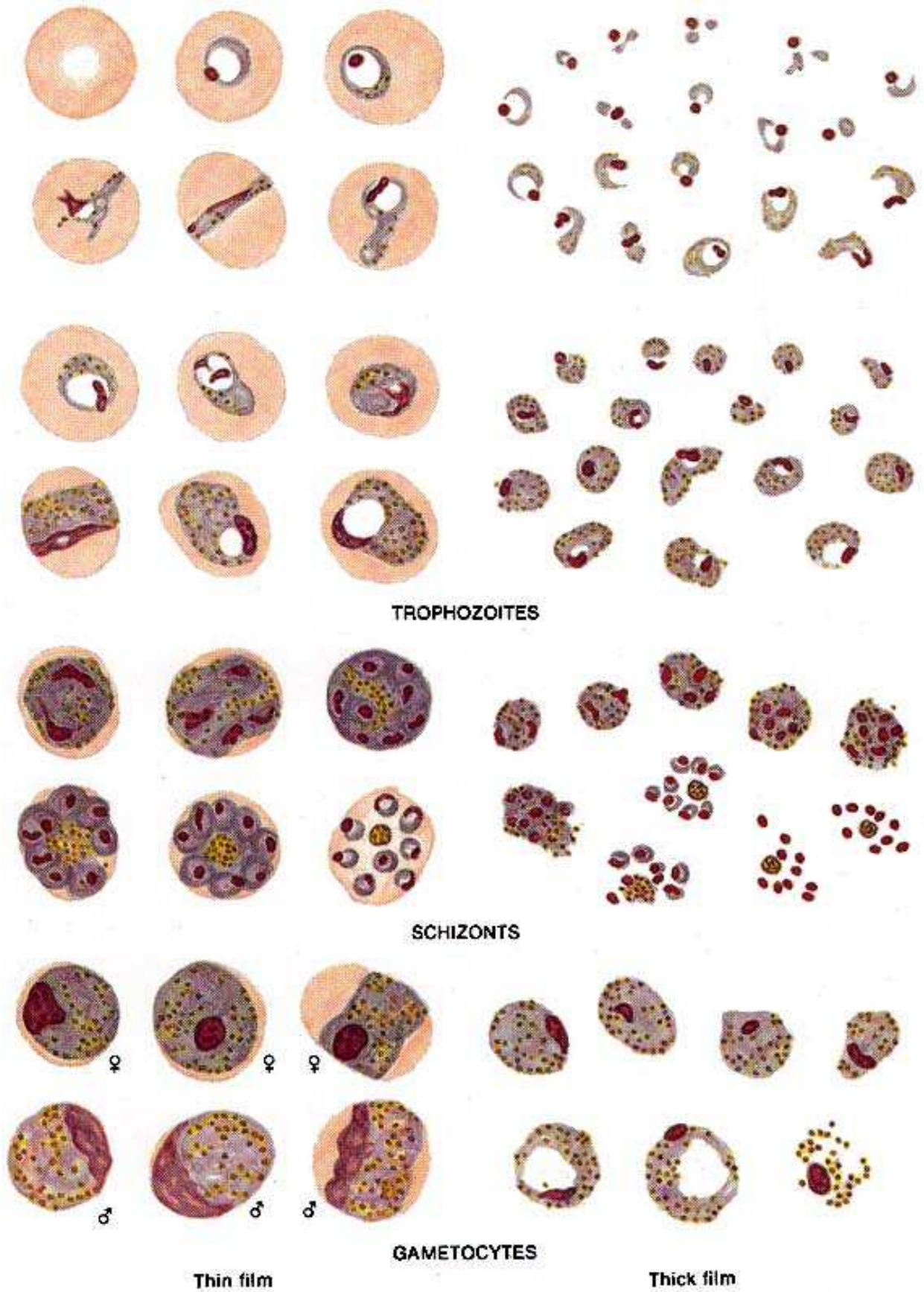
***Plasmodium falciparum* – збудник тропічної малярії**



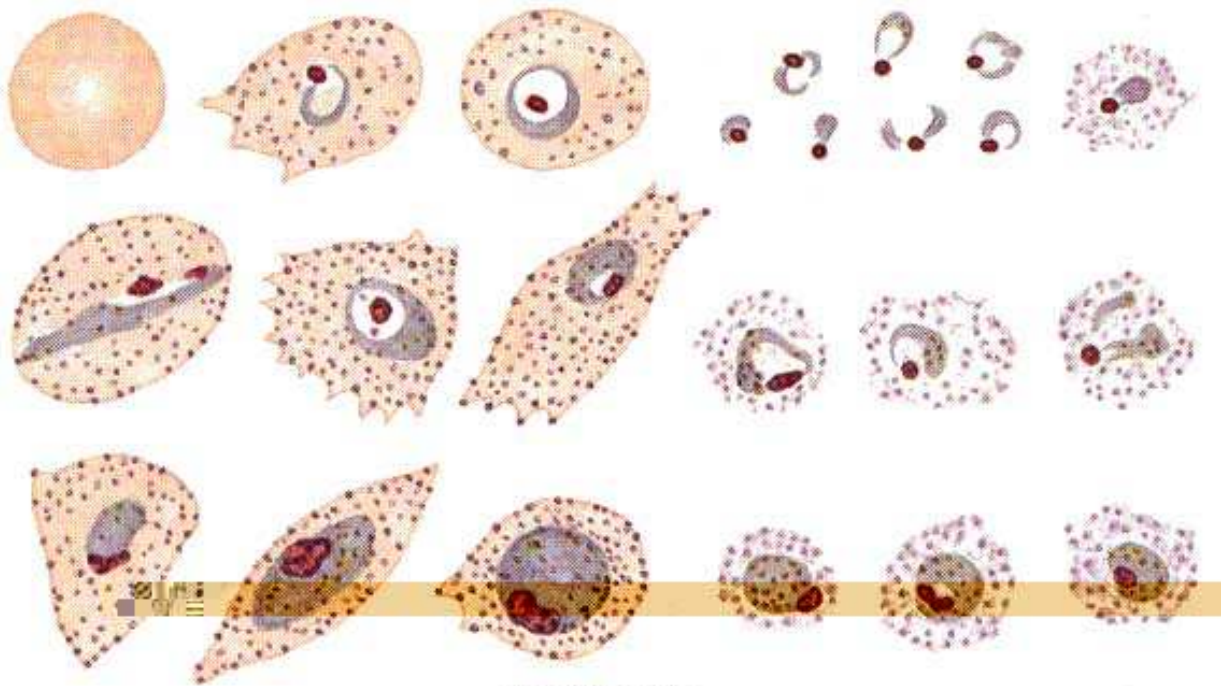
*Plasmodium vivax* – збудник триденної малярії



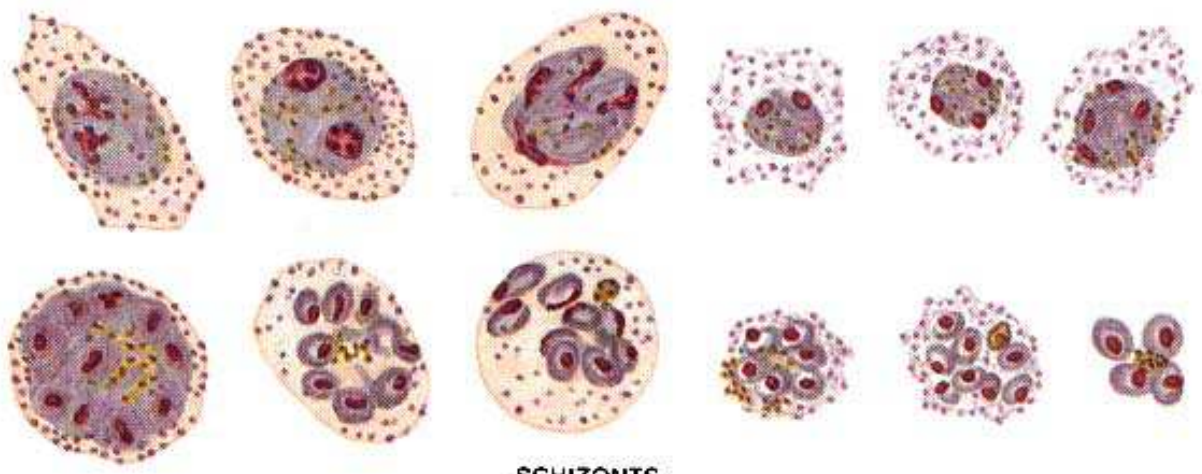
*Plasmodium malariae* – збудник чотириденної малярії



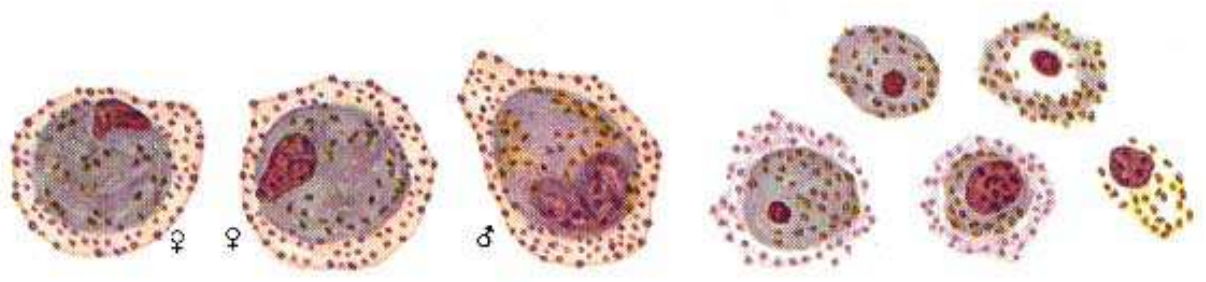
*Plasmodium ovale* – збудник малярії овале



TROPHOZOITES



SCHIZONTS



GAMETOCYTES

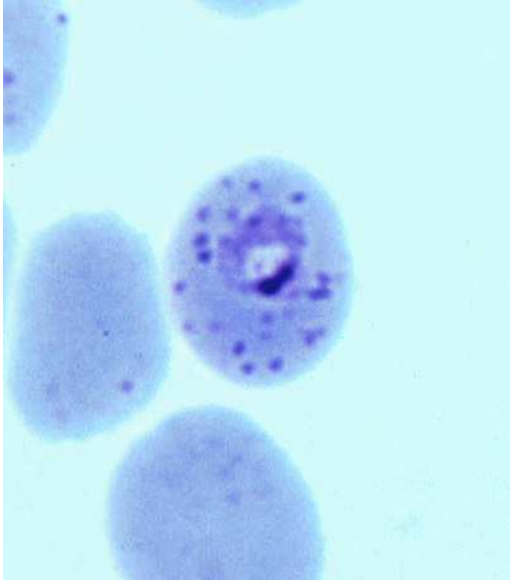
Thin film

Thick film

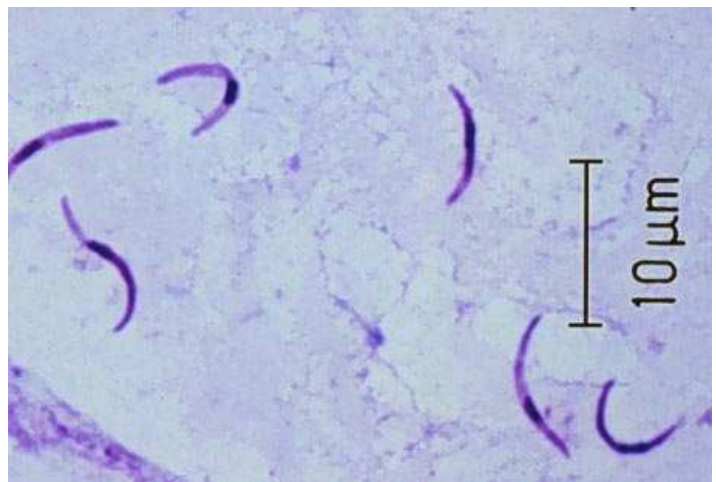


Мазки крові, забарвлені за Гімзе

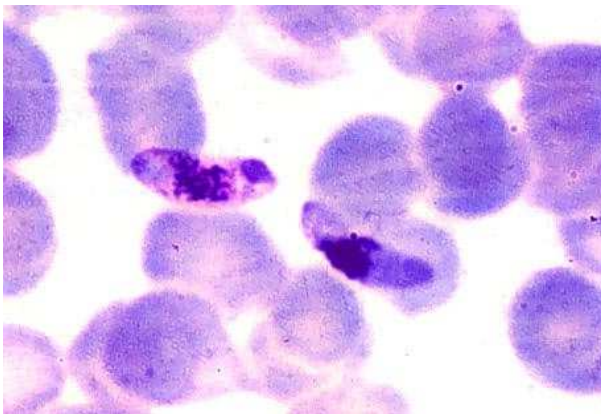
**Plasmodium falciparum**



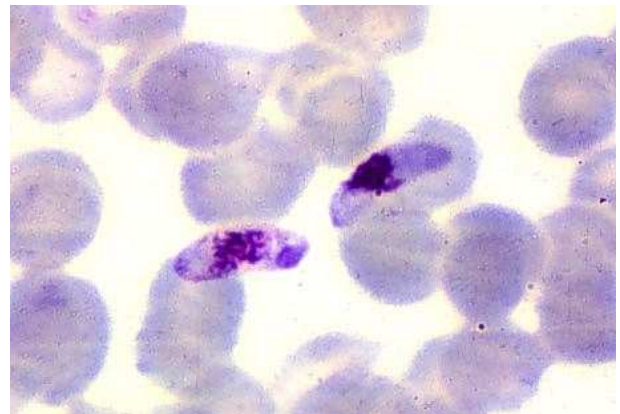
Trophozoite (трофозоїт)



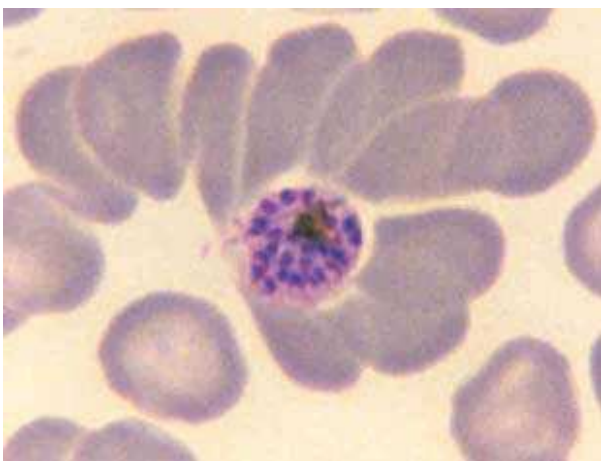
Sporozoites (спорозоїти),  $1\mu\text{m} = 10^{-6}\text{m} = 10^{-3}\text{mm}$



Gametocyte, female (♀) - гаметоцити

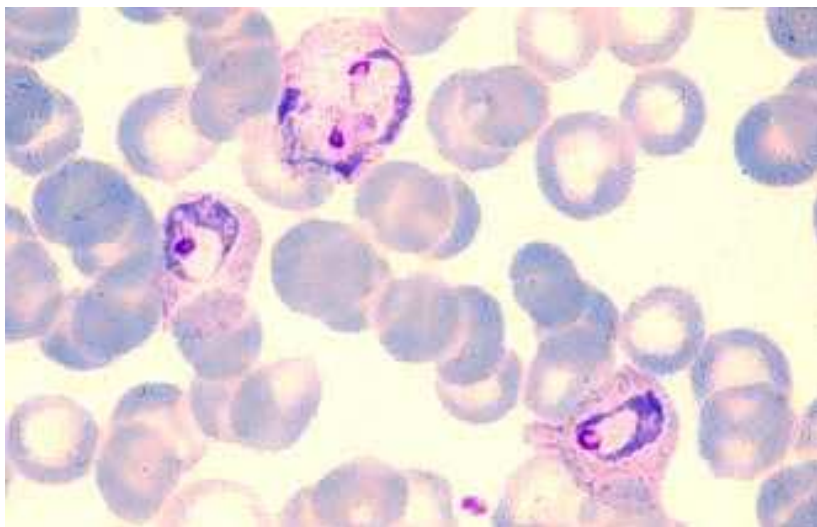


Gametocyte, male (♂)

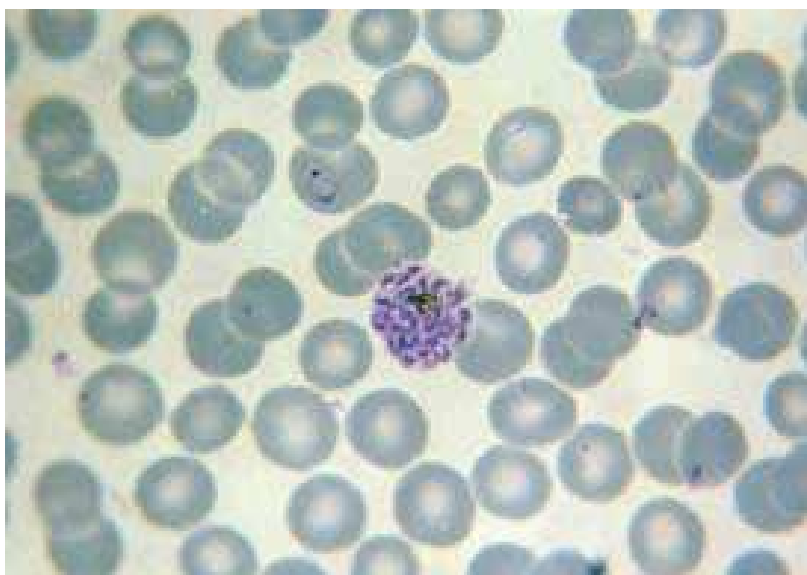


Schizont (ШИЗОНТ)

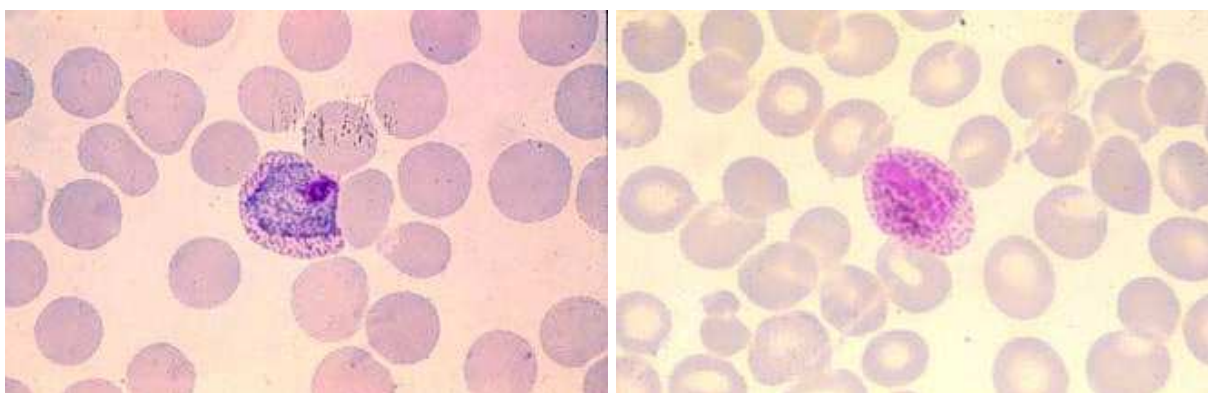
## **Plasmodium vivax**



Growing trophozoite (зростаючий трофозоїт)

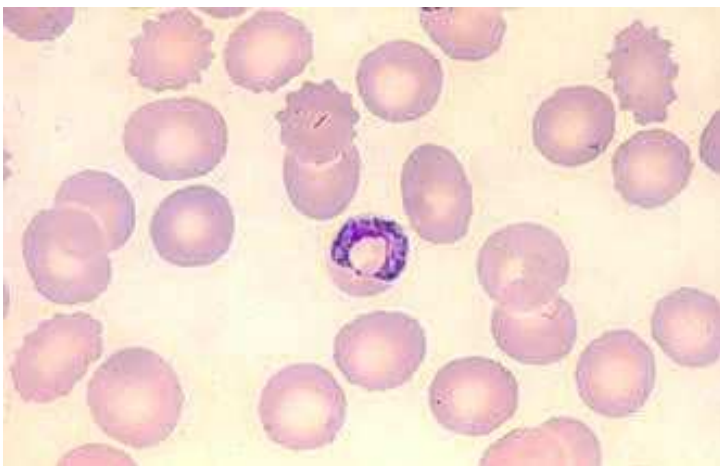


Mature schizont (зрілий шизонт, що містить 12-24 мерозоїти)

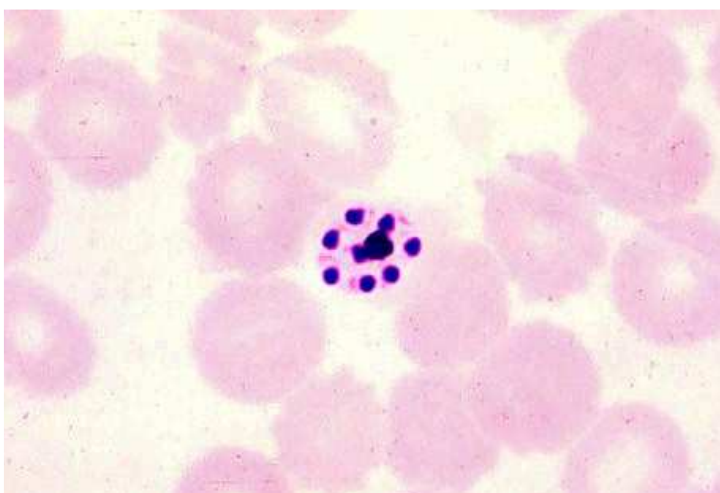


Gametocyte, female (♀) - *гаметоцити* - Gametocyte, male (♂)

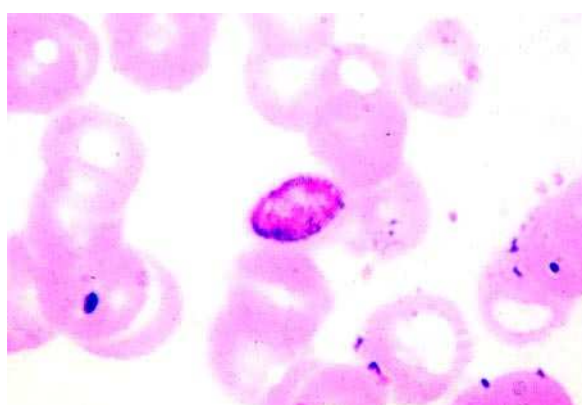
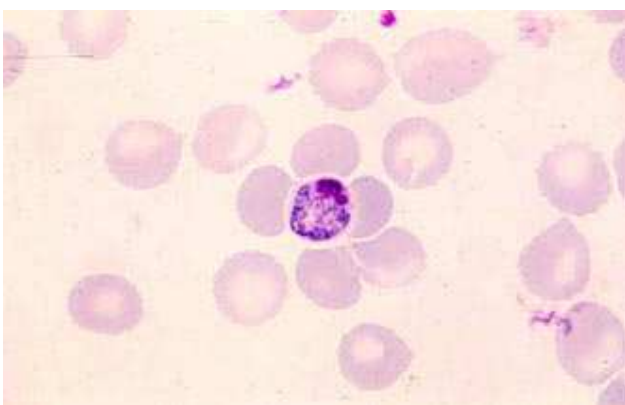
## **Plasmodium malariae**



Growing trophozoite (зростаючий трофозоїт)



Mature schizont (зрілий шизонт, що містить 6-12 мерозоїтів)

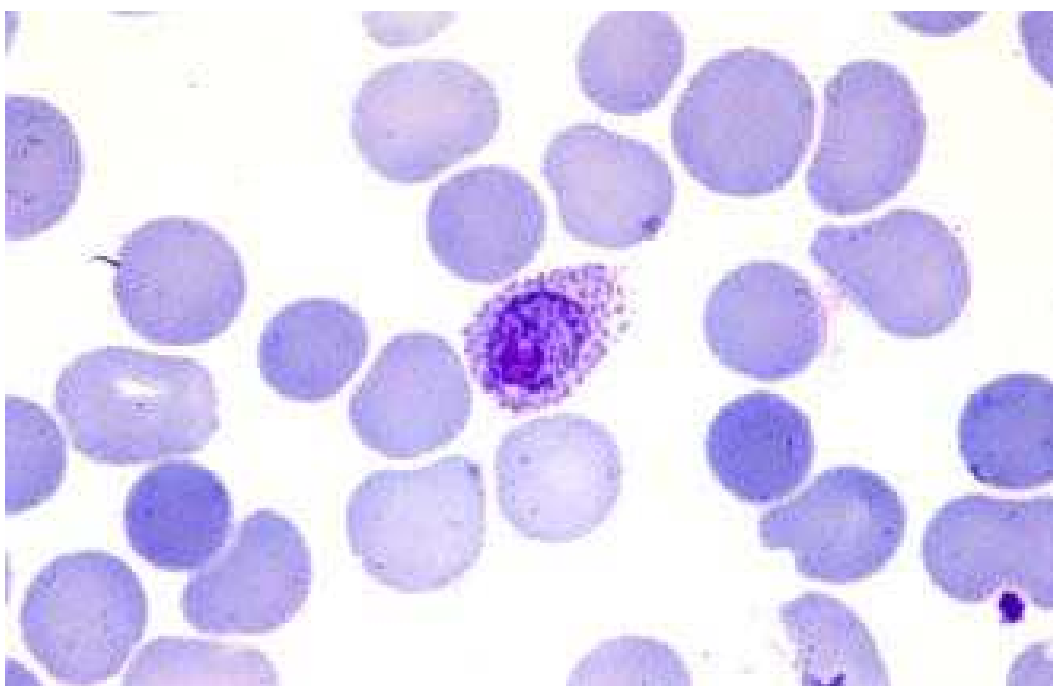


Gametocyte, female (♀) - *гаметоцити* - Gametocyte, male (♂)

## **Plasmodium ovale**



Mature schizont (зрілий шизонт, що містить 6-12 мерозоїтів)

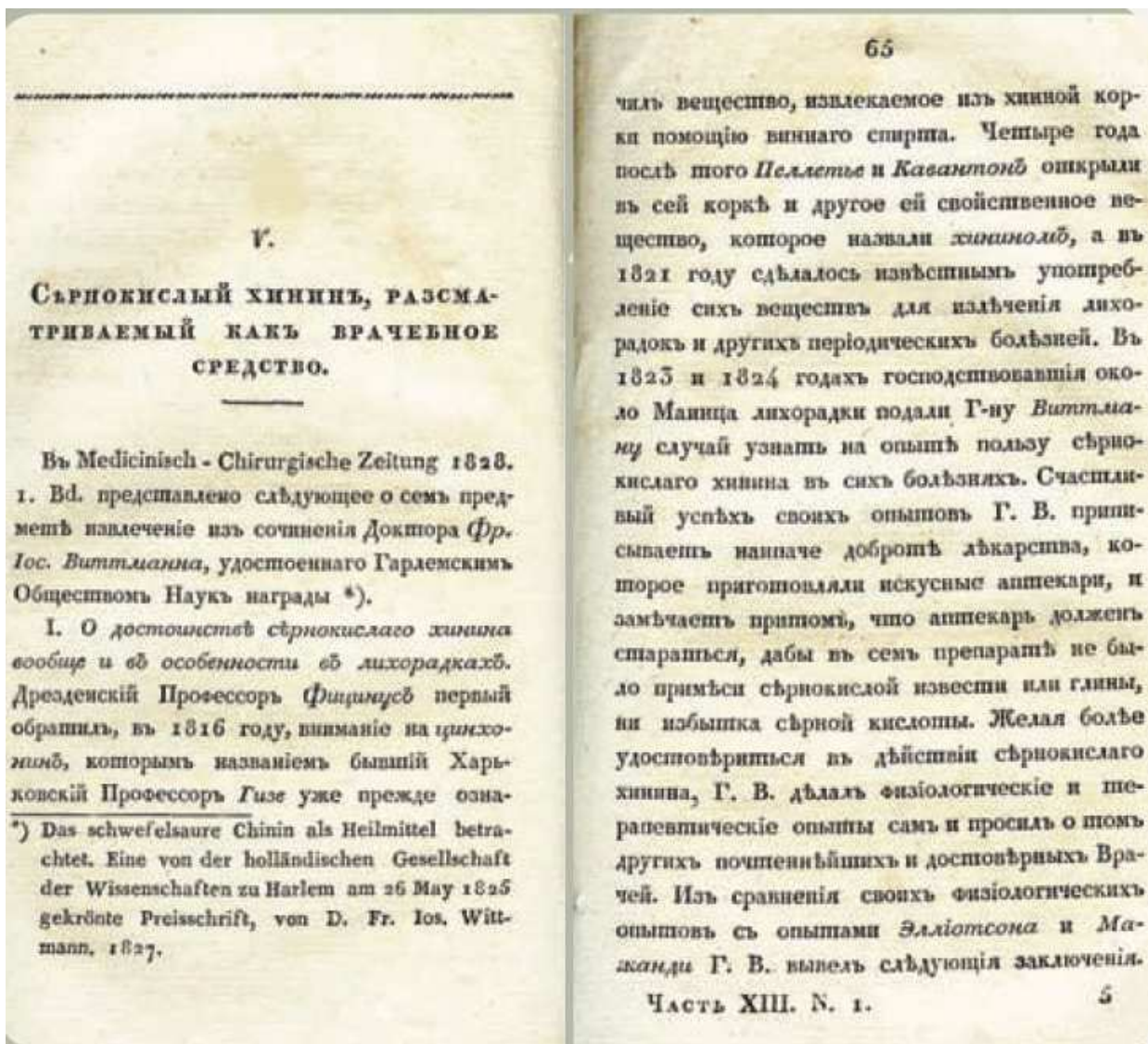


Gametocyte (гаметоцит)

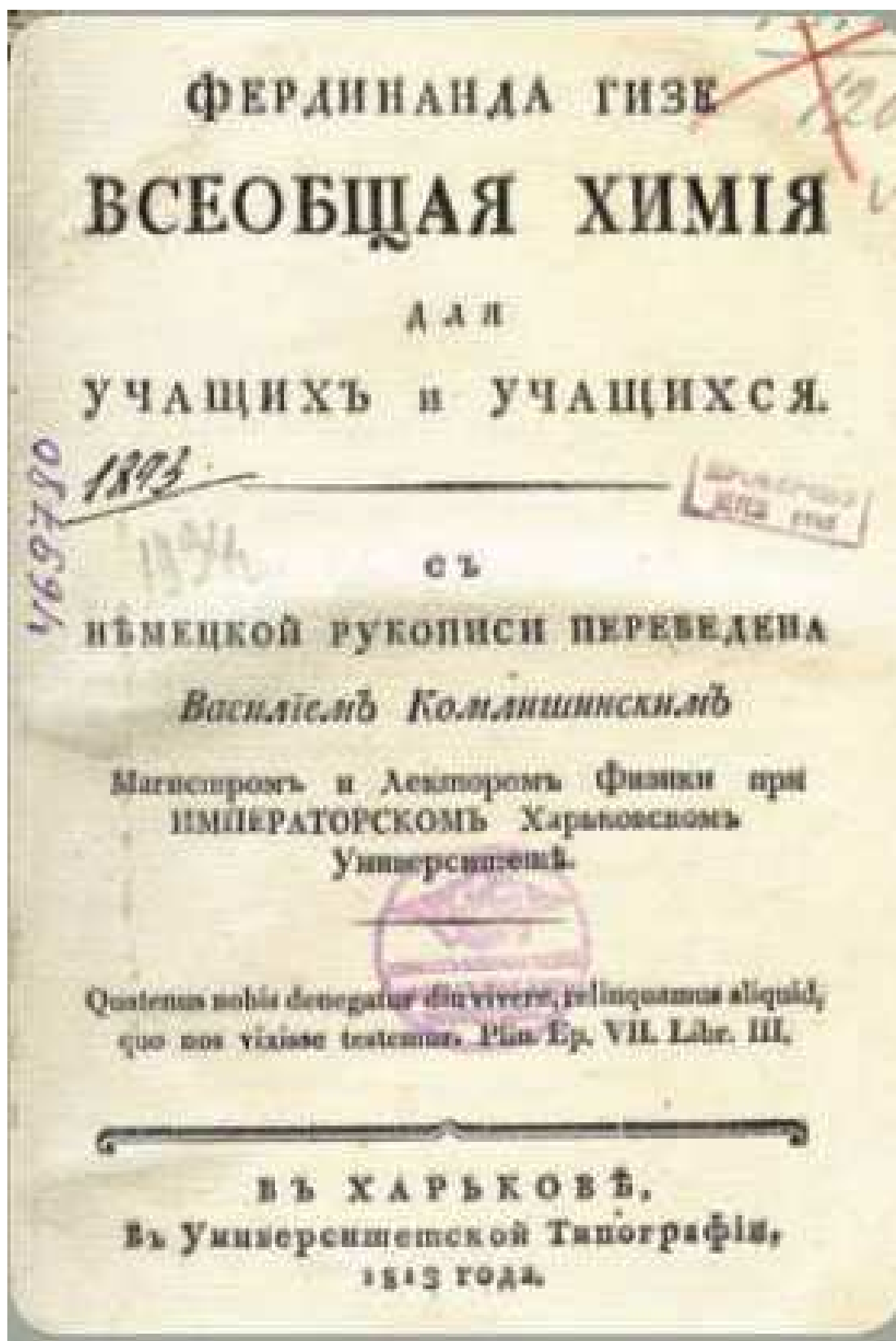
Титульный аркуш «Военно-медицинского журнала», 1829 г., №1, ч.13.



Перші сторінки статті проф. П.О.Чаруковського «Сернокислый хи-нин, рассматриваемый как врачебное средство» («Военно-медицинский журнал», ч. XIII, №1, с. 64–72, 1829 р.).



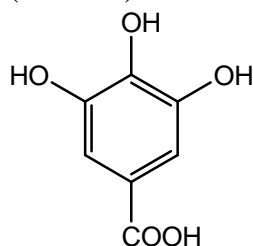
Титульний аркуш 1-го з п'яти томів підручника Ф.І. Гізе «Всеобщая химия для учащихся и учащихся», перекладеного В. Комлішинським, магістром та лектором (в останніх томах - доктором та ад'юнктом) фізики при Імператорському Харківському університеті, 1813–1817 рр.



## Загальноалкалоїдні осаджувальні реактиви

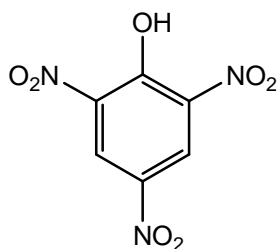
**I. Реактиви, що за хімічною природою є органічними кислотами; утворюють з алкалоїдами прості солі:**

1. Свіжоприготований розчин таніну (водний або спиртовий); утворює осад (танати) білого або жовтуватого кольору.



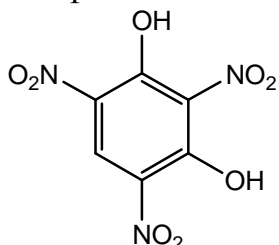
танін, кислота галодубильна

2. Насичений розчин пікринової кислоти; утворює осад (підкрати) жовтого кольору.



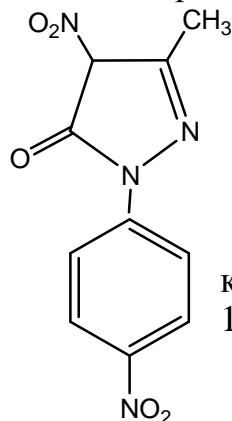
кислота пікринова, 2,4,6-тринітрофенол

3. Розчин стифнінової кислоти; утворює осад жовтого кольору.



кислота стифнінова, 2,4,6-тринітрорезорцин

4. Розчин пікролонової кислоти; утворює осад жовтого кольору.



кислота пікролонова,  
1-(*p*-нітрофеніл)-3-метил-4-нітропіразол-5-он



**II. Реактиви, що за хімічною природою є комплексними кислотами та солями важких металів; утворюють з алкалоїдами комплексні сполуки:**

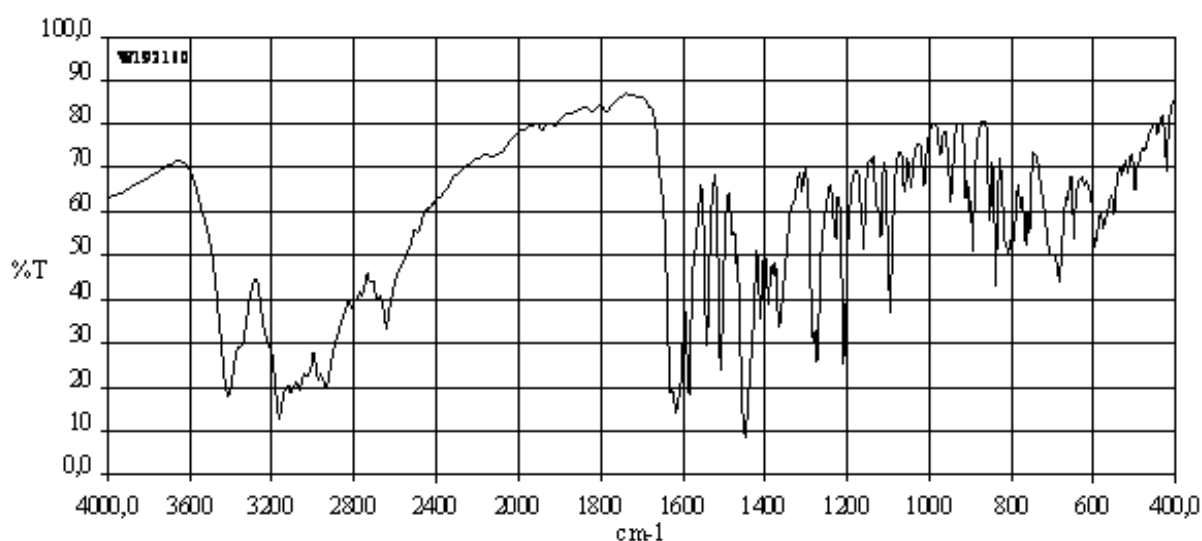
1. Реактиви Люголя, Вагнера, Бушарда (розчин йоду в калій йодиді,  $I_2/KI$ )  
 $I_2 + KI \rightarrow K[I_3]$ ;  
Зазначені реактиви відрізняються різною концентрацією йоду та калій йодиду. З підкисленими водними розчинами солей алкалоїдів та деяких інших нітрогеновмісних сполук утворюють осади бурого кольору.
2. Реактив Драгендорфа (розчин бісмут йодиду в калій йодиді,  $BiI_3/KI$ ),  
 $BiI_3 + KI \rightarrow K[BiI_4]$ ; утворює аморфні та більш рідко кристалічні осади оранжево-червоного кольору.
3. Реактив Майєра (р-н гідраргірум(II) йодиду в калій йодиді,  $HgI_2/KI$ ),  
 $HgI_2 + 2KI \rightarrow K_2[HgI_4]$ ; утворює осади білого або дещо жовтуватого кольору.
4. Реактив Марме (розчин кадмій йодиду в калій йодиді,  $CdI_2/KI$ ),  
 $CdI_2 + 2KI \rightarrow K_2[CdI_4]$ ; утворює білі осади.
5. Реактив Зонненштейна - фосфорномолібденова кислота  $H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$ , або  $H_4[P(Mo_2O_7)_6]$ ; утворює аморфні осади жовтуватого кольору, які через деякий час набувають синього або зеленого забарвлення (внаслідок відновлення молібденової кислоти).
6. Реактив Шейблера - фосфорновольфрамова кислота  $H_3PO_4 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$ , або  $H_4[P(W_2O_7)_6]$ ; утворює аморфні білі осади.
7. Реактив Бертрана - кремневольфрамова кислота  $SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot 4H_2O$ , або  $H_8[Si(W_2O_7)_6]$ ;
8. Кислота платінохлористоводнева  $H_2[PtCl_6]$ ; утворює аморфні або кристалічні білі осади.
9. Кислота золотохлористоводнева  $H[AuCl_4]$ ; утворює жовті осади.
10. Розчин гідраргірум(II) хлориду  $HgCl_2$ .

**ІЧ-спектри лікарських субстанцій з протималарійною активністю**

**The Fourth Edition of the International Pharmacopoeia,  
Infrared reference spectra: 1st Supplement (RS 001 - RS 00125)**

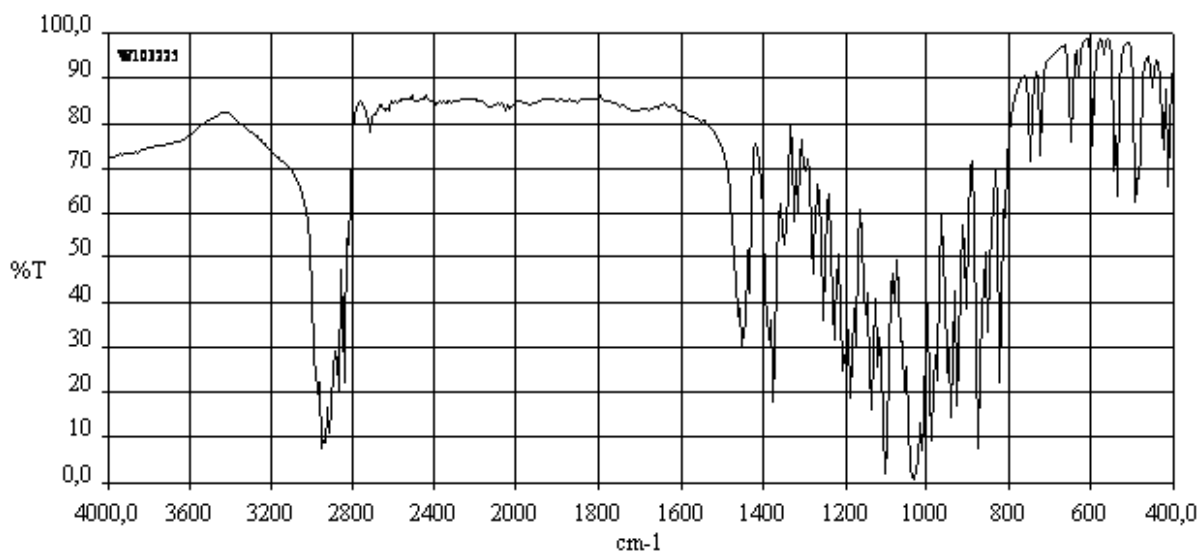
**Amodiaquine hydrochloride (RS005)**

Instrument: Fourier Transform  
Phase: Potassium bromide disc



**Artemether (RS0010)**

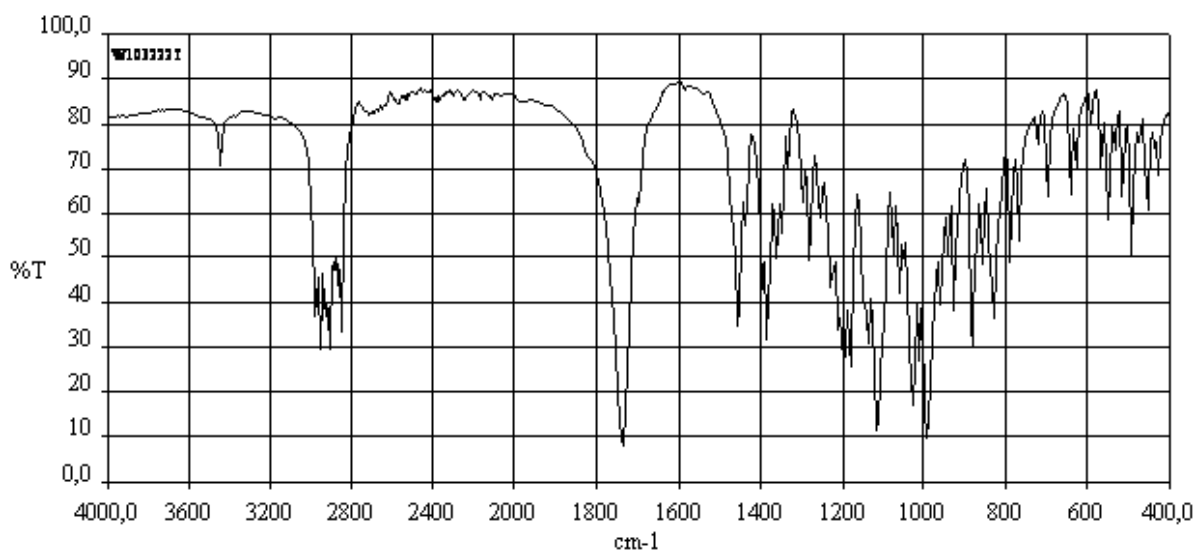
Instrument: Fourier Transform  
Phase: Potassium bromide disc



### Artemisinin (RS0011)

Instrument: Fourier Transform

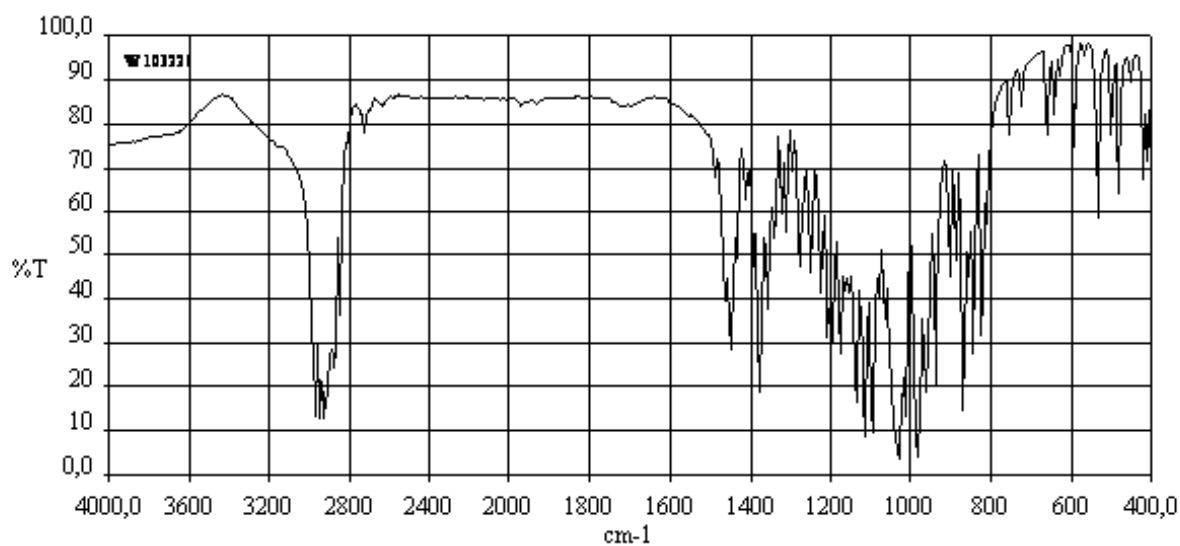
Phase: Potassium bromide disc



### Artemotil (RS0012)

Instrument: Fourier Transform

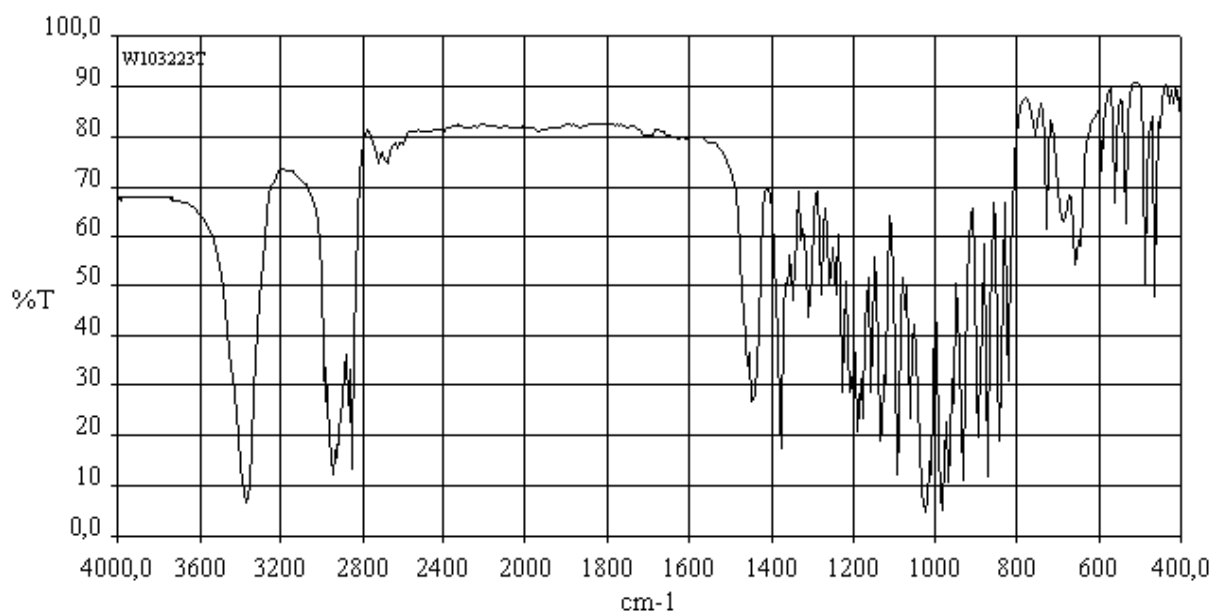
Phase: Potassium bromide disc



### Artenimol (RS0013)

Instrument: Fourier Transform

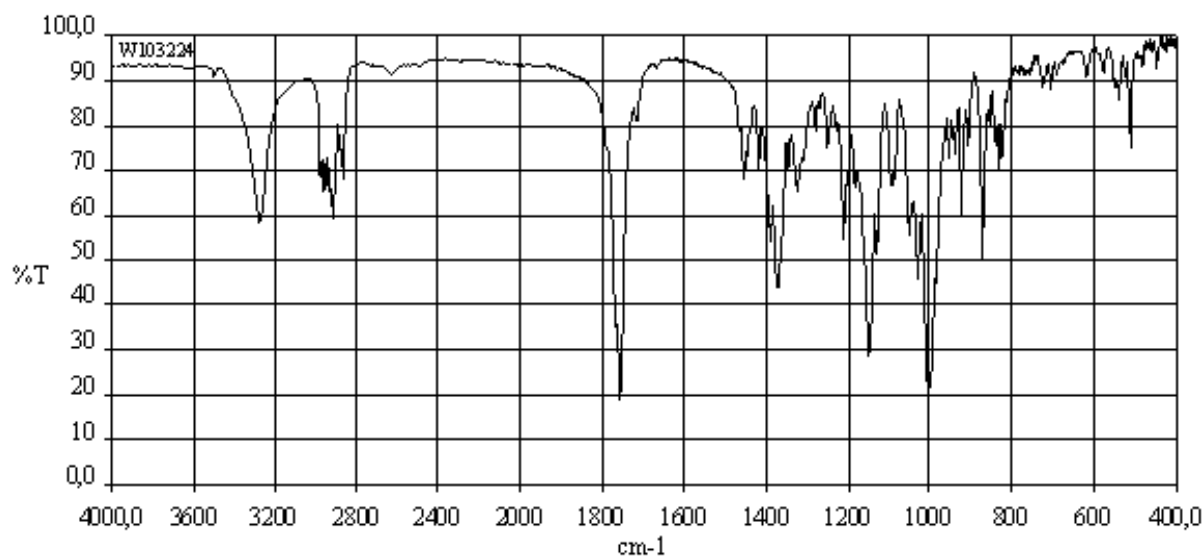
Phase: Potassium bromide disc



### Artesunate (RS0014)

Instrument: Fourier Transform

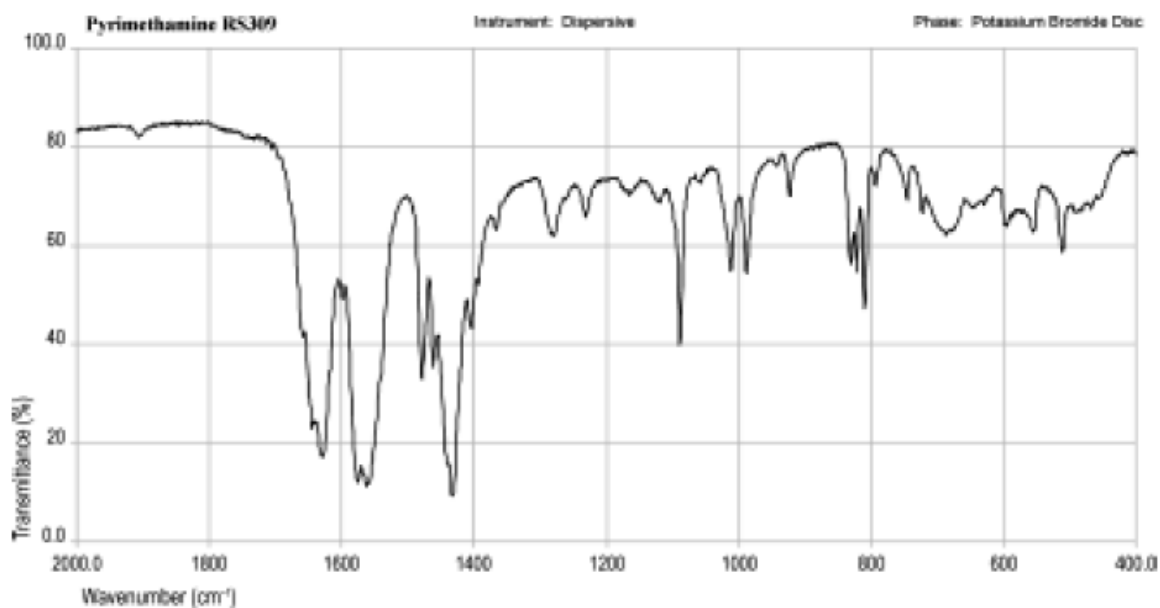
Phase: Potassium bromide disc



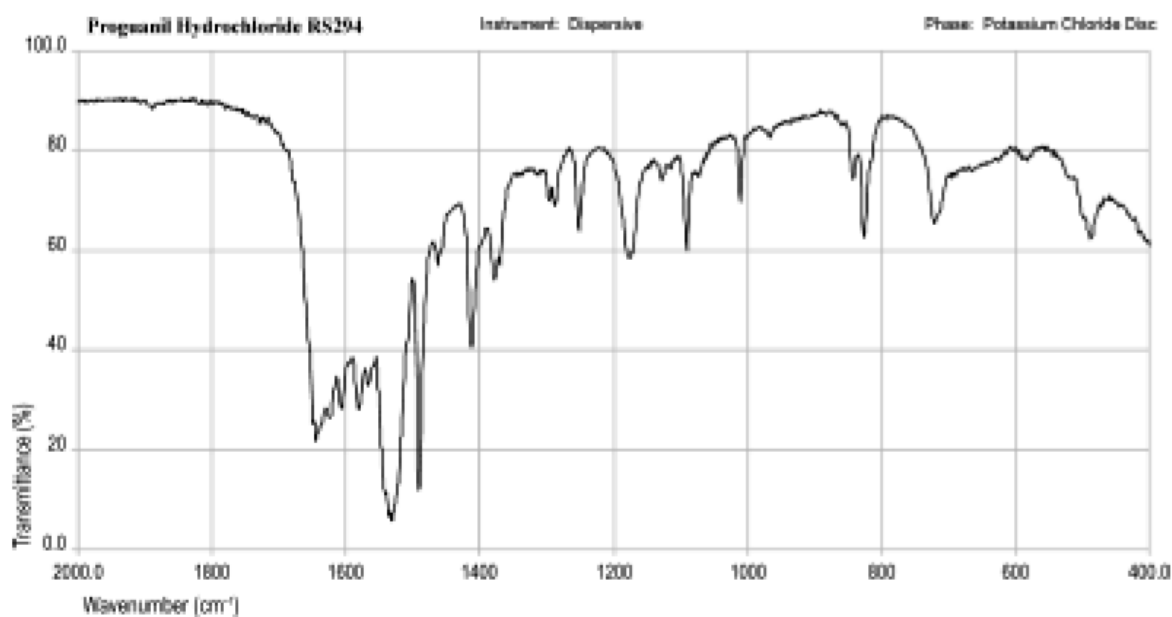
## ІЧ-спектри лікарських субстанцій з протималарійною активністю

British Pharmacopoeia, 2009; Volume IV, Infrared Reference Spectra

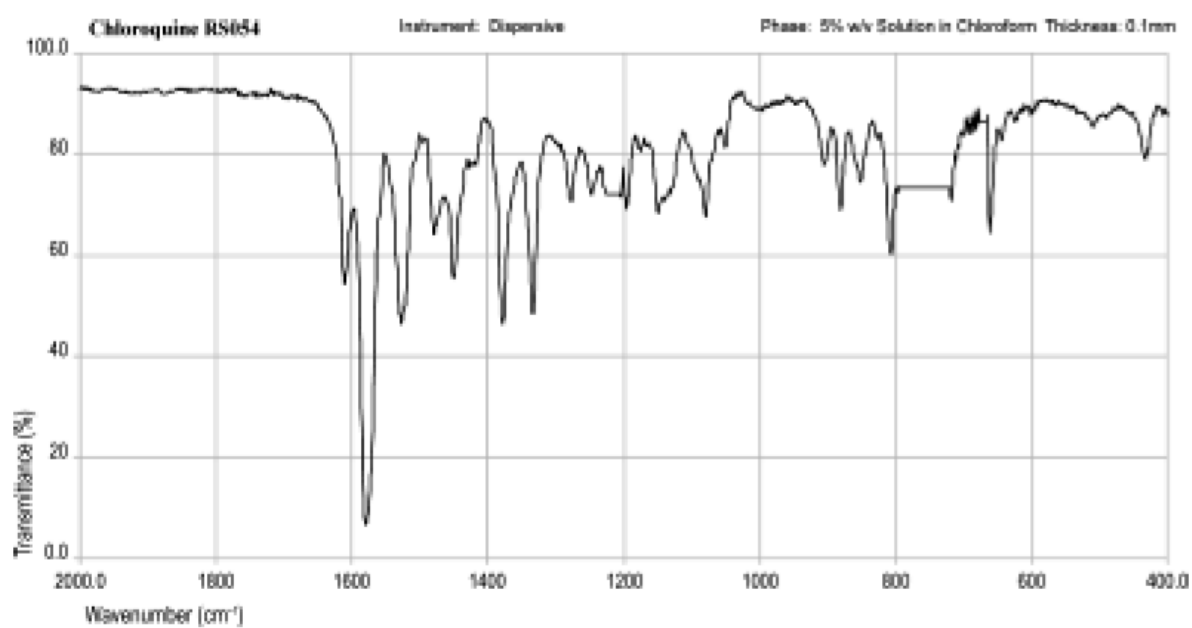
### Pyrimethamine



### Proguanil Hydrochloride



# Chloroquine



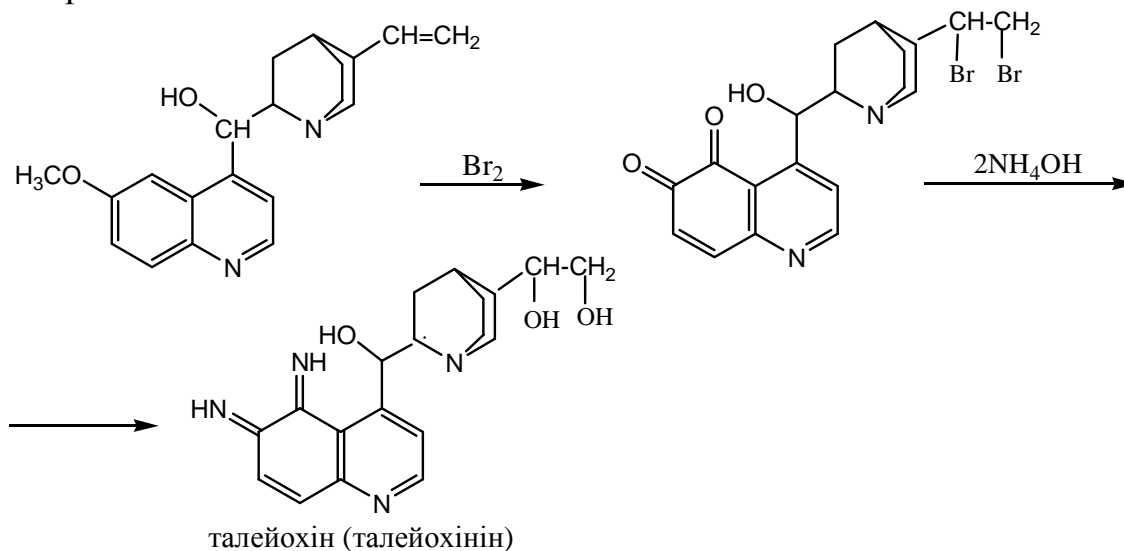
## Приклад хімічного аналізу лікарської форми, що містить сіль хініну, в умовах аптеки

Rp.: Chinini hydrochloridi 0,1  
 Natrii chloridi 0,076  
 Aquae purificatae 10 ml  
 Misce. Da. Signa. По 2 краплі 3-4 рази на день в обидва ока (для лікування кератиту).

### Ідентифікація

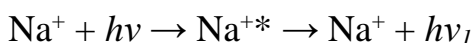
#### Хініну гідрохлорид

- До 5-6 крапель розчину додають по краплях бромну воду до появи слабо жовтого забарвлення та 0,5 мл розчину амоніаку. Спостерігається зелене забарвлення.



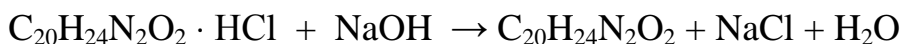
- До 2-3 крапель розчину додають 1-2 мл води та 1-2 краплі розведеної сульфатної кислоти. Спостерігається блакитна флуоресценція в УФ-світлі.

**Натрій хлорид.** Частину розчину вносять на графітовому стрижні в безбарвне полум'я пальника. Полум'я забарвлюється в жовтий колір.



#### Кількісне визначення

**Хініну гідрохлорид** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). До 1 мл лікарської форми додають 2-3 мл хлороформу і титрують при збовтуванні 0,02 М розчином натрій гідроксиду ( $V_{\text{NaOH}}$ , мл) до рожевого забарвлення водного шару (індикатор - фенолфталеїн). 1 мл 0,02 М розчину натрій гідроксиду відповідає 0,007938 г хініну гідрохлориду.



$$f_{ек}(\text{хініну гідрохлориду}) = \frac{n_1}{n_2} = \frac{1}{1};$$

$$\text{М.м.}(\text{хініну гідрохлориду}) = 396,9 \text{ г/моль}$$

Титр титранту за досліджуваною речовиною (хініном гідрохлоридом) розраховують за формулою:

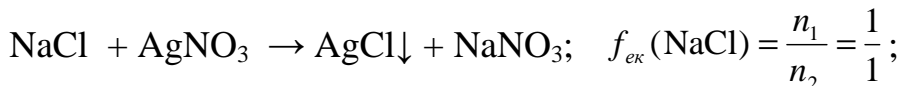
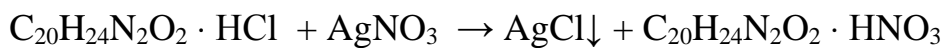
$$T_{NaOH / \text{реч.}} = \frac{n_1 \cdot M_{\text{м.}(\text{реч.})} \cdot M_{NaOH}}{n_2 \cdot 1000} = \frac{1 \cdot 396,9 \cdot 0,02}{1 \cdot 1000} = 0,007938 \text{ г/мл}$$

Грамовий вміст хініну гідрохлориду в лікарській формі за результатами титрування розраховують за формулою:

$$X(\text{хініну гідрохлориду}) = \frac{V_{NaOH} \cdot T_{NaOH / \text{реч.}} \cdot K_{\text{п}} \cdot V_{\text{лік форми за прописом}}}{a(\text{лік форми})}$$

**Натрій хлорид.** Проводять сумарне титрування хініну гідрохлориду та натрій хлориду за методом Фаянса (аргентометрія).

До 1 мл лікарської форми додають 1-2 краплі розчину бромфенолового синього, по краплях розведenu оцтову кислоту до зеленувато-жовтого забарвлення та титрують 0,1 М розчином аргентум нітрату до фіолетового забарвлення ( $V_{AgNO_3}$ , мл). 1 мл 0,1 М розчину аргентум нітрату відповідає 0,005844г натрій хлориду.



$$\text{М.м.}(NaCl) = 58,44 \text{ г/моль}$$

Титр титранту за досліджуваною речовиною (натрій хлоридом) розраховують за формулою:

$$T_{AgNO_3 / NaCl} = \frac{n_1 \cdot M_{\text{м.}(NaCl)} \cdot M_{AgNO_3}}{n_2 \cdot 1000} = \frac{1 \cdot 58,44 \cdot 0,1}{1 \cdot 1000} = 0,005844 \text{ г/мл}$$

Грамовий вміст натрій хлориду в лікарській формі за результатами титрування розраховують за формулою:

$$X(NaCl) = \frac{(V_{AgNO_3} - \frac{V_{NaOH}}{5}) \cdot T_{AgNO_3 / NaCl} \cdot K_{\text{п}} \cdot V_{\text{лік форми за прописом}}}{a(\text{лік форми})}$$



## Тлумачний словник медичних і хімічних термінів

**Акомодація ока** – здатність очей пристосовуватися до розглядання предметів на різних відстанях.

**Активна діюча речовина (фармакологічно активна речовина)** – унікальна біологічна субстанція, яка виявляє лікувальну дію на організм. Лікарські препарати, що містять декілька активних діючих речовин називаються комбінованими лікарськими препаратами.

**Амілоїдоз** (від грец. *amylon* - крохмаль, *eidosis* - вид) – білково-вуглеводна дистрофія; утворення та системне (або локальне) відкладання у тканинах білкової речовини амілоїду; патологія, зумовлена генетично (напр., при періодичній хворобі); може виникати як ускладнення хронічних інфекцій (напр., остеомієліту).

**Амілоїдоз нирок (амілоїдний нефроз, амілоїдна дистрофія нирок)** – є окремим проявом загального захворювання, в основі якого лежать складні метаболічні зміни, що призводять до відкладення в органах і тканинах, у тому числі і в нирках, особливого білка (амілоїда). Цей стан часто пов'язаний з тривало існуючим запаленням (туберкульоз, сифіліс), хронічним нагноєнням (остеомієліт та ін.), з дифузними захворюваннями сполучної тканини (ревматоїдний артрит, підгострий бактеріальний ендокардит), а також з пухлинами (лімфогранулематоз). Може зустрічатися і первинний амілоїдоз, причина якого не встановлена.

**Анемія** (від грец. *an* - заперечення, *haima* - кров) – недокрів'я, патологічний процес, який характеризується зниженням кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові, а також якісними змінами еритроцитів та гемоглобіну із відповідною клінічною симптоматикою. *Причини:* крововтрати (гострі та хронічні постгеморагічні анемії), підвищене кроворуйнування (гемолітичні анемії), порушення кровотворення (нестача в організмі заліза - залізодефіцитні анемії; деяких вітамінів - перніціозна анемія; токсичне ураження кісткового мозку - гіпопластичні анемії). *Прояви анемії:* слабкість, запаморочення, задишка, серцебиття, блідість шкірних покривів тощо. *Класифікація:* постгеморагічні, гемолітичні, анемії внаслідок порушення гемопоезу. Залежно від механізмів формування анемії поділяються на: залізодефіцитні; сидероахрестичні; В<sub>12</sub>- та фолієводефіцитні; анемії, обумовлені дією екзотичних еритроцитарних гемолітичних факторів; гіпо-, мета- та апластичні анемії. Згідно з даними епідеміологічних та клініко-лабораторних досліджень, прихований дефіцит заліза та залізодефіцитні анемії широко розповсюджені у всьому світі, в тому числі і в Україні: 80 % усіх анемії - залізодефіцитні.

**Анкілоз** (від грец. *ankylos* - зігнутий) – нерухомість суглоба, зумовлена зрощенням головним чином суглобових поверхонь після запального процесу або травми. Вимагає оперативного лікування.

**Анорéксія** (від грец. *avorεξία* - без апетиту) – захворювання, що характеризується критичним зниженням маси тіла, часто небезпечним для життя, втратою апетиту.

**Анофелес (Anopheles), малярійний комар** – рід *комарів* (лат. *Culicidae*), що містить близько 460 визнаних видів, з яких ~100 здатні служити векторами збудника малярії - плазмодія (лат. *Plasmodium*) та передавати його людині, хоча за перенесення хвороби в ендемічних районах відповідають фактично 30-40 видів. Найвідомішими представниками роду є види комплексу *Anopheles gambiae*, через їх головну роль в перенесенні найнебезпечніших видів плазмодія, таких як *Plasmodium falciparum* (Додаток 10).

**Антифіданти** (від грец. *anti* - проти та англ. *feed* – поїдати) – речовини, що оберігають рослини і матеріали від поїдання комахами.

**Апірéксія** (від грец. *a* - проти, *pur* - вогонь) – період лихоманки, коли гарячкова температура повертається до норми і навіть іноді нижче за норму. Хоча найважливіший симптом лихоманки - підвищення температури - в апіретичній стадії вже відсутній, проте сам гарячковий процес ще не завершений. Лише поступово організм відновлюється від наслідків порушення метаболізму та інтоксикації, викликаних збудником лихоманки (пірогенним агентом). Початок апірексії часто супроводжується загальною слабкістю організму (іноді - колапсом), сильним потовиділенням, розширенням судин шкіри. Потім підвищується діурез, посилюються окиснювальні процеси в організмі і процеси хімічної регенерації в клітинах, що повертає стан клітин до норми. Апірексія може знову змінитися підвищенням температури, що характерно, наприклад, для малярії і поворотного тифу.

**Аритмія серця** (від грец. *arhythmia* - нестача ритму, нестрункий) – порушення частоти або послідовності серцевих скорочень (тахікардія, брадикардія, екстрасистолія, миготлива аритмія, блокади серця).

**Артеріальна гіпертензія** – стан, при якому підвищується артеріальний тиск внаслідок збільшення серцевого викиду, судинного опору та об'єму циркулюючої крові. Первинні механізми гіпертонічної хвороби включають також стресову дезадаптацію вищих нервових центрів, затримку в організмі натрію і води, підвищення активності системи ренін-ангіотензин-альдостерон та ін.

**Артралгія** (від грец. *arthron* - суглоб, *algia* - біль) – біль у суглобі різної етіології без набряку або інших симптомів артрита.

**Артрит** (від грец. *arthron* - суглоб, *-itis* - закінчення іменника, що вказує на запальний стан) – збірне позначення будь-яких хвороб (уражень) суглобів.

**Асцит** (від грец. *askos* - мішок для рідини, *askites* - схожий на роздутий міх, набряковий) – накопичення рідини в черевній порожнині (водянка живота). Причини: серцева недостатність, цироз печінки, перитоніт тощо.

**Атаксія** (від грец. *ataxia* - безлад) – порушення координації рухів унаслідок ураження лобних ділянок головного мозку, мозочка. Проявляється по-

рушенням рівноваги в положенні стоячи (статична атаксія) та власне розладом координації рухів (динамічна атаксія), які супроводжуються тремтінням кінцівок.

**Атріовентрикулярна блокада (АВБ, англ. - atrioventricular block, AVB)** – різновид блокади серця, що позначає порушення проведення електричного імпульсу з передсердь у шлуночки (атріовентрикулярної провідності), нерідко призводить до порушення ритму серця та гемодинаміки. Виділяють 3 ступеня АВБ. В основі порушення провідності можуть бути як функціональні причини: інтенсивні заняття спортом, вживання деяких ліків (β-блокатори, антиаритмічні препарати, серцеві глікозиди, внутрішньовенне введення папаверину і дротаверину (но-шпи) тощо), так і органічні захворювання: ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, міокардит, кардіоміопатії, вади серця тощо. Це призводить до ураження найбільш слабкої ланки провідної системи серця - атріовентрикулярного з'єднання. У результаті електричний імпульс або досягає шлуночків з затримкою або проведення його частково чи повністю блокується.

**Бактерії** (від грец. *bakterion* - палка) – група мікроскопічних, переважно одноклітинних організмів. Кулеподібні (коки), паличкоподібні (бацили, клостридії, псевдомонади), звиті (вібріони, спірили, спірохети); діаметр 0,1-10мкм, довжина 1-20 мкм, ниткових багатоклітинних бактерій - 50-100мкм. Деякі бактерії утворюють спори. Багато з них рухливі, мають джгутики. Живляться, використовуючи різні органічні речовини (гетеротрофи) або утворюючи органічні речовини клітин з неорганічних (автотрофи). Здатні рости як у присутності атмосферного кисню (аероби), так і за умови його відсутності (анаероби). Беруть участь у кругообігу речовин в природі; підтримують запаси вуглекислого газу в атмосфері. Патогенні бактерії є збудниками захворювань людини, тварин, рослин.

**Бренд** – поняття, що означає добре відому широкому колу споживачів назву певного товару з високим попитом. У випадку лікарських препаратів брендом може бути як оригінальний препарат, так і генеричний, за умови, що прибутки від продажу препарату складають більше 1 млн доларів на рік.

**Вакцинація** – введення антигенного матеріалу з метою викликати імунітет до хвороби, який запобіжить зараженню або ослабить його наслідки. Антигенним матеріалом можуть бути: живі, але ослаблені штами мікроорганізмів; убиті (інактивовані) мікроби; очищений матеріал, наприклад, білки мікроорганізмів; існують також синтетичні вакцини.

**Вакцинація, або імунізація** – метод щеплень за допомогою вакцин.

**Вакцини** (від лат. *vassa* - корова) – препарати, що складаються з ослаблених, вбитих збудників хвороб чи продуктів їхньої життєдіяльності. Ці специфічні речовини одержали назву від противіспяного препарату, виготовленого з вірусу коров'ячої віспи.

Творцем наукової теорії запобігання інфекційним захворюванням за допомогою виготовлених в лабораторії вакцин був засновник медичної мікро-

біології Луї Пастер. Вперше вакцинацію було здійснено у 1796 р. англ. лікарем Едвардом Дженнером, який штучно прищепив дитині коров'ячу віспу, в результаті чого ця дитина набула імунітету до натуральної віспи.

**Вектор** в епідеміології – організм, що сам не викликає хворобу, але який розповсюджує інфекцію, передаючи патоген від одного хазяїна до іншого. Наприклад, *малярійний комар* (анофелес) служить вектором малярії, передаючи малярійного паразита (плазмодія) людині. У цьому випадку плазмодій не призведе до захворювання москіта (проміжного хазяїна), але викликає захворювання на малярію у людини (остаточного хазяїна паразита).

**ВІЛ** (англ. *Human Immunodeficiency Virus, HIV*) – вірус імунодефіциту людини, що призводить до захворювання на СНІД. ВІЛ схильний до стрімких мутацій. Передається через прямий контакт слизових оболонок або крові з рідиною тілесного походження, яка містить ВІЛ, як то кров, сперма, піхвові виділення, передсемінна рідина і грудне молоко. В ході ВІЛ-захворювання в однієї і тієї ж людини виникають все нові штами (різновиди) вірусу, що абсолютно різні за швидкістю відтворення і за своєю здатністю ініціювати і вбивати ті або інші типи клітин.

**Вірулентність** (від лат. *virulentus* - отруйний) – ступінь патогенності даного мікроорганізму, хвороботворні властивості мікробів. Штучна зміна вірулентності мікробів застосовується у виготовленні вакцин.

**Віруси** (від лат. *virus* - отрута) – субмікроскопічні інфекційні агенти; внутрішньоклітинні паразити: розмножуються тільки у живих клітинах, використовують їх ферментативний апарат і переводять клітину на синтез зрілих вірусних частинок - віріонів. Є збудниками захворювань.

**Вісцеральний** (від лат. *viscera* - внутрішні органи) – той, що відноситься до внутрішніх органів (напр., вісцеральний листок плеври).

**Випробування** – експеримент або серія експериментів з вивчення досліджуваної речовини з метою одержання даних про її властивості та/або безпечність для здоров'я людини.

**Гематурія** (від грец. *haima* - кров, *uron* - сеча) – виділення крові із сечю. Причини: хвороби нирок, сечових шляхів тощо.

**Гемоглобін S** (*Hemoglobin S, HbS*) – особлива мутантна форма гемоглобіну, що утворюється у хворих із серповидноклітинною анемією і схильна до кристалізації замість утворення нормальної четвертинної структури і розчинення в цитоплазмі еритроцита.

**Гемоглобінурія** (від грец. *haima* - кров, *globus* - куля, кулька, *uron* - сеча) – поява гемоглобіну в сечі; симптом внутрішньосудинного гемолізу, що зустрічається при деяких отруєннях, гемолітичних анеміях, інфекційних захворюваннях, як ускладнення переливання крові, під впливом охолодження, тривалого маршу (пароксизмальна гемоглобінурія).

**Гемоліз** (від давньогрец. *haima* - кров, *lysis* – руйнування, розпад) – руйнування еритроцитів крові з виділенням у навколишнє середовище гемоглобіну. В нормі гемоліз завершує життєвий цикл еритроцитів (~125 діб) і відбувається в організмі людини і тварин безперервно. Патологічний гемоліз відбувається під впливом гемолітичних отруйних речовин, холоду, деяких лікарських речовин (у чутливих до них людей) та інших чинників; характерний для гемолітичних анемій.

**Генеричний препарат (генерик, дженерик, або відтворений препарат)** (від англ. *generic* - загальний) – лікарський препарат із доведеною фармацевтичною, фармакологічною і терапевтичною еквівалентністю оригінальному препарату. Це непатентований лікарський препарат, що випускається після закінчення терміну патентного захисту оригінального препарату. Може відрізнятися від оригінального препарату за складом допоміжних речовин.

**Геометрична ізомерія, або  $\pi$ -діастереомерія** – вид просторової ізомерії (стереоізомерії) хімічних сполук, при якому ліганди (атоми або групи атомів) по-різному розташовані в просторі відносно площини подвійного зв'язку або циклу. Ізомер, що має однакові групи з одного боку площини  $\pi$ -зв'язку (або циклу), називається *цис*-ізомер. Ізомер, в якому однакові групи розміщені по різні боки відносно площини  $\pi$ -зв'язку - *транс*-ізомер. В молекулах  $\pi$ -діастереомерів немає вільного обертання замісників навколо подвійного зв'язку або циклу.

**Гепатоспленомегалія** (hepatosplenomegalia, від грец. *hepar* - печінка, *splēn* - селезінка; *megas, megali* - великий) – одночасне значне збільшення печінки та селезінки. Зустрічається часто при цирозі печінки.

**Гломерулонефрит** (від лат. *glomerulum* - клубочок, грец. *nephros* - нирка) – двобічне запальне захворювання нирок з переважаючим ураженням клубочкового апарату, головним чином, унаслідок імунотоксичного процесу, викликаного  $\beta$ -гемолітичним стрептококом. Може бути гострим і хронічним. *Основні прояви:* гематурія, артеріальна гіпертензія, нефротичний синдром.

**Глосит** (від грец. *glossa* - язик + *-itis*) – запалення язика, що виникає в результаті його травмування, впливу патогенних мікроорганізмів, або як стан, супутній іншим захворюванням.

**Гомеопатичні лікарські засоби** (від грец. *homeos* – подібний, *pathos* – страждання, хвороба) – одно- або багатокомпонентні препарати, що містять, як правило, мікродози активних речовин; виготовляються за спеціальною технологією і призначені для перорального, ін'єкційного або місцевого застосування у вигляді різних лікарських форм.

**Гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ)** – група гострозаразних (оскільки передаються повітряно-краплинним шляхом) захворювань верхніх дихальних шляхів, що характеризуються симптомами інфекційного токсикозу. До ГРВІ відносяться: грип, парагрип, респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція, риновірусна та аденовірусна інфекція, реовірусна та респіраторна

мікоплазмова інфекція та інші катаральні запалення верхніх дихальних шляхів. В процесі розвитку вірусне захворювання може ускладнюватися бактеріальною інфекцією. Вірусні інфекції не лікуються антибіотиками, на відміну від бактеріальних.

**Група ризику** (в медицині) – частина населення, умовно об'єднана за принципом підвищеної імовірності виникнення в ній захворювань, травм та інших порушень здоров'я, яка може бути обумовлена характером професійної діяльності людей, соціальними умовами їхнього життя, а також їх поведінковими особливостями.

**Декомпресійна (кесонна) хвороба** (англ. *aeroembolism*) – стан, що виникає в організмі людини при швидкому переході з середовища з підвищеним атмосферним тиском повітря у середовище з нижчим тиском.

В деяких галузях виробництва, на водному будівництві та транспорті існують види робіт, що виконуються в умовах підвищеного атмосферного тиску газового середовища різного складу (водолазний спуск, підводні та підземні будівельні роботи, підводне плавання, кесонні роботи, проведення лікування в камерах з підвищеним тиском тощо). Кесонна хвороба може виникати при всіх видах занурення, в процесі або після швидкої декомпресії, а також через деякий час після неї. Захворювання виникає внаслідок переходу газів крові та тканин організму з розчинного стану в газуватий через швидке зниження підвищеного тиску (недостатньо повільна декомпресія). Утворені при цьому газові міхурці в тканинах та рідинах організму порушують нормальний кровообіг, подразнюють нервові закінчення, деформують і пошкоджують тканини, порушують процеси обміну і викликають аероемболію. У легкій і помірній формі хвороба виявляється у вигляді мускульного болю, свербіння шкіри, носових кровотеч; у важкій - може настати параліч ніг, ураження легень і серця. Ознаки з'являються незабаром після виходу з середовища підвищеного тиску.

**Дериват** (derivate; від лат. *derivatus* - відведений), в хімії - речовина, що утворюється в процесі хімічних реакцій з іншої речовини і, таким чином, є її похідним (напр., нітробензен є дериватом бензену); в медицині - відволікаючий засіб.

**Діарея** (від грец. *diarrhéō* - витікаю) – пронос, прискорене виділення рідкого вмісту кишечника.

**Діастереомери, діастереоізомери, діастомери** (від грец. *diá* - через, крізь, *stereós* - просторовий, об'ємний) – просторові ізомери з декількома асиметричними центрами, у яких конфігурація частини асиметричних атомів співпадає, а частини - протилежна. Пари діастереомерів, що відрізняються конфігурацією одного з декількох асиметричних атомів, називають *епімерами*.

**Діюча (активна) речовина** – хімічна речовина або унікальна біологічна субстанція в складі лікарського засобу, з фізіологічною дією якої на організм пов'язують лікувальні властивості даного препарату. Діючих речовин у складі одного лікарського засобу може бути декілька, в цьому випадку препарат називається *комбінованим*.

**Дисфагія** (від лат. *dis* - заперечення, грец. *phagéin* - їсти, ковтати) – розлад акту ковтання. Проявляється утрудненням або неможливістю ковтання, болем в момент ковтання, потраплянням їжі або рідини в ніс, гортань, трахею.

**Доза** – кількість речовини, яка діє на організм. Доза виражається як маса (об'єм) досліджуваної речовини (г, мг, мл тощо) або маса (об'єм) досліджуваної речовини на одиницю маси тварини (напр., мг/кг, мл/кг).

**Доза максимально переносима (DL<sub>0</sub>)** – найбільша кількість отрути, введення якої в організм не викликає загибелі піддослідних тварин.

**Доза середня ефективна, медіанна ефективна доза (DE<sub>50</sub>)** – кількість речовини, яка викликає певний ефект у 50 % стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження.

**Доза середня смертельна, медіанна смертельна доза (DL<sub>50</sub>)** – статистично розрахована доза речовини, введення якої викликає загибель 50 % стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження.

Величина **DL...** виражається відношенням маси (об'єму) досліджуваної речовини до одиниці маси тіла тварини (мг/кг, мл/кг тощо).

**Дозування** – термін, який враховує дозу, частоту і тривалість введення речовини.

**Езофагіт** (від новолат. *oesophagitis*; давньогрец. οἰσοφάγος - стравохід та *-itis* - закінчення іменника, що вказує на запальний стан) – запалення слизової оболонки стравоходу.

**Ексквізитний** (від лат. *exquisitus* - вишуканий, добірний, чудовий) в медицині – добірний показник, характерний симптом хвороби (напр., екзофтальм є ексквізитною ознакою тиреотоксикозу).

**Екстракція** (від лат. *extraho, extractum* - витягую, видобуваю), в медицині - видалення, напр., зуба; у фармації, хімічній сфері - метод виділення речовини з розчину або сухої суміші за допомогою відповідного розчинника (екстрагента). Для екстракції речовини з розчину застосовують розчинники, що не змішуються з цим розчином, але в яких речовина розчиняється краще, ніж в першому розчиннику. Екстракція може бути разовою (одноразовою або багаторазовою) або безперервною (перколяція).

**Екстрасистолія** (від лат. *extra* - поза, зверх, грец. *systole* - скорочення) – аритмія серця; характеризується передчасним його скороченням, за яким йде подовжена (компенсаторна) пауза, що створює відчуття «перебою».

**Елімінація** (від лат. *eliminare* - виганяти, *limen* - поріг) – багатозначний термін: в біології - загибель окремих особин або цілих груп організмів (популяцій, видів) в результаті різних природних причин; у фармакокінетиці - виведення лікарської речовини з організму природними шляхами.

**Ембріональний період** – період, що починається від запліднення і триває до початку процесів диференціювання та росту органів (у людини до 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку).

**Ембріотоксичність** – це потенційна можливість сполуки спричинити ушкоджуючу дію на потомство, що проявляється підвищеною ембріональною смертністю на різних стадіях розвитку (ембріолетальна дія), або виникненням вад розвитку та відхилень від норми в постнатальному періоді (тератогенна дія).

**Ендемія** (від грец. *endemos* - місцевий) – постійне існування на будь-якій території певного (здебільшого інфекційного) захворювання.

**Епідеміологія** (від давньогрец. *ἐπιδημία* - має всенародне поширення; *λόγος* - вчення) – загально-медична наука, що вивчає закономірності виникнення і поширення захворювань різної етіології з метою розробки профілактичних та протиепідемічних заходів.

**Епімеризація** – різновид ізомеризації, зміна конфігурації одного з центрів хіральності молекули на протилежну.

**Етіологія** (від грец. *αἰτία* – причина, *λόγος* – думати, вчення) – розділ медицини, що вивчає причини хвороб.

**Етіотропне лікування** (від грец. *aitia* - причина, *tropos* - оберт, поворот, напрямок) – спрямоване на усунення причини хвороби лікування (наприклад, антибактеріальне лікування при інфекційних захворюваннях).

**Ефект** – біологічні зміни внаслідок дії речовини.

**Ефективність лікарського засобу** – характеристика ступеню позитивного впливу лікарського засобу на перебіг хвороби.

**Зигота** (від грец. *zygotos* - сполучений разом) – диплоїдна (тобто містить повний подвійний набір хромосом) клітина, що утворюється в результаті запліднення (злиття яйцеклітини і сперматозоїда). Термін ввів нім. ботанік Е.Страсбургер.

**Зразок** – певна кількість досліджуваної або контрольної речовини.

**Ідіосинкразія** (від грец. *idios* - особливий, своєрідний, незвичайний; *synkrasis* - змішування) – своєрідна реакція (чутливості) організму до дії певного подразника. Хвороблива реакція, що виникає у окремих людей на подразники, які у більшості інших не викликають подібних явищ.

**Ізомерія** (від давньогрец. *ἴσος* - однаковий, *μέρος* - частина) – явище, що полягає в існуванні хімічних сполук (ізомерів), що мають однаковий склад, а тому й однакові молекулярні (брутто-) формули та молекулярну масу, але відрізняються порядком сполучення атомів у молекулі (хімічною будовою) чи розташуванням атомів у просторі, внаслідок чого вони є відмінними за фізичними і хімічними властивостями. Основні види ізомерії: структурна (ізомерія будови) і просторова (стереоізомерія). Структурні ізомери відрізняються



один від одного хімічною будовою; стереоізомери - розташуванням атомів у просторі при однаковому порядку зв'язків між ними.

**Імаго** (від лат. *imago* - вид, образ) – доросла (статевозріла) стадія індивідуального розвитку комах та деяких інших членистоногих.

**Імунітет** (від лат. *in* або *im* - заперечення, *munus* - обов'язок; *immunitas* - звільнення, позбавлення від чого-небудь), у медицині - несприйнятливність організму до збудників хвороб або до певних отрут. Найбільш частим проявом імунітету є несприйнятність організму до інфекційних захворювань.

**Імунітет вроджений і набутий.** *Імунітет вроджений* (неспецифічний, конституціональний, видовий) – несприйнятність організму до збудників хвороб, пов'язана з вродженими біологічними (спадково закріпленими) особливостями організму, наприклад, імунітет людини до чуми собак або імунітет тварин до гонореї і прокази. *Імунітет набутий* (специфічний) - несприйнятність організму до інфекційних захворювань, що виникає протягом життя організму.

**Імунітет набутий природний і штучний.** Обидві ці форми імунітету можуть бути *активними* (організм сам виробляє антитіла після перенесеного захворювання або активної імунізації) і *пасивними* (за рахунок готових антитіл, що штучно вводяться при пасивній імунізації, наприклад, при введенні протидифтерійної сироватки або при проникненні їх до плоду від матері через плаценту або до дитини через материнське молоко). Активний імунітет стійкіший і триваліший. При деяких захворюваннях (напр., віспі) він зберігається все життя, при інших (напр., кір, скарлатина тощо) - багато років, але по спадку не передається. Пасивний імунітет настає через декілька годин після введення антитіл і продовжується від 2-3 тижнів до декількох місяців.

**Імунітет стерильний і нестерильний.** Як відомо, стан імунітету виникає після перенесеної інфекції. В результаті імунної відповіді більша частина мікроорганізмів, що проникли в організм, руйнується. Проте повне виведення мікробів з організму відбувається не завжди. При деяких інфекційних захворюваннях (напр., при туберкульозі) частина мікробів залишається заблокованою в організмі. При цьому мікроби втрачають агресивність і здатність активно розмножуватися. В таких випадках виникає, так званий *нестерильний імунітет*, який підтримується постійною присутністю в організмі невеликої кількості мікробів. При нестерильному імунітеті існує можливість реактивації інфекції (напр., у випадку герпесу), на тлі тимчасового зниження функції імунної системи. Проте у разі реактивації хвороба швидко локалізується та пригнічується, оскільки організм вже пристосувався боротися з нею. *Стерильний імунітет* характеризується повним усуненням мікробів з організму (напр., при вірусному гепатиті А). Стерильний імунітет виникає також при вакцинації.

**Імунна відповідь** – складна багатокомпонентна, кооперативна реакція імунної системи організму, що індукується антигеном і направлена на його елімінацію. Явище імунної відповіді лежить в основі імунітету. Імунна відповідь залежить від: антигена (склад, молекулярна маса, властивості, доза,

кратність попадання, тривалість контакту), стану організму (імунологічна реактивність), умов зовнішнього середовища.

**Інвазивність** (від лат. *invasio* - напад, проникнення) – здатність збудників інфекційних захворювань (віруси, бактерії, гриби, найпростіші) проникати в організм рослини, тварини або людини і розповсюджуватися у ньому. Один із факторів, що визначає вірулентність патогенних мікробів.

**Індекс** (від лат. *index* - покажчик, список) – покажчик, реєстр імен, назв тощо. Система умовних позначень (літерних, цифрових або комбінованих).

**Інсектициди** (від лат. *insectum* - комаха і *caedo* - вбиваю) – хімічні препарати для знищення шкідливих комах. В залежності від шляхів, якими інсектициди проникають в організм комах, їх розділяють на 4 групи - кишкові, контактні, системні, фуміганти. Інсектициди застосовують способами обприскування, обпилювання, фумігації, протравлення тощо.

**Інтермітуючий** (від лат. *intermittens* - переміжний, той що переривається, *intermitto* - робити пропуск, переривати) – тип перебігу хвороби, що характеризується інтермісіями (від лат. *intermissio* - затримка, припинення, проміжок).

**Інтоксикація** – патологічний стан, викликаний дією на організм токсичних речовин екзогенного або ендogenousного походження.

**Інтубація** в медицині (від лат. *intubatio*; *in* - у, усередині, *tuba* - труба) – введення трубки у зовнішній або внутрішній отвір тіла. Хоча цей термін може відноситися і до ендоскопічної процедури, але найчастіше використовується для позначення інтубації трахеї. Під терміном екстубація мають на увазі видалення введеної раніше трубки.

**Інтубація трахеї** – введення особливої трубки в трахею з метою захисту дихальних шляхів пацієнта і являє собою один із засобів для проведення механічної вентиляції легень, а також для проведення анестезіологічного забезпечення.

**Інфекційні хвороби** (від пізньолат. *infectio* - зараження), 1) захворювання, викликані хвороботворними мікроорганізмами, які передаються від хворої людини або тварини здоровій людині. Кожна інфекційна хвороба викликається особливим збудником; 2) розділ клінічної медицини, що вивчає причини, механізми розвитку, методи діагностики, лікування та профілактики інфекційних хвороб.

**Інфекція** (від пізньолат. *infectio* - зараження) – потрапляння в організм людини або тварини хвороботворних мікроорганізмів, їх розмноження, що супроводжується комплексом реактивних процесів; завершується інфекційним захворюванням, бактеріоносійством або загибеллю мікробів. Джерело збудника інфекції заражує здорових при контакті, через рот (з водою та їжею), через повітря (з крапельками слини та слизу), через членистоногих переносників.

**Кератит** – запалення рогівки ока, що виявляється переважно її помутнінням, виразкою, болем і почервонінням ока. Може мати травматичне або інфекційне (грип, туберкульоз та ін.) походження.

**Кіфоз** (від грец. *kyphos* - згорблений) – викривлення хребта (зазвичай грудного відділу) опуклістю дозад. Виникає при ураженні одного або декількох хребців (туберкульоз, травма). Груба деформація хребта спричиняє утворення горба.

**Колаген** (від грец. *kolla* - клей, *genos* - походження, народження) – фібрилярний білок; є основою сполучної тканини (сухожилок, кістка, хрящ) і забезпечує її міцність.

**Колагенові волокна** (від грец. *kolla* - клей, *genos* - походження, народження) – волокна позаклітинної речовини сполучної тканини людини та тварин, що складаються головним чином з білка колагена, який утворюється у фібробластах. Міцні, недостатньо еластичні; виконують механічну функцію.

**Колагенози** (від грец. *kolla* - клей, *genos* - походження, народження) – колагенові хвороби, дифузні захворювання сполучної тканини; умовно виділена група захворювань, які характеризуються системним ураженням сполучної тканини, у тому числі волокон, що містять колаген: системний червоний вовчак, склеродермія, дерматоміозит, вузликовий періартеріїт, а також ревматизм та ревматоїдний артрит.

**Комарі** (лат. *Culicidae*) – родина комах ряду Двокрилі (Diptera). Слово «комар» рос. походження, походить від звуку дзижчання та споріднене слову «джміль». Стародавнє слово звучало як «чмель», та потім пройшло через заміни у корені «ч» на «ко». *Синонім слова комар, москіт*, походить від іспанського «mosquito» - «мушка».

**Криптоспоридіоз** – зоонозне антропоургічне протозойне захворювання з фекально-оральним механізмом передачі збудника. Викликається найпростішими сімейства Cryptosporididae та перебігає з ураженням слизових оболонок травної системи, супроводжується діареєю. У людей з нормальним імунітетом захворювання завершується самовилікуванням, тоді як у пацієнтів з імунодефіцитом розвиваються профузна діарея, зневоднення, синдром мальабсорбції, втрата маси тіла.

**Кумуляція** (від лат. *simulatio* - збільшення, накопичення) – явище, що спостерігається при повторному введенні лікарських препаратів і полягає в підсиленні фармакологічних ефектів. Може бути викликана накопиченням в організмі активної речовини (матеріальна кумуляція) або сумацією її фармакологічних ефектів (функціональна кумуляція).

**Лактація** – процес виділення молока молочною залозою.

**Лейшманії** – рід найпростіших класу джгутикових. Розміри – 2-4 мкм. Включає три види. Внутрішньоклітинні паразити людини і деяких тварин; спричиняють лейшманіози.

**Лейшманіози** – група трансмісивних протозойних інфекцій людини і тварин (собак, гризунів), спричинені лейшманіями; передаються через москітів. Характеризуються обмеженими ураженнями шкіри та слизових оболонок з виразкою та рубцюванням (шкірний лейшманіоз, або пендинська виразка) або ураженням внутрішніх органів, лихоманкою, спленомегалією, анемією, лейкопенією (внутрішній, або вісцеральний лейшманіоз, кала-азар). Основні збудники: шкірний лейшманіоз Старого Світу викликають *Leishmania tropica* (*L.tropica minor*), *L.major* (*L.tropica major*), *L.aethiopica*; Нового Світу - *L.mexicana*, *L.braziliensis*, *L.peruviana*. Збудником вісцерального лейшманіозу є *L.donovani*, підвиди якого (*L.donovani donovani*, *L.donovani chagasi*) викликають різні клініко-епідеміологічні варіанти інфекції.

**Лейшманіоз шкірний (хвороба Боровського)** – захворювання ендемічне для регіонів, де протягом 50 днів зберігається температура повітря не нижче 20 °С. Синонімами шкірного лейшманіозу є: лейшманіоз шкірний Старого Світу, пендинська виразка, ашхабадка, годовик - одноліток, пустельно-сільський лейшманіоз та ін. Зустрічається в Середній Азії (Туркменії, Узбекистані), Афганістані.

**Лікарські засоби** – речовини, які використовують для профілактики, діагностики, лікування хвороби, запобігання вагітності, отримані з крові, плазми крові, а також з органів, тканин людини або тварини, рослин, мінералів, методами синтезу або із застосуванням біологічних технологій. До лікарських засобів відносяться речовини рослинного, тваринного або синтетичного походження, які мають фармакологічну активність і призначені для виробництва і виготовлення лікарських препаратів.

**Лікарський препарат** – готовий до застосування дозований лікарський засіб, тобто лікарська речовина в певній лікарській формі, дозволена до медичного застосування, і застосовується для профілактики, лікування, діагностики захворювань. Лікарський препарат, у складі якого міститься декілька діючих речовин, називається **комбінованим лікарським препаратом**. Терміни «лікарський засіб», «ліки» дозволяється використовувати як терміни-синоніми «лікарського препарату», але використання термінів «медикамент», «фармацевтичний препарат», «фармакологічний препарат» в якості термінів-синонімів знижує точність значення терміну «лікарський препарат», тому є некоректним.

**Лікарська речовина (субстанція, діюча речовина, активний фармацевтичний інгредієнт)** – стандартизована біологічно активна речовина з певною фармакологічною активністю, здатна змінювати стан організму, яка використовується для виробництва лікарських препаратів.

**Лікарська форма** – зручний для застосування стан, що надається лікарському засобу або ЛРС, при якому досягається необхідний лікувальний ефект.

**Лікування, терапія** (від лат. *curatio* - піклування, спостереження, грец. *therapeia* - лікування) – система заходів, направлених на відновлення здоро-

в'я, попередження ускладнень захворювання і усунення обтяжливих для хворого проявів хвороби.

**Лихоманка (жар)** – стан організму, що характеризується високою температурою (> 38 °C), але відрізняється від гіпертермії механізмом розвитку. Лихоманка виникає при нормальній або й низькій температурі зовнішнього середовища, тобто вона є результатом порушення терморегуляції. Безпосередньою причиною лихоманки є інфекційні хвороби, запальні процеси. Нерідко лихоманка може бути першим проявом злоякісних пухлин - лімфоми, лімфогрануломатоза, саркоми тощо.

**Лихоманка гемоглобінурійна** (*febris haemoglobinurica*, від лат. *febris* - лихоманка, грец. *haima* - кров, *globus* - куля, кулька, *uron* - сеча) – 1) (синоніми: гемоглобінурійна пропасниця, гемоглобінурія малярійна, гемоглобінурія хінінова, гемоглобінурія хінномалярійна, лихоманка біліарна тропічна, лихоманка біліарна важка, лихоманка перніціозна жовтянична, лихоманка чорноводна) важке ускладнення малярії, що іноді виникає після прийому хініну, характеризується гострим гемолізом та проявляється розвитком гемолітичної жовтяниці, гемоглобінурією, поллакіурією, лихоманкою, болями в поперековій області, блювотою жовчю; 2) лихоманка, що розвивається при гострому масивному внутрішньосудинному гемолізі будь-якої природи.

**Лямбліоз** (гіардіоз) – протозойна інфекція, що викликається *Giardia lamblia* та протікає з функціональними розладами кишечника, але частіше як безсимптомне носійство.

**Мальабсорбція** (від лат. *malus* - поганий, *absorptio* - поглинання) – втрата однієї або декількох поживних речовин, що поступають в травний тракт, обумовлена недостатністю їх всмоктування в тонкому кишечнику.

**Малярія** (від італ. *malaria* - нездорове повітря) – болотяна лихоманка, інвазійне захворювання людини, гостра протозойна інфекція, що викликається малярійними плазмодіями. Переносники - малярійні комарі (анофелеси). Характеризується циклічною рецидивуючою течією із зміною гострих нападів лихоманки та станів міжпадів, гепатоспленомегалією та анемією.

**Меланіни** (від грец. *μελας* - чорний) – клас органічних сполук, знайдених в рослинах, тваринах, найпростіших та бактеріях, де вони переважно виконують роль пігментів. Хімічно ці речовини є похідними амінокислоти тирозину. Збільшення синтезу меланіну в шкірі тварин називається меланогенезом та стимулюється пошкодженням ДНК ультрафіолетовим випромінюванням, викликаючи засмагу. Розвиток такої засмаги займає час, проте вона залишається досить довго. Фотохімічні властивості меланіну роблять його добрим фотопротектантом. Він поглинає шкідливе УФ-випромінювання та перетворює енергію на безпечну кількість тепла в процесі, відомому як «ультрашвидка внутрішня конверсія». Завдяки цій властивості, меланін поглинає до 99,9% ультрафіолету і утримує утворення вільних радикалів на мінімальному рівні, запобігаючи пошкодженню ДНК.

**Міазматична теорія** (від грец. *miasma* - забруднення) – теорія походження малярії, запропонована на початку XVIII ст. італійцем Ланчизі. Згідно з даною теорією довгий час зараження малярією помилково пов'язували з дією шкідливих випаровувань боліт (звідси одна з назв малярії - болотяна лихоманка).

**Міазми** (від грец. *miasma* - забруднення), із застарілих уявлень – отруйні випаровування, продукти гниття, що нібито викликають заразні захворювання.

**Міалгія (міальгія)** (від грец. *mys* - м'яз, *algos* - біль) – м'язовий біль.

**Міжнародна непатентована назва (МНН, англ. - International Nonproprietary Name, INN)** – унікальне найменування діючої речовини лікарського засобу, рекомендоване ВООЗ. МНН надається при реєстрації даної активної речовини, не захищена патентом, знаходиться в суспільному розпорядженні, використовується в національній і міжнародній довідковій літературі, може бути використана будь-яким виробником із дозволу національних органів, які діють в контакті з Міжнародною комісією непатентованих назв ВООЗ. Для відносно нескладних за будовою речовин МНН і хімічна назва можуть збігатися (напр., «кислота ацетилсаліцилова»). Для складних сполук МНН може включати фрагменти хімічної назви (напр., хімічна назва «парацетамінофенол» відповідає МНН «парацетамол»). МНН повинні бути основою будь-якої номенклатури ліків, вони виступають як заголовки окремих фармакопейних статей і є основою будь-якого переліку лікарських препаратів. На упаковці лікарського препарату вказують його торгову (див. «торгова назва препарату») й міжнародну назви. Якщо лікарський препарат є комбінованим, то на його упаковці вказують його склад (перелік МНН компонентів препарату).

**Мікроби** (від грец. *mikros* - малий, *bios* - життя) – загальна назва бактерій і мікроскопічних грибів, тобто мікроорганізмів без найпростіших та вірусів.

**Мікромметр, мікрон** (мкм, міжнародне позначення -  $\mu\text{m}$ , від грец. *μικρός* - маленький, *μέτρον* - міра, вимірювання) – часткова (дольна) одиниця виміру довжини в Міжнародній системі одиниць (СО),  $1\mu\text{m}$  (мкм) =  $10^{-6}\text{ м} = 10^{-3}\text{ мм}$ .

**Мікроспорія (стригучий лишай)** – дерматомікоз людини та тварин. Зараження людини від хворої людини або тварин (собаки, кішки). *Прояви:* вкриті дрібними лусочками рожеві плями на гладкій шкірі або волосистій частині голови; вогнища коротко зламаного (ніби вистриженого) волосся. У тварин перебігає здебільшого в прихованій формі.

**Мікроспоридіоз (*Microsporidiosis*)** – захворювання, що виникає в результаті зараження хвороботворним найпростішим мікроорганізмом роду *Microsporidia*. Симптоми захворювання (діарея, болі в животі) схожі з симптомами криптоспоридіозу, що часто призводить до помилкового діагнозу.

**Миготлива аритмія (*arrythmia perpetua, delirium cordis*)** – аритмія серця з повною дезорганізацією ритмічної діяльності передсердь і шлуночків; роз-

вивається переважно у разі мітральної вади серця, кардіосклерозу, тиреотоксикозу; здебільшого супроводжується безладним пульсом, спричиняє серцеву недостатність.

**Мутаротація** (від лат. *muto* - змінюю, *rotatio* - обертання) – явище зміни величини оптичного обертання розчинів оптично активних сполук унаслідок їх епімеризації. Характерна для моносахаридів, відновлюючих олігосахаридів, лактонів тощо.

**Мутації** (від лат. *muto* - змінюю) – зміни генетичного матеріалу (звичайно ДНК або РНК). Мутації можуть бути викликані помилками копіювання генетичного матеріалу протягом поділу клітини, опроміненням жорсткою радіацією, хімічними речовинами (мутагенами), вірусами або можуть відбуватися свідомо під клітинним контролем протягом таких процесів як, наприклад, мейоз або гіпермутація. У багатоклітинних організмах мутації можуть бути розділені на генеративні мутації, які можуть бути передані нащадкам, і соматичні мутації. Соматичні мутації не можуть передаватися у тварин до нащадків. Рослини іноді можуть передавати соматичні мутації своїм нащадкам безстатево або статеву (у випадку, коли брунька розвивається в соматично зміненій частині рослини). Мутації розглядаються як рушійна сила еволюції, де менш сприятливі (або шкідливі) мутації видаляються з генофонду природним відбором, тоді як сприятливі (вигідні) прагнуть накопичуватися.

**Нефроз** (від грец. *nephros* - нирка) – давня назва нефротичного синдрому; переродження нирок.

**Нефротичний синдром** (від грец. *nephros* - нирка, *syndroma* - сукупність, збіг) – хворобливий стан, що характеризується виділенням білка із сечею, порушенням білково-жирового обміну, набряками; спостерігається при нефриті та інших захворюваннях нирок.

**Носій (розчинник)** – агент, який використовується для змішування, диспергування або розчинення досліджуваної та контрольної речовини.

**Омебіаз** – інфекція, що викликається *Entamoeba histolytica* та характеризується виразковим ураженням товстої кишки, схильністю до хронічної рецидивуючої течії і можливістю розвитку позакишкових ускладнень у вигляді абсцесів печінки та інших органів.

**Онтогенез** (від грец. *ontos* - буття, *genesis* - походження, народження) – процес індивідуального розвитку організму протягом всього життєвого циклу, починаючи з зиготи до смерті.

**Опортуністичні інфекції** (opportunistic infections) – захворювання людини з ослабленою імунною системою, викликане мікроорганізмом, який, як правило, не є хвороботворним для звичайної людини. Багато з таких мікроорганізмів присутні в латентній формі майже у всіх людей, але здатні викликати захворювання тільки при серйозному ослабленню імунної системи (умовно патогенні мікроорганізми).

**Органогенез** – сукупність процесів формування та розвитку органів.

**Органотропність** – здатність фізичного, хімічного або біологічного фактора вибірково впливати на певний орган.

**Оригінальний (інноваційний) препарат** (від лат. *originalis* - первинний, англ. *innovate* - оновлювати, вводити нововведення) – створений на основі нової, вперше синтезованої або отриманої субстанції лікарський препарат, що пройшов повний курс доклінічних і клінічних досліджень і захищений патентом на певний термін, або створений на основі вже відомої субстанції лікарський препарат, але такий, що має відмінну від раніше відомих препаратів фармакодинаміку або показання до застосування (останній ще називають модифікованим лікарським препаратом).

**Остеомієліт** (від грец. *osteon* - кістка, *myelos* - мозок, *-itis* - закінчення іменника, що вказує на запальний стан) – запалення кісткового мозку, зазвичай з розповсюдженням на всі шари кістки: гематогенне (викликається мікроорганізмами, що заносяться у кістковий мозок течією крові) або травматичне (ускладнює рани кісток, здебільшого вогнепальні). Перебігає в гострій та хронічній формах.

**Папула** (від лат. *papula* - міхурець, прищ) – елемент шкірної висипки - невеликий, щільний вузлик, піднесений над шкірою.

**Паразит** (від лат. *parasitus* - нахлібник, співтрапезник) – організм, який живе за рахунок іншого організму, що називається господарем паразита. Наука, яка вивчає паразитичних червів, називається гельмінтологією. Відмінність паразитизму від хижацтва та інших форм взаємодії організмів полягає в тому, що фізіологія паразита підпорядкована фізіології господаря, його життєвий цикл (саме його існування або розмноження) неможливе (або сильно ускладнене) без отримання від господаря необхідних для нього біологічних ресурсів. Такі придатні для нього ресурси паразит може отримати тільки від обмеженого числа типів господарів. Біологічна взаємодія між носієм і паразитом називається паразитизмом. Паразити отримують необхідні їм ресурси від організму-господаря, тим самим завдаючи йому шкоду. Часто такі взаємовідносини закінчуються загибеллю господаря. Чим довше (філогенетично) триває співіснування, тим якісніше вид-паразит пристосовується до свого господаря і тим менше шкоди завдає йому.

**Паразітемія** (від лат. *parasitus* - нахлібник, грец. *haima* - кров) – наявність в периферичній крові збудників паразитарних хвороб, напр. плазмодіїв малярії, трипаносом, мікрофілярій.

**Пароксизм** (від грец. *paroxysmos* - подразнення, збудження) – 1) напад або раптове загострення хвороби; 2) бурхлива (шалена, несамовита) емоція, напр., пароксизм гніву, сміху.

**Пароксизмальна тахікардія** (від грец. *paroxysmos* - подразнення, збудження; *tachys* - швидкий, *kardia* - серце) – аритмія серця; характеризується



нападами різкого збільшення частоти серцевих скорочень (160-260 за хвилину) при збереженні рівних проміжків між серцевими циклами.

**Патогенез** (від грец. *pathos* - страждання, хвороба і *genesis* - походження, виникнення) – механізми виникнення і розвитку хвороби і окремих її проявів на різних рівнях організму - від молекулярних порушень до змін в органах і системах.

**Періартеріїт** (від грец. *peri* - навколо, біля; *arteria* - «пульсова жила» та *itis* - у закінченні іменника вказує на запальний стан) – запальне ураження артерій, що охоплює їх зовнішній шар. Вузликосий періартеріїт – захворювання з групи колагенозів.

**Перинатальний період** – період з 28-го тижня внутрішньоутробного розвитку плода (у людини) по 7-й день життя новонародженого.

**Персистування (персистенція)** (від лат. *persisto* - постійно перебувати, залишатися) – 1) в мікробіології - персистування мікроорганізмів - при слабкості імунної відповіді деякі мікроби здатні виживати в організмі людини і залишатися в ньому до моменту різкого ослаблення захисних сил - персистувати, після чого знову починають розмножуватися і викликають нове захворювання; 2) в морфології - уповільнений зворотний розвиток якогось органу, що в нормі піддається атрофії (напр., виличкової залози), або функціональної одиниці органу (напр., фолікула яєчника).

**Петролейний ефір** (від англ. *petroleum* - нафта, грец. *petros* - камінь, лат. *oleum* - олія) – суміш легких аліфатичних вуглеводнів (пентанів, гексанів), які добувають з попутних нафтових газів і легких фракцій нафти. Безбарвна рідина з температурою кипіння 40-70 °С (легкий, англ. *light petroleum*) і 70-100°С (важкий). Застосовується як розчинник і моторне паливо.

**Пігмент** – хімічна речовина, що в результаті вибіркового поглинання змінює колір світла, яке відбивається від нього. На відміну від люмінесценції, при цьому сам матеріал не випромінює світла. Зазвичай, пігмент відрізняють від барвника, пігмент є нерозчинною речовиною в наповнювачі (утворюючи суспензію), тоді як барвник є або рідкою речовиною, або розчинний в наповнювачі (утворюючи розчин).

**Пігмент біологічний, або біохром** – будь-яка речовина, що надає колір клітинам біологічних організмів в результаті інтенсивного селективного поглинання світла. Багато біологічних структур, такі як шкіра, очі, хутро, волосся і фотосинтетичні системи містять пігменти (напр., меланін або хлорофіл) в спеціалізованих клітинах. Так меланін, один з найпоширеніших пігментів у тварин, обумовлює їхнє темне забарвлення. Він також зустрічається у рослин і мікроорганізмів. У хребетних синтезується в особливих клітинах – меланоцитах.

**Піретрини** – група природних інсектицидів, що містяться в квітах багаторічних рослин родини Айстрові (Складноцвіті) з родів *Pyrethrum*, *Tanacetum*, *Chrysanthemum*, особливо в квітах піретрума цинерарієлистного (*Pyrethrum*

cinerariifolium) [син. *Tanacetum cinerariifolium*, *Chrysanthemum cinerariifolium*, «далматська ромашка»]. За хімічною природою піретрини є естерами.

**Піретроїди** – синтетичні інсектициди, аналоги природних речовин піретринів. Піретроїди I покоління (синтетичні естери хризантемової кислоти): алетрин, ресметрин, тетраметрин, фенотрин. Піретроїди II покоління (естери 3-(2,2-дигалогенвініл)-2,2-диметилциклопропанкарбоної кислоти): перметрин, циперметрин, дельтаметрин (децис), декаметрин, фенвалерат. До III покоління піретроїдів належать цигалотрин, флуцитринат, флувалинат, тралометрин, цифлутрин, фенпропатрин, бифетрин, циклопротрин.

**Плазмодій** (*Plasmodium*) – рід паразитичних найпростіших. Інфекція цих організмів відома як малярія. Рід був описаний у 1885 р. Марчіавара та Селлі. Зараз описано понад 200 видів роду, продовжують відкривати нові.

**Поллакіурія** – часте сечовипускання, є одним з поширених симптомів ряду урологічних і гінекологічних хвороб, що найчастіше вказує на патологію сечового міхура або сечовипускального каналу.

**Постнатальний період** – період розвитку людини від моменту народження до смерті.

**Превентивний** (від лат. *praeventivus* - випереджаючий) – запобіжний; той, що випереджає дії суперника, напр., превентивні заходи.

**Пренатальний період** – період ембріонального розвитку, що протікає всередині материнського організму.

**Протозойні інфекції:** малярія, омебіаз, лямбліоз, вісцеральний лейшманіоз; інфекції, що передаються статевим шляхом (трихомоніаз (трихомоноз) та токсоплазмоз); опортуністичні інфекції (криптоспоридіоз, мікроспоридіоз).

**Протромбіновий індекс** є одним з показників, що характеризують систему згортання крові. Розраховується як відношення часу згортання контрольної плазми (плазми здорової людини) до часу згортання плазми пацієнта; виражається у %. Норма протромбінового індексу - 95-105 %.

**Профузний** (від лат. *profusus* - надмірний, рясний) – надмірний, проливний (напр., пронос, кровотеча).

**Пубертатний період** – період статевого дозрівання.

**Рацемат** – еквімолярна суміш двох енантіомерів. На відміну від індивідуальних енантіомерів (оптичних антиподів), рацемати оптично неактивні та відрізняються від індивідуальних енантіомерів за властивостями.

**Рацемізація** – хімічний термін, що позначає перетворення оптично активної речовини або суміші, де присутній тільки один енантіомер, в суміш, що містить більше ніж один енантіомер. Якщо рацемізація приводить до одержання суміші, де енантіомери присутні в однакових (еквімолярних) кількостях, то суміш вважається рацемічною.

**Репеленти** – субстанції, що наносяться на шкіру або одяг для запобігання контакту з комарами. Вони тільки відганяють, але не вбивають комарів. Поділяють на природні і синтетичні. Поширені природні репеленти: ефірні олії деяких рослин (цитронемова, німова, лимонникова олії). Хімічні репеленти: IR3535, Bayrepel, ДЕТА (англ. DEET; N,N-діетил-*m*-толуамін), перметрин тощо.

**Ретинопатія** (від лат. *retina* - сітківка, грец. *pathos* - хвороба, страждання) – незапальне ураження сітківки очного яблука. Основною причиною є судинні порушення, які призводять до розладу кровопостачання сітківки. Ретинопатія часто проявляється як ускладнення цукрового діабету, гіпертонічної хвороби та інших системних захворювань. Прогресування ретинопатії може призвести до сліпоты.

**Ретробульбарна ін'єкція** виконується в нижньоскроневому квадранті через шкіру нижньої повіки над нижньолатеральним краєм очної ямки при напрямі ін'єкційної голки до задньої частини очного яблука. Ретробульбарне введення лікарських препаратів рекомендується при патології зорового нерва, сітківки.

**Саркоїдоз (хвороба Беньє-Бека-Шауманна)**, термін «*sarcoidosis*» походить від грец. *sark, sarkos* - плоть; *eid, eidos* - подібний, вид; тобто «подібний плоті». Саркоїдоз – мультисистемне захворювання, при якому ураження може виникнути у будь-якому органі, але найчастіше це відбувається у лімфатичних вузлах та легенях, печінці, селезінці, рідше вражаються шкіра, кістки, орган зору та ін. Саркоїдоз характеризується утворенням в уражених тканинах гранульом невідомої етіології (одна з діагностичних ознак захворювання, що виявляється при мікроскопічному дослідженні: обмежені вогнища запалення, що мають форму щільного вузлика різних розмірів). Саркоїдоз не є інфекційним захворюванням і не передається оточуючим. Відноситься до тих небагатьох захворювань, які не завжди потрібно лікувати - у половині випадків всі симптоми та ознаки захворювання зникають самостійно без будь-якого лікування. В інших випадках необхідне тривале (більше 1 року) лікування.

**Секвестрація** – затримка еритроцитів у селезінці – призводить до заниженої оцінки загального числа уражених еритроцитів, пригноблюється еритропоез, і разом з цим як неінфіковані, так і інфіковані еритроцити виключаються з кровообігу.

**Серповидноклітинна анемія** (від грец. *anaimos* - безкровний, *an* - заперечення, *haima* - кров) – спадкова гемолітична анемія з характерними серпоподібними еритроцитами. Проявляється періодичним гемолізом, недокрив'ям, змінами кісток тощо.

**Симптоматичне лікування** – лікування, направлене на усунення окремих проявів (симптомів) захворювання (напр., призначення знеболюючих засобів).

**Синдром** (від грец. *syndroma* - той, що біжить поруч, накопичення) – закономірне сполучення симптомів, обумовлене єдиним патогенезом; розглядається як самостійне захворювання (напр., синдром Мен'єра) або як стадія (форма) будь-яких захворювань (напр., нефротичний синдром, уремія при хронічному нефриті).

**Синдром мальабсорбції** (синдром порушеного всмоктування) – клінічний симптомокомплекс, що виникає внаслідок порушення травно-транспортної функції тонкої кишки, в результаті чого виникають метаболічні розлади. Основні прояви: діарея, стеаторея, зниження ваги, ознаки полівітамінної недостатності.

**Системний червоний вовчак (СЧВ, хвороба Лібмана-Сакса, system lupus erythematosus)** – дифузне захворювання сполучної тканини, що характеризується системним імунокомплексним ураженням сполучної тканини та її похідних, з ураженням судин мікроциркуляторного русла. Системне аутоімунне захворювання, при якому антитіла, що виробляються імунною системою людини, пошкоджують ДНК здорових клітин, переважно ушкоджується сполучна тканина з обов'язковою наявністю судинного компонента. Назву хвороба отримала через свою характерну ознаку - висип на переніссі та щоках (уражена ділянка формою нагадує метелика), який, як вважали в Середньовіччі, нагадує укуси вовка. Сильно поширена в США та Канаді.

**Склеродермія** – прогресуюче захворювання з характерною зміною шкіри, опорно-рухового апарату та внутрішніх органів. В основі захворювання лежить запальне ураження дрібних судин всього організму. Можливо, захворювання має генетичну схильність. Проте, достовірно провокуючими чинниками його появи є такі зовнішні фактори, як переохолодження, вібрація на виробництві, перенесені інфекції нервової системи. Розвиток запалення дрібних судин призводить до розростання навколо них колагену та фіброзної тканини, а також до специфічної зміни їх стінок - потовщення, втрати ними еластичності, можливо навіть повне закриття просвіту дрібних судин. Ці зміни, у свою чергу, призводять до порушення кровопостачання всіх органів і тканин, залучених в патологічний процес. Недостатнє кровопостачання тканин призводить до їх стоншування (напр., слизових оболонок стравоходу та шлунку), або, навпаки, до потовщення (стінок альвеол в легенях), порушенню їх основних функцій (всмоктування в ШКТ, виведення вуглекислоти легенями, скорочення м'язових волокон).

**СНІД (Синдром набутого імунодефіциту)** – важке інфекційне захворювання, спричинене вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), який уражає імунну систему людини, знижуючи при цьому протидію організму захворюванням. Під егідою ВООЗ діє міжнародна медична організація AIDS Care Education and Training з метою профілактики й турботи про людей, хворих на СНІД, у різних країнах Європи, Африки, Азії, Америки й Австралії. 1 грудня з 1988 р. відзначається як Всесвітній день боротьби зі СНІДом.

**Спленектомія** (від давньогрец. *σπλήν* - селезінка, *ἐκτομή* - вирізання, усікання) – хірургічна операція по видаленню селезінки.

**Спленомегалія** (splenomegalia, від грец. *splēn* - селезінка; *megas, megalu* - великий) – патологічне збільшення розмірів селезінки (зазвичай понад 12 см).

**Спондилоартрит** (від грец. *spondylos* - хребець, *arthron* - суглоб, *-itis* - у закінченні іменника вказує на запальний стан) – хронічне системне запалення міжхребцевих суглобів і зв'язок хребта. *Прояви*: біль, кіфоз, нерухомість хребта.

**Стеаторея** (Steatorrhoea) – виділення надмірної кількості жиру з каловими масами (більше 5 г на день) внаслідок порушення всмоктування жирів у кишечнику (див. мальабсорбцію). Калові маси знебарвлюються, набувають поганого запаху, можуть виглядати жирними і важко виходити з кишечника.

**Субстанція** – індивідуальна речовина рослинного, тваринного, мікробного або синтетичного походження, що має фармакологічну активність і призначена для виробництва і виготовлення лікарських препаратів.

**Терапевтичний індекс** – показник широти безпечної терапевтичної дії лікарських речовин; є відношенням середньої смертельної дози до середньої ефективної дози речовини ( $\frac{DL_{50}}{DE_{50}}$ ), (співвідношення «ризик / вигода»). Поняття введено П. Ерліхом. Препарати з низьким терапевтичним індексом (до 10) слід застосовувати з особливою обережністю, препарати з високим терапевтичним індексом вважаються відносно безпечними.

**Терапія** – див. лікування.

**Терапевтичні підходи**

*Етіотропна терапія* (від грец. *aitia* - причина, *tropos* - напрям) – спрямована на усунення причини захворювання терапія (напр., антибактеріальна терапія при інфекційних захворюваннях).

*Патогенетична терапія* – спрямована на механізми розвитку захворювання, застосовується при неможливості етіотропної терапії (напр., замісна терапія інсуліном при цукровому діабеті у зв'язку з недостатньою продукцією цього гормону підшлунковою залозою).

*Симптоматична (паліативна) терапія* – застосовується для усунення окремих симптомів захворювання (напр., застосування анальгетиків при болю, жарознижувальних при «високій» лихоманці) у додаток до етіотропної та патогенетичної терапії.

**Тератогенез** (від грец. *teras* - чудовисько, *genesis* - народження, походження, початок) – формування аномалій і вродливості у рослин, тварин і людей в результаті порушень процесу ембріонального розвитку, зумовлених як генетичними факторами, так і несприятливими впливами на плід, напр., внутрішньоутробної інфекції.

**Тератогенна дія** (від грец. *teras* - чудовисько, *genesis* - народження, походження, початок) – порушення ембріонального розвитку під впливом тератогенних чинників - деяких фізичних, хімічних (у тому числі лікарських препаратів) і біологічних агентів (напр., вірусів) з виникненням морфологічних аномалій та вад розвитку.

**Тератогенність** – виникнення вад розвитку під час вагітності або відхилення в постнатальному періоді у потомства.

**Товста крапля** – метод мікроскопії крові людини і ссавців, що дозволяє в короткий термін проглядати значний об'єм крові (у декілька десятків разів більший, ніж при дослідженні мазка). Для приготування товстої краплі на предметне скло наносять 2-3 краплі досліджуваної крові та розподіляють її по предметному склу рівним товстим шаром. В іншій модифікації на предметному склі спочатку роблять мазок крові, потім на нього наносять краплю крові, яка, рівномірно розтікаючись, утворює правильне коло. Далі препарат висушують на повітрі, попереджаючи його забруднення пилом, та без попередньої фіксації фарбують за Романовським-Гімзе. Застосовується для виявлення в крові малярійного плазмодія, трипаносом або філярій.

У нефіксованій товстій краплі в процесі забарвлення відбувається гемолиз еритроцитів, фарбування лейкоцитів, тромбоцитів, паразитів крові. Паразити у товстій краплі деформуються, але при низькому рівні паразитемії можливість їх виявлення зростає. Кількість паразитів перераховують на число лейкоцитів (у лічильній камері) або на 1 мм<sup>3</sup> крові.

**Токсичність** – міра несумісності речовини з життям, величина проти-лежна абсолютному значенню середньосмертельної дози (1/DL<sub>50</sub>) або концентрації (1/CL<sub>50</sub>).

**Токсичність гостра** визначається як короткотривала шкідлива дія на організм досліджуваної речовини в умовах одноразового або багаторазового її введення протягом 24 годин.

**Токсоплазмоз** (від грец. *toxos* - лук, дуга, склепіння, арка, *plasma* - зліплене, сформоване) – інвазійне захворювання людини та тварин; викликається токсоплазмами (найпростіші *Toxoplasma gondii* з групи зоонозів, мають форму півмісяця, нагадують скибочку апельсина): ураження лімфатичних вузлів, очей, головного мозку тощо. Людина заражається здебільшого від собак та кішок. Можливе внутрішньоутробне зараження. Нерідко перебігає у прихованій формі.

**Торгова марка** – знак права власності. Торгова марка може бути зареєстрована і знаходиться у власності компанії або приватної особи.

**Торгова (фірмова, комерційна, торговельна) назва лікарського препарату** – назва лікарського препарату, під якою планується його розміщення на фармацевтичному ринку. Визначається фірмою-виробником, не повинна збігатися з МНН. Є власністю фірми-виробника, запатентована. Торгова назва позначає кінцевий продукт (лікарський препарат), а МНН - активну діючу речовину (субстанцію).

**Трансмісивний механізм передачі** інфекції (гемоконтактний) – механізм передачі інфекції, при якому збудник інфекції знаходиться в кровоносній системі та лімфі, передається при укусах специфічних і неспецифічних переносників: укусу кровоссального членистоногого (комахи або кліща).

**Трихомонади** – рід найпростіших класу джгутикових. Розміри до 20 мкм і більше. Паразити травного тракту і статевих органів людини та хребетних тварин.

**Трихомоніаз (трихомоноз)** – інфекційне захворювання людини та тварин (переважно великої рогатої худоби); спричиняється трихомонадою. Зараження людини - переважно статевим шляхом. Проявляється запаленням слизових оболонок сечостатевих шляхів (печіння, сверблячка, пінисті або гнійні виділення), у тварин, окрім того, абортами.

**Ульцерація ШКТ** (від лат. *ulcus* - виразка) – процес утворення виразки ШКТ.

**Фармакопейна стаття** – державний стандарт лікарського засобу, що містить перелік показників і методів контролю якості лікарського засобу.

**Фетотоксичність** – ушкоджуюча дія сполуки в фетальний період розвитку.

**Фетальний, або плідний період** – період становлення та розвитку функцій, що обумовлюють адаптацію організму до умов існування. Зрілий плід набуває здатності диференційовано реагувати на дію факторів зовнішнього середовища, в тому числі і патогенних. Тератогенна дія ушкоджуючих факторів в цей період практично не спостерігається. Виняток становлять аномалії розвитку жіночих статевих органів під впливом лікарських засобів андрогенної дії.

**Філогенез** (від грец. *phylon* - рід, плем'я, вид, *genesis* - походження, народження) – послідовність подій еволюційного розвитку виду або таксономічної групи організмів, а також органічного світу в цілому. Філогенез взаємопов'язаний з онтогенезом.

**Фотосенсибілізація** (від грец. *phos, photos* - світло, лат. *sensibilis* - чутливий) – явище підвищення чутливості організму (частіше шкіри і слизових оболонок) до дії УФ- або видимого випромінювань. Деякі хімічні речовини (у тому числі лікарські засоби - деякі антибіотики, сульфаніламід, тетрацикліни, фторхінолони тощо) та/або продукти їх перетворень в організмі, накопичуючись в шкірних покривах, є причиною фотоалергічних, фототоксичних і запальних процесів на ділянках шкіри, які зазнали світлового (зазвичай сонячного) опромінення. Ефект фотосенсибілізації використовується для лікування деяких захворювань шкіри і для лікування раку (фотодинамічна терапія).

**Фульмінантний** (*fulminans, fulminantis*, від лат. *fulmen* - блискавка) – блискавичний, раптовий; той, що швидко розвивається.

**Хвороба Бехтерева (міжнародна назва хвороби - анкілозуючий спондилоартрит)** – запальне захворювання міжхребцевих суглобів, яке призводить до їх анкілозу (зрощенню), в результаті чого хребет опиняється ніби-то в жорсткому футлярі, що обмежує рухи. Кількість хворих становить 0,5-2 % в різних країнах. До захворювання переважно схильні молоді чоловіки, частіше 15-30 років. Співвідношення чоловіків і жінок 9:1. Причини хвороби Бехтерева обумовлені генетично (успадковується певна особливість імунної сис-

теми). Має значення наявність хронічних інфекцій (в основному кишечника і сечовивідних шляхів). Провокуючим чинником виступають зазвичай кишкові, статеві інфекції, стреси та травми опорно-рухового апарату.

**Хелати, хелатні сполуки** (від лат. *chelate* - клішня), також **внутрішньо-комплексні, або циклічні комплексні сполуки** – клішнеподібні комплексні сполуки, що утворюються при взаємодії йонів металів з полідентатними (мають декілька донорних центрів) лігандами. Хелати містять центральний іон (комплексоутворювач) і координовані навколо нього ліганди.

**Хіміопрофілактика малярії особиста** – застосування гематошизотропних лікарських засобів з метою захисту від зараження або захворювання малярією тільки самих осіб, що приймають ці препарати.

**Хіміопрофілактика малярії паліативна** (син. **хіміопрофілактика малярії клінічна**) – регулярний прийом гематошизотропних засобів хворим на малярію з метою попередження її нападів.

**Хімічна назва лікарського засобу** відображує його молекулярну будову і забезпечує хімічну ідентифікацію. Затверджується відповідно до вимог IUPAC. Точно характеризує препарат як хімічну сполуку, але зазвичай надто складна для широкого застосування. Хімічна назва, на відміну від інших назв лікарського засобу, є незалежним поняттям, тобто не є власністю, зареєстрованою як товарний знак, і може бути вільно використана будь-яким виробником.

**Холтерівське (добове, амбулаторне) моніторування ЕКГ** – метод електрофізіологічної інструментальної діагностики, запропонований американським біофізиком Норманом Холтером. Дослідження являє собою тривалу безперервну реєстрацію ЕКГ протягом 24 годин і більше (48, 72 годин, іноді до 7 діб) в умовах повсякденної активності пацієнта з подальшим аналізом отриманого запису. Важливим напрямком розвитку методу стало поліфункціональне моніторування, при якому, поряд з ЕКГ, реєструють артеріальний тиск та інші фізіологічні параметри.

**Хоріоідея, або власне судинна оболонка ока, хоріоідея** (від лат. *choroidea*) – найбільша частина середньої (судинної) оболонки ока, розташована між склерою і сітківкою в задній половині очного яблука.

**Червоний плоский лишай** (*lichen ruber planus*) – хронічне захворювання, що характеризується мономорфними висипаннями папул на шкірі та видимих слизових оболонках, особливо часто на слизовій оболонці рота та червоній облямівці губ. Захворювання зустрічається в усіх вікових групах, слизова оболонка частіше вражається у жінок 40-60 років.

**Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)** – неспецифічний лабораторний показник крові, що відображає співвідношення фракцій білків плазми. Зміна ШОЕ може служити непрямом ознакою поточного запального або іншого патологічного процесу. Проба ґрунтується на здатності еритроцитів осідати під дією гравітації в позбавленій можливості згортання крові. Норма ШОЕ у чоловіків - не більше 10 мм/годину, у жінок - не більше 15 мм/годину.



**ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я, англ. World Health Organization, WHO)** – спеціалізований орган Організації Об'єднаних Націй,



метою діяльності якого є досягнення всіма народами найвищого рівня здоров'я і розвиток національних систем охорони здоров'я. <http://www.who.int/ru/>

До складу ВООЗ входить 193 країни, штаб-квартира - у Женеві. Рішення щодо створення міжнародної організації з питань охорони здоров'я було ухвалено у 1945 р. на Конференції у Сан-Франциско. У 1946 р. Міжнародна конференція охорони здоров'я, що проходила у Нью-Йорку, схвалила Статут ВООЗ. День набуття чинності Статуту ВООЗ - 7 квітня 1948 р. - вважається Днем заснування організації і щорічно відзначається як Світовий день здоров'я.

**CDC (Centers for Disease Control and Prevention) – Центри з контролю і профілактики захворювань (США).** CDC – є одним з восьми підрозділів департаменту охорони здоров'я США.



<http://www.cdc.gov/>

Сфера діяльності CDC - охорона суспільного здоров'я і профілактика захворювань. CDC виконує адміністративні функції для Агентства Токсичних Речовин і Реєстрації захворювань (Agency for Toxic Substances and Disease Registry - ATSDR).

*Головні завдання CDC:* зміцнення національного здоров'я і підвищення якості життя шляхом профілактики і контролю захворювань, травматизму та інвалідності. До складу CDC входять 11 центрів, інститутів і відділень.

**FDA (англ. Food and Drug Administration; US FDA) - Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів (США)**



– система державного контролю якості продуктів харчування, лікарських засобів і виробів медичного призначення, <http://www.fda.gov/>

FDA - є однією з виконавчих організацій в США при Департаменті охорони здоров'я і соціальних служб (DHHS) та Міністерстві охорони здоров'я (PHS). Є науковою установою, відповідає за регуляцію та нагляд над безпечністю харчових продуктів, біологічно активних добавок, ліків, вакцин, медичних приладів, радіаційних продуктів, ветеринарної продукції та косметики, які виробляються або експортуються в США. Це одна з найперших в світі організацій по захисту споживачів. FDA також визнане найбільшим у світі управлінням по нагляду за продуктами харчування і медикаментами.

## СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Запропонуйте хімічні та фізичні методи аналізу, за допомогою яких можна довести будову хініну (наявність хінолінового циклу, подвійного зв'язку, гідроксильної групи, метоксигрупи), а також наявність третинного атома Нітрогену та основний характер хініну.
2. Запропонуйте метод кількісного визначення препаратів ряду хініну та обґрунтуйте умови його проведення, враховуючи наявність подвійного зв'язку в будові хініну. Напишіть рівняння відповідних реакцій та вкажіть фактор еквівалентності.
3. Запропонуйте аналіз якості лікарської форми в умовах аптеки (приклад див. Додаток 19) з обов'язковим наведенням рівнянь реакцій, розрахункових формул, що лежать в основі ідентифікації та кількісного визначення інгредієнтів:
  - Морфіну гідрохлориду 0,05
  - Хініну гідрохлориду 0,1
  - Води очищеної 10,0
4. Запропонуйте аналіз якості лікарської форми в умовах аптеки (приклад див. Додаток 19) з обов'язковим наведенням рівнянь реакцій, розрахункових формул, що лежать в основі ідентифікації та кількісного визначення інгредієнтів:
  - Розчину ефедрину гідрохлориду 2 % - 10,0
  - Хініну гідрохлориду 0,05
  - Натрій хлориду 0,027
5. Запропонуйте аналіз якості лікарської форми в умовах аптеки (приклад див. Додаток 19) з обов'язковим наведенням рівнянь реакцій, розрахункових формул, що лежать в основі ідентифікації та кількісного визначення інгредієнтів:
  - Розчину хініну гідрохлориду 1 % - 20,0
  - Кислоти борної 0,3

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

\*1\*

Виберіть правильне визначення поняття «алкалоїди»:

- А. Вуглеводні рослинного походження, що входять до складу різних ефірних олій;
- Б. Велика група органічних речовин, головним чином рослинного походження (рідко тваринного), молекули яких складаються із залишку цукру, а також залишку тієї або іншої органічної сполуки;
- В. Речовини, що продукуються мікроорганізмами, вищими рослинами, тваринними тканинами в процесі їх життєдіяльності і здатні до вибіркової бактерицидної або бактеріостатичної дії на мікроорганізми, віруси, найпростіші;
- Г. Нітрогеновмісні органічні основи, що зустрічаються найчастіше в рослинах і, як правило, мають активну біологічну дію;
- Д. Хімічні речовини, що секретуються залозами внутрішньої секреції в лімфатичні або кровоносні судини, циркулюють в крові та впливають на різні органи і тканини, що знаходяться на значній відстані від місця їх утворення.

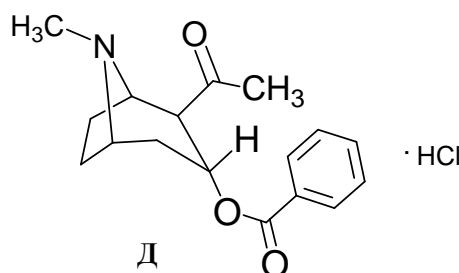
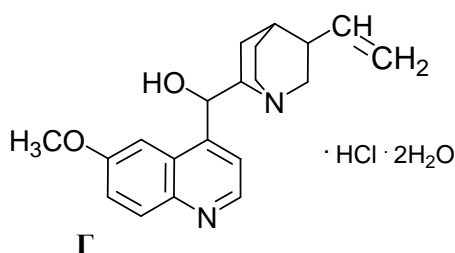
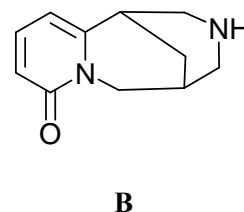
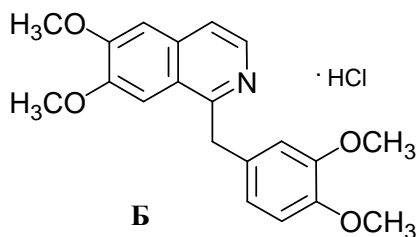
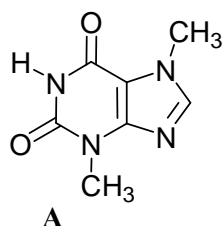
\*2\*

Один із запропонованих нижче методів не може бути використаний для кількісного визначення солей хініну:

- А. кислотнo-основне титрування в неводному середовищі;
- Б. йодометрія;
- В. нітритометрія;
- Г. гравіметрія;
- Д. броматометрія.

\*3\*

Виберіть формулу, що відповідає хініну гідрохлориду:



\*4\*

Вкажіть, яку роль виконує бромна вода в реакції «талейохінної проби» на лікарські речовини групи хініну:

- А. бромує хіноліновий цикл;
- Б. окиснює вторинний спиртовий гідроксил;
- В. окиснює метоксильну групу в хіноліновому циклі;
- Г. окиснює хінуклідиновий цикл;
- Д. утворює осад перброміду хініну.

\*5\*

Вкажіть, який токсичний продукт утворюється при стерилізації оксигенових солей хініну, що перешкоджає їх застосуванню у формі ін'єкційних розчинів:

- А. основа хініну;
- Б. хінолін;
- В. хінуклідин;
- Г. хінотоксин;
- Д. метиловий спирт.

\*6\*

Вкажіть характерну фармакологічну дію хініну гідрохлориду:

- А. седативна;
- Б. жовчогінна;
- В. протималярійна;
- Г. судинорозширювальна;
- Д. спазмолітична.

\*7\*

Складіть три пари цифр і літер за схемою:

«реактив для ідентифікації солей хініну - ефект реакції»:

<i>Реактиви</i>	<i>Ефект реакції</i>
1.) кислота нітратна конц., спиртовий розчин калій гідроксиду, ацетон	А - жовте забарвлення
2.) кислота сульфатна розведена (та УФ-випромінювання)	Б - синя (блакитна) флуоресценція
3.) спиртовий розчин йоду	В - розчин фіолетового кольору
4.) розчин купрум(II) сульфату	Г - зелені кристали
5.) бромна вода, розчин амоніаку	Д - смарагдово-зелене забарвлення
6.) розчин ферум(III) хлориду	Є - червоне забарвлення

\*8\*

При кількісному визначенні якої лікарської речовини методом кислотно-основного титрування в неводному середовищі (титрант – 0,1 М розчин кислоти перхлоратної) необхідне додавання розчину гідраргірум(II) ацетату:

- А. хініну сульфат
- Б. цитизин

- В. кодеїну фосфат
- Г. кодеїн
- Д. хініну дигідрохлорид

\*9\*

Вкажіть, які гетероцикли складають структуру хініну:

- А. ізохінолін і хінуклідин;
- Б. піримідин і піридин;
- В. хінолін і хінуклідин;
- Г. піролідин і хінолін;
- Д. хінуклідин і індол.

\*10\*

Вкажіть специфічну реакцію, яка використовується для ідентифікації лікарських препаратів з групи хініну:

- А. реакція Віталі-Морена;
- Б. мурексидна проба;
- В. талейохінна проба;
- Г. утворення періодиду;
- Д. утворення пікрату.

\*11\*

Одна з нижче наведених субстанцій солей хініну – мало розчинна у воді речовина. Вкажіть її.

- А. хініну гідрохлорид;
- Б. хініну дигідрохлорид;
- В. хініну гідробромід;
- Г. хініну сульфат;
- Д. хініну бісульфат.

\*12\*

Як правило, солі алкалоїдів погано розчинні в таких органічних розчинниках як хлороформ. Вкажіть, яка субстанція солі хініну є винятком з цього правила – розчиняється в хлороформі з виділенням крапельок води.

- А. хініну гідрохлорид;
- Б. хініну дигідрохлорид;
- В. хініну гідробромід;
- Г. хініну сульфат;
- Д. хініну бісульфат.

\*13\*

Вкажіть елемент структури хініну, що зумовлює дуже гіркий смак препаратів хініну:

- А. метоксильна група;
- Б. хінолінова система;
- В. вторинний спиртовий гідроксил;
- Г. вінільна група;
- Д. хінуклідинова система.

\*14\*

Який з нижче наведених методів не може бути використаний для кількісного визначення хініну сульфату?

- А. кислотно-основне титрування в двофазному середовищі;
- Б. броматометрія;
- В. гравіметрія;
- Г. метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі;
- Д. аргентометрія.

\*15\*

Вкажіть, як називається процес взаємоперетворення енантіомерів, що приводить до зникнення оптичної активності в результаті утворення еквімолярної суміші (-)- та (+)-форм хіральної сполуки:

- А. мутаротація;
- Б. полімеризація;
- В. циклізація;
- Г. інверсія;
- Д. рацемізація.

\*16\*

Вкажіть, який з нижче наведених методів не може бути використаний для кількісного визначення хініну гідрохлориду?

- А. аргентометрія за методом Фаянса;
- Б. гравіметрія;
- В. броматометрія;
- Г. кислотно-основне титрування в неводних розчинниках;
- Д. аргентометрія за методом Мора.

\*17\*

Вкажіть, який метод кількісного визначення рекомендує МФ для визначення субстанцій солей хініну:

- А. кислотно-основне титрування в двофазному середовищі;
- Б. броматометрія;
- В. гравіметрія;
- Г. кислотно-основне титрування в неводному середовищі;
- Д. флуориметрія.

\*18\*

Одна з нижче наведених лікарських речовин не є синтетичним аналогом хініну. Вкажіть її.

- А. примахін;
- Б. бігумаль;
- В. хінгамін;
- Г. плаквеніл;
- Д. хінідин.

\*19\*

Вкажіть, яка з наведених субстанцій не застосовується в медичній практиці:

- А. хініну гідрохлорид;
- Б. хініну дигідрохлорид;
- В. хініну гідройодид;
- Г. хініну сульфат;
- Д. хініну бісульфат.

\*20\*

Вкажіть, який метод кількісного визначення рекомендує ГФ Х для визначення субстанцій солей хініну:

- А. кислотно-основне титрування в двофазному середовищі;
- Б. броматометрія;
- В. гравіметрія;
- Г. кислотно-основне титрування в неводному середовищі;
- Д. флуориметрія.

\*21\*

Хінін можна розглядати як похідне цинхонану, який є:

- А. хіноліном, що має метокси-групу і зв'язаний через метиленовий місток з хінуклідином, що має вінільну групу;
- Б. хіноліном, зв'язаним через метиленовий місток з хінуклідином, що має вінільну групу;
- В. хіноліном, зв'язаним через метиленовий місток з хінуклідином;
- Г. хіноліном, що має метокси-групу і зв'язаний через метиленовий місток з хінуклідином;
- Д. хіноліном, що має вінільну групу і зв'язаний через метиленовий місток з хінуклідином, що має метокси-групу.

\*22\*

Назвіть вченого, який вперше виділив хінін з хінної кори?

- А. Кавенту
- Б. О.М. Бутлеров
- В. Ф.І. Гізе
- Г. Вудворд
- Д. В. Кенігс

\*23\*

Вкажіть вчених, яким вперше вдалося відкрити будову хініну:

- А. Пельтьє і Каванту;
- Б. О.М. Бутлеров та О.М. Вишнеградський;
- В. Х. Скрауп, В. Кенігс, П. Рабе;
- Г. Вудворд і Деринг;
- Д. Пастер і Міллер.

\*24\*

Вкажіть вчених, яким вдалося вперше синтезувати хінін:

- А. Пельт'є і Кавенту;
- Б. О.М. Бутлеров та О.М. Вишнеградський;
- В. Х. Скрауп, В. Кенігс, П. Рабе;
- Г. Вудворд і Деринг;
- Д. Пастер і Міллер.

\*25\*

Що є лікарською сировиною хінного дерева?

- А. Fructus Cinchonae;
- Б. Cortex Cinchonae;
- В. Rhizoma et radix Cinchonae;
- Г. Flores Cinchonae;
- Д. Semen Cinchonae.

\*26\*

З яких речовин, як вважають в наш час учені, відбувається біогенез хініну?

- А. триптофан і монотерпен;
- Б. хінуклідин і хінолін;
- В. хінна та цинхотанінова кислоти;
- Г. антранілова кислота;
- Д. цинхонінова кислота і мерохінен.

\*27\*

Вкажіть алкалоїд, який є оптичним антиподом хініну:

- А. цинхонін;
- Б. гідрохінін;
- В. купреїн;
- Г. гідроцинхонін;
- Д. хінідин.

\*28\*

За здатністю утворювати солі хінін є:

- А. однокисlotною третинною основою;
- Б. двокисlotною двотретинною основою;
- В. одноосновною кислотою;
- Г. двоосновною кислотою;
- Д. амфотерною сполукою.

\*29\*

Вкажіть гравіметричну форму при кількісному визначенні субстанцій солей хініну згідно з ГФ Х:

- А. основа хініну;
- Б. талейохін;
- В. еритрохін;
- Г. герепатит;
- Д. хініну пікрат.



\*30\*

Наявність подвійного аліфатичного зв'язку в молекулі хініну можна довести за допомогою реакції:

- А. з розведеними мінеральними кислотами;
- Б. з йодометаном;
- В. з йодистоводневою кислотою;
- Г. з бромною водою;
- Д. з калій перманганатом в кислому середовищі.

\*31\*

Наявність метокси-групи в молекулі хініну можна довести за допомогою реакції:

- А. з розведеними мінеральними кислотами;
- Б. з йодометаном;
- В. з йодистоводневою кислотою;
- Г. з бромною водою;
- Д. з калій перманганатом в кислому середовищі.

\*32\*

Наявність атомів Нітрогену основного характеру в молекулі хініну можна довести:

- А. реакцією з розведеними мінеральними кислотами;
- Б. реакцією з йодометаном;
- В. реакцією з йодистоводневою кислотою;
- Г. реакцією з бромною водою;
- Д. реакцією з калій перманганатом в кислому середовищі.

\*33\*

Природним джерелом хініну є різні види рослин роду:

- А. Echinops, Asteraceae;
- Б. Cinchona, Rubiaceae;
- В. Dichroa, Hydrangeaceae;
- Г. Artemisia, Asteraceae;
- Д. Quercus, Fagaceae.

\*34\*

Який з атомів Нітрогену в молекулі хініну є більш сильним центром основності?

- А. третинний Нітроген хінуклідинового циклу;
- Б. третинний Нітроген хінолінового циклу;
- В. вторинний Нітроген ізохінолінового циклу;
- Г. вторинний Нітроген хінуклідинового циклу;
- Д. вторинний Нітроген хінолінового циклу.

\*35\*

Виберіть правильне визначення поняття «епімери»:

- А. Ізомери, що відповідають різним структурним формулам органічних сполук;
- Б. Ізомерні форми, молекули яких відносяться один до одного як предмет і його дзеркальне зображення;
- В. Пари діастереомерів, що розрізняються конфігурацією одного з декількох асиметричних атомів;
- Г. Просторові ізомери з декількома асиметричними центрами, у яких конфігурація частини асиметричних атомів співпадає, а частини — протилежна;
- Д. Ізомери, у яких однакові замісники при асиметричних центрах, зв'язаних одинарним зв'язком, знаходяться по один бік осі, що проходить через центри цих атомів Карбону.

\*36\*

Виберіть правильне визначення поняття «еритро-ізомери»:

- А. Ізомери, що відповідають різним структурним формулам органічних сполук;
- Б. Ізомерні форми, молекули яких відносяться один до одного як предмет і його дзеркальне зображення;
- В. Пари діастереомерів, що розрізняються конфігурацією одного з декількох асиметричних атомів;
- Г. Просторові ізомери з декількома асиметричними центрами, у яких конфігурація частини асиметричних атомів співпадає, а частини — протилежна;
- Д. Ізомери, у яких однакові замісники при асиметричних центрах, зв'язаних одинарним зв'язком, знаходяться по один бік осі, що проходить крізь центри цих атомів Карбону.

\*37\*

Виберіть правильне визначення поняття «цис-транс-ізомерії»:

- А. Геометрична ізомерія ненасичених та циклічних органічних сполук, яка обумовлена різним розташуванням замісників при атомах Карбону щодо подвійного зв'язку або площини кільця;
- Б. Ізомерія, що пов'язана з існуванням ізомерних форм, молекули яких відносяться один до одного як предмет і його дзеркальне зображення;
- В. Явище зміни величини оптичного обертання розчинів оптично активних сполук унаслідок їх епімеризації. Характерна для моносахаридів, відновлюючих олігосахаридів, лактонів тощо;
- Г. Ізомерія, пов'язана з існуванням сполук, молекули яких мають однакові бруто-формули, але різні структурні формули, тобто різний порядок сполучення атомів;
- Д. Ізомерія, пов'язана з існуванням сполук, у яких однакові замісники при асиметричних центрах, зв'язаних одинарним зв'язком, знаходяться по один або різні боки осі, що проходить крізь центри цих атомів Карбону.

\*38\*

Хінін і хінідин є оптичними антиподами (енантіомерами). Вкажіть загальні властивості цих алкалоїдів:

- А. фізичні властивості, фізіологічна активність;
- Б. хімічні властивості по відношенню до ахіральних об'єктів та однаковий за значенням, але протилежний за знаком кут обертання;
- В. хімічні властивості по відношенню до ахіральних об'єктів, фізіологічна активність;
- Г. фізичні, хімічні властивості по відношенню до хіральних сполук;
- Д. однаковий за величиною та знаком кут обертання площини поляризації поляризованого світла.

\*39\*

Вкажіть метод і реактив, які рекомендує МФ для визначення сторонніх алкалоїдів хінної кори в субстанціях солей хініну:

- А. метод тонкошарової хроматографії, реактив-проявник - пари йоду;
- Б. метод тонкошарової хроматографії, реактив-проявник - розчин натрій нітропрусиду в лужному середовищі;
- В. метод тонкошарової хроматографії, реактив-проявник - розчин калій йодплатинату;
- Г. метод тонкошарової хроматографії, проявник - УФ-світло;
- Д. метод тонкошарової хроматографії, реактив-проявник - розчин калій йодбісмутату.

\*40\*

Вкажіть назву методу і принцип, на якому ґрунтується визначення граничного вмісту супутніх алкалоїдів хінної кори в субстанціях солей хініну згідно з ГФ Х:

- А. талейохінна проба, характерна лише для тих алкалоїдів хінної кори, які мають метоксильну групу в б-положенні хіноліну;
- Б. проба Кермер-Веллера, базується на різній розчинності солей та основ сторонніх алкалоїдів у порівнянні з солями та основою хініну;
- В. еритрохінна проба, характерна лише для тих алкалоїдів хінної кори, які мають метоксильну групу в б-положенні хіноліну;
- Г. бромометричний метод, базується на можливості бромовання лише тих алкалоїдів хінної кори, які мають в хіноклідиновому фрагменті вінільний, а не етильний радикал;
- Д. гравіметричний метод, базується на осаджуванні лугами основи хініну та інших алкалоїдів хінної кори з розчинів їх солей.

\*41\*

Вкажіть назву методу і принцип, на якому базується визначення граничного вмісту дигідрохініну в субстанціях солей хініну згідно з МФ:

- А. талейохінна проба, характерна лише для тих алкалоїдів хінної кори, які мають метоксильну групу в б-положенні хіноліну;
- Б. проба Кермер-Веллера, базується на різній розчинності солей та основ сторонніх алкалоїдів у порівнянні з солями та основою хініну;

- В. еритрохінна проба, характерна лише для тих алкалоїдів хінної кори, які мають метоксильну групу в 6-положенні хіноліну;
- Г. броматометричний метод, базується на можливості бромовання лише тих алкалоїдів хінної кори, які мають в хінуклідиновому фрагменті вінільний, а не етильний радикал;
- Д. реакція Віталі-Морена.

\*42\*

Вкажіть причину, через яку не можна стерилізувати розчини оксигенових солей хініну:

- А. утворення хінотоксину внаслідок ізомеризації;
- Б. утворення цинхонану;
- В. утворення осаду основи хініну;
- Г. утворення хінінової кислоти;
- Д. утворення хінідину внаслідок ізомеризації.

\*43\*

За якою формулою можна розрахувати питоме обертання розчину солі хініну, вимірявши кут обертання розчину на поляриметрі?

- А.  $C = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}$ ;      Б.  $[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho}$ ;      В.  $[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C}$ ;
- Г.  $C = \frac{n - n_0}{F}$ ;      Д.  $A_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{A}{C \cdot l}$ .

\*44\*

Вкажіть формулу розрахунку відсоткового вмісту визначеної гравіметричним методом речовини в перерахунку на суху речовину:

- А.  $C\% = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}$ ;      Б.  $C\% = \frac{m_{\text{сп.ф.}} \cdot F \cdot 100}{m_{\text{субст.}}}$ ;      В.  $C\% = \frac{V \cdot T_{T/6} \cdot Kn \cdot 100}{a}$ ;
- Г.  $C\% = \frac{n - (n_0 + C_1 \cdot F_1) \cdot 100}{F \cdot (100 - \% \text{ вл.})}$ ;      Д.  $C = \frac{A \cdot C_0}{A_0}$ .

\*45\*

Доповніть фразу: «Гравіметричний коефіцієнт (або фактор) визначають як ...»:

- А. відношення швидкості розповсюдження світла в повітрі до швидкості розповсюдження світла в досліджуваній речовині;
- Б. оптичну густину розчину, що містить 1 г речовини в 100 мл розчину за товщини шару розчину 1 см;
- В. величину приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1 %;
- Г. відношення молекулярної маси визначеної речовини до молекулярної маси гравіметричної форми;
- Д. відношення молекулярної маси гравіметричної форми до молекулярної маси визначеної речовини.

\*46\*

Для кожної з наведених субстанцій складіть тріаду: «назва субстанції - формула - фактор еквівалентності» для алкаліметричного визначення субстанції в спирто-хлороформному середовищі:

Назва субстанції	Формула	Фактор еквівалентності
А.) Хініну гідрохлорид	а) $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$	1.) $\frac{1}{2}$
Б.) Хініну дигідрохлорид	б) $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$	2.) $\frac{1}{4}$
В.) Хініну сульфат	в) $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 7H_2O$	3.) 1
Г.) Хініну бісульфат	г) $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$	

\*47\*

Серед наведених реакцій виберіть ті, які рекомендує проводити ГФ Х для ідентифікації солей хініну:

- А. талейохінна проба і реакція флуоресценції;
- Б. утворення герепатиту і реакція флуоресценції;
- В. мурексидна проба і визначення питомого обертання;
- Г. утворення герепатиту і реакція з пікриновою кислотою;
- Д. еритрохінна проба і реакція флуоресценції.

\*48\*

Вкажіть, який метод кількісного визначення рекомендує ГФ Х для визначення діючої речовини в лікарських препаратах солей хініну:

- А. кислотно-основне титрування в двофазному середовищі;
- Б. спектрофотометрія;
- В. гравіметрія;
- Г. кислотно-основне титрування в неводному середовищі;
- Д. флуориметрія.

\*49\*

Вкажіть, який метод кількісного визначення рекомендує Британська Фармакопея (BP, 2009) для визначення діючої речовини в лікарських препаратах солей хініну:

- А. кислотно-основне титрування в двофазному середовищі;
- Б. спектрофотометрія;
- В. гравіметрія;
- Г. кислотно-основне титрування в неводному середовищі;
- Д. флуориметрія.

\*50\*

Вкажіть, який метод кількісного визначення рекомендує Фармакопея США (USP, 2007) для визначення діючої речовини в лікарських препаратах солей хініну:

- А. кислотно-основне титрування в двофазному середовищі;
- Б. спектрофотометрія в УФ-області;

- В. гравіметрія;
- Г. кислотно-основне титрування в неводному середовищі;
- Д. флуориметрія.

\*51\*

Вкажіть основну причину, через яку не рекомендується проводити ін'єкції хініну дітям:

- А. є можливість утворення некрозів;
- Б. часті випадки алергічних реакцій;
- В. часті випадки ідіосинкразії;
- Г. порушується функція кровотворних органів;
- Д. часті випадки диспепсичних явищ.

\*52\*

Відомо, що хінін характеризується значною токсичністю. Вкажіть симптоми передозування хініну («синдром отруєння хініном»):

- А. нудота, блювота, діарея, зниження гостроти слуху і зору, шум у вухах, головний біль, алергічні реакції;
- Б. «гангліонарна отрута», відбувається пригніблення і параліч нервової системи, зупинка дихання з подальшим припиненням серцевої діяльності;
- В. спочатку збудження, а потім параліч центральної нервової системи;
- Г. алергічні реакції, метгемоглобінемія, анемії;
- Д. диспепсичні явища, метгемоглобінемія.

\*53\*

Серед наведених фрагментів структури хініну наявність лише одного не пов'язана з його протималярійною активністю. Вкажіть цей фрагмент:

- А. метоксильна група в С<sub>6</sub> хінолінового кільця;
- Б. хінолінова система;
- В. вторинний спиртовий гідроксил;
- Г. вінільна група;
- Д. хінуклідинова система.

\*54\*

Вкажіть механізм дії хініну на клітини малярійного плазмодія:

- А. порушення метаболізму фолієвої кислоти плазмодіїв;
- Б. порушення синтезу нуклеїнових кислот в клітинах плазмодія;
- В. пошкодження вільними радикалами клітинних мембран і внутрішньоклітинних білків плазмодія;
- Г. порушення проникності мембрани цитоплазми;
- Д. порушення внутрішньоклітинного синтезу білка.

\*55\*

Вкажіть характер дії на малярійний плазмодій препаратів хініну:

- А. гемошизонтоцидна дія;
- Б. гістошизонтоцидна дія;
- В. гаметоцидна дія;
- Г. гіпнозоїтоцидна дія;
- Д. діє на всі форми плазмодія.

\*56\*

Яка тварина є біологічним вектором для хвороби малярія:

- А. щури;
- Б. анофелеси;
- В. мухи;
- Г. миші;
- Д. кліщі.

\*57\*

Вкажіть алкалоїд, який вагомо перевищує за антималярійною активністю хінін, але не знайшов практичного застосування в медицині через високу токсичність та низький терапевтичний індекс:

- А. хінідин;
- Б. фебрифугін;
- В. цинхонін;
- Г. цинхонідин;
- Д. купреїн.

\*58\*

Дайте визначення поняття «терапевтичний індекс»:

- А. показник широти терапевтичної дії лікарських речовин, що є відношенням середньої смертельної дози до середньої ефективної дози речовини;
- Б. доза препарату на курс лікування;
- В. дози, в яких препарати мають необхідну фармакотерапевтичну дію;
- Г. кількість речовини, яка викликає певний ефект у 50 % стандартної групи піддослідних тварин впродовж певного терміну спостереження;
- Д. доза, в якій препарат проявляє терапевтичну дію, не викликаючи побічних реакцій.

\*59\*

Вкажіть, який синтетичний аналог хініну перевищує всі інші протималярійні препарати за гематошизотропною дією:

- А. хінгамін (хлорохін);
- Б. хлоридин (піриметамін);
- В. мефлохін;
- Г. примахін;
- Д. бігумаль (прогуанілу гідрохлорид).

\*60\*

Вкажіть, до якої групи за хімічною будовою відносять синтетичний аналог хініну хінгамін:

- А. похідні бігуаніду;
- Б. терпенлактони;
- В. похідні 4-амінохіноліну;
- Г. похідні 8-амінохіноліну;
- Д. фенантренметаноли.

\*61\*

Продовжіть фразу: «протималярійні препарати, що діють на еритроцитарні шизонти, називаються...»:

- А. гематошизотропними;
- Б. гістошизотропними;
- В. гаметотропними;
- Г. гіпнозоїтотропними;
- Д. гамонтотропними.

\*62\*

Продовжіть фразу: «протималярійні препарати, що діють на тканинні шизонти, називають...»:

- А. гематошизотропними;
- Б. гістошизотропними;
- В. гаметотропними;
- Г. гіпнозоїтотропними;
- Д. гамонтотропними.

\*63\*

Вкажіть вид дії на малярійний плазмодій одного з найбільш ефективних протималярійних препаратів - хлорохіну:

- А. викликає загибель тканинних шизонтів - гістошизонтоцидна дія;
- Б. викликає загибель статевих еритроцитарних стадій плазмодія - гаметоцидна дія;
- В. викликає загибель еритроцитарних шизонтів - гемошизонтоцидна дія;
- Г. викликає загибель гіпнозоїтів в печінці - гіпнозоїтоцидна дія;
- Д. викликає загибель статевих еритроцитарних стадій плазмодія - гамонтоцидна дія.

\*64\*

Вкажіть препарат, аналогічний хлорохіну за хімічними властивостями і впливом на малярійний плазмодій, але з меншим спектром побічних ефектів а, отже, кращою переносимістю пацієнтами:

- А. примахін;
- Б. хініну дигідрохлорид;
- В. гідроксихлорохіну сульфат;
- Г. бігумаль;
- Д. метакельфін.

\*65\*

Із наведених препаратів виберіть комбінований протималярійний препарат:

- А. примахін;
- Б. хініну дигідрохлорид;
- В. гідроксихлорохіну сульфат;
- Г. коартем (ріамет);
- Д. бігумаль.

\*66\*

Діючими речовинами комбінованого препарату «метакельфін» є:

- А. хлоридин/сульфаметопіразин (сульфален);
- Б. примахін/сульфаніламідний препарат;



- В. хіноцид/антибіотик тетрациклінового ряду;
- Г. хлоридин/антибіотик тетрациклінового ряду;
- Д. прогуанілу гідрохлорид/хлоридин.

\*67\*

Вкажіть сполуку, що є основою структури хлоридину:

- А. 4-амінохінолін;
- Б. діамінопіримідин;
- В. 8-амінохінолін;
- Г. фенантренметанол;
- Д. терпенлактон.

\*68\*

Вкажіть основний синонім хлоридину:

- А. хінгамін;
- Б. хлорохін;
- В. фансидар;
- Г. метакельфін;
- Д. піриметамін.

\*69\*

Вкажіть два основні етапи життєвого циклу збудника малярії:

- А. спорогонія та шизогонія;
- Б. еритроцитарна та прееритроцитарна шизогонія;
- В. шизогонія та меруляція;
- Г. еритроцитарна і тканинна шизогонія;
- Д. еритроцитарна та екзоеритроцитарна шизогонія.

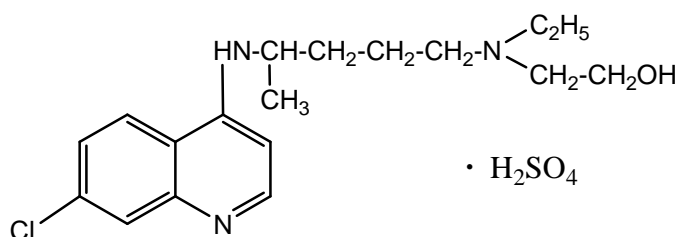
\*70\*

Вкажіть, який метод кількісного визначення синтетичних субстанцій з протималярійною дією: хлорохіну фосфату, хлорохіну сульфату, піриметаміну та прогуанілу гідрохлориду, ґрунтується на їхніх основних властивостях та пропонується МФ:

- А. ацидиметрія в неводному середовищі;
- Б. алкаліметрія;
- В. гравіметрія;
- Г. спектрофотометрія;
- Д. ВЕРХ.

\*71\*

Якими реакціями, що базуються на функціональному аналізі, можна ідентифікувати гідроксихлорохіну сульфат (плаквеніл):



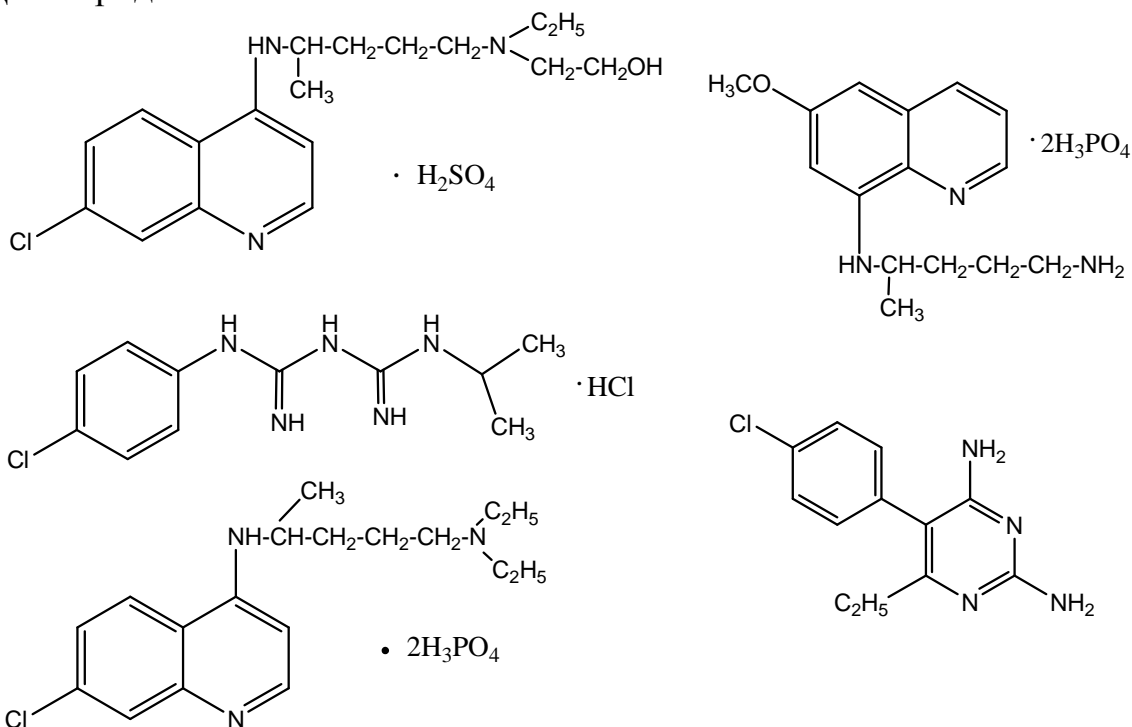
- А. з магnezіальною сумішшю і реакція з розчином аргентум нітрату;
- Б. з розчином калій дихромату і реакція з бромною водою;

- В. з розчином ферум(III) хлориду і гідроксамова проба;
- Г. з пікриною кислотою і гідроксамова проба;
- Д. з розчином купрум(II) сульфату і мурексидна проба.

\*72\*

Вкажіть субстанцію, кількісне визначення якої методом неводного титрування (середовище льодяна оцтова кислота) обов'язково необхідно проводити в присутності гідраргірум(II) ацетату:

- А. гідроксихлорохіну сульфат;
- Б. бігумаль;
- В. хлорохіну фосфат;
- Г. примахін;
- Д. хлоридин.



\*73\*

Вкажіть сполуку, що є вихідною в синтезі субстанцій примахіну, хіноциду, плазмоциду - похідних 8-амінохіноліну:

- А. *p*-метоксіанілін;
- Б. *p*-хлортолуен;
- В. нітробензен;
- Г. *o*-метоксібензальдегід;
- Д. тринітрофенол.

\*74\*

Серед наведених реактивів знайдіть реактив, яким не можна ідентифікувати фосфат-іони в складі примахіну дифосфату:

- А. амоній нітрат та розчин амоній молібдату;
- Б. розчин аргентум нітрату;
- В. магnezіальна суміш;
- Г. молібденованадієвий реактив;
- Д. розчин пікринової кислоти.

\*75\*

Вкажіть субстанцію, яку кількісно можна визначити методом аргентометрії:

- А. гідроксихлорохіну сульфат;
- Б. хіноцид;
- В. хлорохіну фосфат;
- Г. примахін;
- Д. хлоридин.

\*76\*

Вкажіть препарат, який після мінералізації можна ідентифікувати реакцією з розчином натрій алізаринсульфонат/цирконій нітратом:

- А. гідроксихлорохіну сульфат;
- Б. мефлохіну гідрохлорид;
- В. хлорохіну фосфат;
- Г. примахін;
- Д. хлоридин.

\*77\*

Вкажіть торгову назву комбінованого препарату артеметер/люмефантрин:

- А. маларон;
- Б. коартем (ріамет);
- В. прогуаніл;
- Г. саварин;
- Д. ларіам.

\*78\*

Вкажіть торгову назву комбінованого препарату атовахон/прогуаніл:

- А. маларон;
- Б. коартем (ріамет);
- В. прогуаніл;
- Г. саварин;
- Д. ларіам.

\*79\*

Вкажіть комерційну назву комбінованого препарату хлорохін/прогуаніл:

- А. маларон;
- Б. коартем (ріамет);
- В. прогуаніл;
- Г. саварин;
- Д. ларіам.

\*80\*

Вкажіть комерційну назву препарату мефлохін:

- А. маларон;
- Б. коартем (ріамет);
- В. прогуаніл;
- Г. саварин;
- Д. ларіам.

\*81\*

Найефективніший сучасний препарат проти малярії артемізинін було відкрито у 1972 р. За це видатне відкриття його автора нагороджено премією Ласкера у 2011 р. Назвіть прізвище автора відкриття:

- А. Марі Ласкер;
- Б. Вудворд;
- В. Ту Юю;
- Г. Деринг;
- Д. В. Кенігс.

\*82\*

Назвіть лікарську речовину, що є однією з діючих речовин комбінованого препарату «коартем», та ЛРС, з якої її одержують:

- А. артемізинін - *Herba Artemisiae annuae*;
- Б. фебрифугін - *Herba Dichroae febrifugae*;
- В. хінін - *Cortex Cinchonae*;
- Г. артеметер - *Herba Artemisiae annuae*;
- Д. артенімомол - *Folia Artemisiae annuae*.

\*83\*

Вкажіть, який метод кількісного визначення рекомендує Міжнародна Фармакопея для субстанції амодіахіну гідрохлориду:

- А. кислотно-основне титрування в двофазному середовищі;
- Б. спектрофотометрія;
- В. гравіметрія;
- Г. кислотно-основне титрування в неводному середовищі;
- Д. флуориметрія.

\*84\*

Вкажіть, який метод кількісного визначення рекомендує Міжнародна Фармакопея для субстанції амодіахіну:

- А. кислотно-основне титрування в двофазному середовищі;
- Б. УФ-спектрофотометрія;
- В. гравіметрія;
- Г. кислотно-основне титрування в неводному середовищі;
- Д. флуориметрія.

\*85\*

Який з наведених препаратів не можна застосовувати для профілактики малярії у дітей віком до 8 років через серйозний побічний ефект: уповільнення подовжнього зростання кісток та пошкодження зубної емалі:

- А. маларон;
- Б. доксицилін;
- В. мефлохін;
- Г. саварин;
- Д. ларіам.

\*86\*

Вкажіть, який фізичний метод кількісного визначення рекомендує ДФУ для субстанції доксицикліну хіклату:

- А. кислотно-основне титрування в двофазному середовищі;

- Б. УФ-спектрофотометрія;
- В. біологічний метод;
- Г. метод рідинної хроматографії;
- Д. фотоколориметрія після утворення азобарвника.

\*87\*

При ідентифікації яких субстанцій необхідно проводити реакції на флуорид-йони (після їх попередньої мінералізації):

- А. мефлохіну гідрохлорид і галофантрину гідрохлорид;
- Б. доксицикліну хіклат і мефлохіну гідрохлорид;
- В. артемізинін та артеметер;
- Г. артеметер та артесунат;
- Д. люмефантрин та артемізинін.

\*88\*

Вкажіть спільну для артемізиніну та його похідних артенімолу та артесунату хімічну реакцію ідентифікації цих субстанцій:

- А. гідроксамова проба;
- Б. ІЧ-спектроскопія;
- В. талейохінна проба;
- Г. УФ-спектроскопія;
- Д. мурексидна проба.

\*89\*

Через наявність в будові люмефантрину третинного аліфатичного Нітрогену, він здатен реагувати:

- А. з розчином аргентум нітрату;
- Б. з гідроксиламіну гідрохлоридом та ферум (III) хлоридом;
- В. з ферум (III) хлоридом;
- Г. з загальноалкалоїдними реактивами;
- Д. з бромною водою та розчином амоніаку.

\*90\*

Які протималярійні препарати, що є основою сучасної терапії малярії, не застосовують для її профілактики:

- А. артемізинін та його похідні;
- Б. мефлохін і люмефантрин;
- В. тетрациклінові антибіотики;
- Г. солі хініну;
- Д. хлорохін і мефлохін.

## Коди правильних відповідей до тестових завдань

1. Г	31. В	61. А
2. В	32. А	62. Б
3. Г	33. Б	63. В
4. В	34. А	64. В
5. Г	35. В	65. Г
6. В	36. Д	66. А
7. 2Б, 3Г, 5Д	37. А	67. Б
8. Д	38. Б	68. Д
9. В	39. В	69. А
10. В	40. Б	70. А
11. Г	41. Г	71. Б
12. А	42. А	72. Б
13. В	43. В	73. А
14. Д	44. Б	74. Д
15. Д	45. Г	75. Б
16. Д	46. Аа3, Бб1, Вг3, Гв1	76. Б
17. Г	47. А	77. Б
18. Д	48. А	78. А
19. В	49. Г	79. Г
20. В	50. Б	80. Д
21. Б	51. А	81. В
22. В	52. А	82. А
23. В	53. В	83. В
24. Г	54. Б	84. Б
25. Б	55. А	85. Б
26. А	56. Б	86. Г
27. Д	57. Б	87. А
28. Б	58. А	88. А
29. А	59. А	89. Г
30. Г	60. В	90. А

**Показчик міжнародних непатентованих назв (МНН) та латинських назв лікарських субстанцій**

Назва лікарської субстанції	стор.
Amodiaquinum	98
Amodiaquini hydrochloridum	101
Artemetherum	131
Artemisininum	126
Artemotilum (Arteether)	134
Artenimolum (Dihydroartemisinin)	129
Artesunatum	136
Atovaquonum	146
Bigumalum (Proguanili hydrochloridum)	68
Chingaminum (Chloroquini phosphas, Avloclor, Delagil)	83
Chinini (Quinini) — bisulfas — dihydrochloridum — hydrochloridum — sulfas	52
Chinocidum	109
Chloroquinum	80
Chloroquini sulfas	87
Chloroquini phosphas (Chingaminum, Avloclor, Delagil)	83
Doxycyclini hyclas	150
Halofantrini hydrochloridum	142
Hydroxychloroquini sulfas	95
Lumefantrinum	139
Mefloquini hydrochloridum	119
Plasmocidum	115
Primaquini diphosphas	104
Proguanili hydrochloridum (Bigumalum)	68
Pyrimethaminum	74

**Показчик міжнародних непатентованих назв (МНН) та основних синонімів лікарських субстанцій на українській мові**

Назва лікарської субстанції	стор.
Амодіахін (Флавохін)	98
Артемедер	131
Артемізинін	126
Артемотил (Артеетер)	134
Артенімол (Дигідроартемізинін)	129
Артесунат	136
Атовахон (Атовакон)	146
Бігумаль (Прогуанілу гідрохлорид, Палюдрин)	68
Галофантрину гідрохлорид (Галфан, Халфан)	142
Гідроксихлорохіну сульфат (Плаквеніл)	95
Дигідроартемізинін (Артенімол)	129
Доксицикліну хіклат	150
Люмефантрин (Бенфлуметол)	139
Мефлохіну гідрохлорид (Елоквін, Ларіам, Лартам)	119
Піриметамін (Хлоридин)	74
Плазмоцид	115
Примахін (Авлон, Примахіну дифосфат)	104
Прогуанілу гідрохлорид (Бігумаль, Палюдрин)	68
Хінгамін (Хлорохіну фосфат)	83
Хініну — бісульфат — гідрохлорид — дигідрохлорид — сульфат	52
Хіноцид	109
Хлоридин (Піриметамін)	74
Хлорохін	80
Хлорохіну сульфат	87
Хлорохіну фосфат (Хінгамін, Авлоклор, Делагіл)	83



## Показчик комбінованих протималарійних препаратів

Назва препарату	стор.
<b>Коарсукам</b> (артесунат/амодіахін) Coarsucam (Artesunate/Amodiaquine)	165
<b>Коартем, Ріамет, Коларт</b> (артеметер/люмефантрин) Coartem, Riamet, Colart (Artemether/Lumefantrine)	159
<b>Маларон</b> (атовахон/прогуанілу гідрохлорид) Malarone (Atovaquone/Proguanil, Atovaquone/Proguanil hydrochloride)	163
<b>Метакельфін</b> - (піриметамін (хлоридин)/сульфаметопіразин (сульфален)) Metakelfin - (Sulfalene/Pyrimethamine, Sulfametopyrazine/Pyrimethamine)	162
<b>Палюдрин/Авлоклор</b> (прогуанілу гідрохлорид/хлорохіну фосфат) Paludrine/Avloclor (Proguanil hydrochloride/Chloroquine phosphate)	165
<b>Саварин</b> - (хлорохін/прогуаніл, хлорохіну фосфат/прогуанілу гідрохлорид) Savarine (Chloroquine/Proguanil)	164
<b>Фансидар</b> (піриметамін (хлоридин)/сульфадоксин) Fansidar (Sulfadoxine/Pyrimethamine)	161

## ЛІТЕРАТУРА

1. The Fourth Edition of *The International Pharmacopoeia* comprising Volumes 1 and 2, published in 2006; the First Supplement, published in 2008; the Second Supplement, published in 2011
2. Международная Фармакопея, 3-е изд. – Женева, 1981 - т. 1 – Общие методы анализа. М.: Медицина. – по поручению МЗ СССР, которому ВОЗ вверила выпуск данного издания на русск. языке. – 243 с.
3. Международная Фармакопея, 3-е изд. – Женева, 1983 - т. 2 – Спецификации для контроля качества препаратов. М.: Медицина. – по поручению МЗ СССР, которому ВОЗ вверила выпуск данного издания на русск. языке. – 364 с.
4. Международная Фармакопея, 3-е изд. – Женева, 1990 - т. 3 – Спецификации для контроля качества препаратов. М.: Медицина. – по поручению МЗ СССР, которому ВОЗ вверила выпуск данного издания на русск. языке. – 435 с.
5. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. - 556 с.
6. Державна Фармакопея України /ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. – 520 с.
7. Державна Фармакопея України /ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. – Доповнення 2. - Х.: ДП "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.
8. Державна Фармакопея України /ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 1-е вид. – Доповнення 3. - Х.: ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2009. – 280 с.
9. Державна Фармакопея України /ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 1-е вид. - Доповнення 4. - Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. - 540 с.
10. Государственная Фармакопея СССР. 10-е изд. - М.: Медицина, 1968.-1080 с.
11. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1987. – 336 с.
12. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. – 400 с.
13. The European Pharmacopoeia of the 7th edition
14. The British Pharmacopoeia, 2009
15. The British Pharmacopoeia, 2012
16. The United States Pharmacopoeia 30 - National Formulary 25 (USP 30-NF 25), 2007
17. The United States Pharmacopoeia 35 - National Formulary 30 (USP 35-NF 30), 2012

18. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия: Учеб. пособ. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.
19. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. - М.: Медицина, 1976.
20. Архипова А.В., Коваленко Л.И., Кочерова А.Н. и др. Руководство к практическим занятиям по фармацевтической химии / Под ред. Сенова П.Л. – М.: Медицина, 1978. – 360 с.
21. Безуглый П.А., Болотов В.В., Гриценко И.С. и др. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие. - Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.
22. Безуглый П.О. Фармацевтична хімія: Навч. посібник. – 2-е вид., перероблене і доповнене. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 552 с.
23. Безуглый П.О. Фармацевтичний аналіз. – Х.: Вид-во НФаУ, Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
24. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч: Учебн. пособие – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 624 с.
25. Бондарець О.В., Терещенко Л.Я., Гордієнко О.В., Дубічинський В.В., Некрасов О. П., Павлова Г. Д. Хімічне термінознавство: Навч. посіб. для студ. вищих навч. закладів. -Х.: НТУ «ХП». - 2006. - с. 220.
26. Бушкова М.Н. и др. Анализ лекарств в условиях аптеки. К.: Здоров'я. – 1975.
27. Воробьев А.А., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбакова А.М. Микробиология: Учебник для студ. фарм. ин-тов. – М.: Медицина, 1994. – 288 с.
28. Гордієнко О.В., Корнілов М.Ю., Толмачова В.С., Ковтун О.М. Проблеми номенклатури органічних сполук//Вісник КНУ «Хімія», 2003. - Вип. 39-40. - с. 97-100.
29. Гордієнко О.В., Толмачова В.С., Ковтун О.М., Корнілов М.Ю. Про впровадження сучасної хімічної термінології та номенклатури органічних сполук //Біологія і хімія в школі, 2005. – № 4. – с. 29-40.
30. Граник В.Г. Основы медицинской химии. - М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
31. Гродзінський А.М. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.: іл.
32. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
33. Казицина Л.А., Куплетская Н.Е. Применение УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии в органической химии. — М.: Мир, 1970
34. Ковалев В.Н., Кисличенко В.С., Журавлев И.А. и др. Фармакогнозия: Учеб. пособ. для студ. высш. учеб. завед. – Х.: Изд-во НФаУ, 2007. – 272с.
35. Коваленко С.І., Васюк С.О., Портна О.О. Комплексиметрія у фармацевтичному аналізі: Навч. посібник для студ. вищ. мед. закл. IV рівня акредитації. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. - 184 с.
36. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. та фармац. ф-тів

- вищих мед. навч. закл. III-IV рівнів акред. (2-е вид.). – Х.: Вид-во НФаУ, МТК-книга, 2004. – 704 с.
37. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. – Х.: Вид-во «Прапор», 2000. – 704 с.
  38. Компендиум 2006 - Лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2006. – 2700 с.
  39. Корнілов М.Ю., Білодід О.І., Голуб О.А. Термінологічний посібник з хімії. Для викладачів і вчителів хімії та учнів середніх навчальних закладів. – К.: ІЗМН, 1996. – с. 254.
  40. Корнілов М.Ю., Білодід О.І., Кисельова С.І., Давидова Н.О. Англо-російсько-український словник з хімії. У 2-х книгах. -К: Либідь, 1994. - кн. 1. - 326 с., кн. 2. - 288 с.
  41. Корнілов М. Ю., Білодід О. І., Перебийніс В. І. Four-language Dictionary in Chemistry and Physics (English, German, Ukrainian, Russian), INTAS 0263-95.
  42. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – К.: Вища шк., - 1989. - 447 с.
  43. Кузьменко С.Н. О руководстве «Всеобщая химия для учащихся и учащихся» Ф.И. Гизе // Материалы по истории отечественной химии. Сборник докладов на II Всесоюзном совещании по истории отечественной химии (21–26 апреля 1951 г.). – М.: АН СССР, 1953. – С. 303–315.
  44. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках. - М.: Медицина, 1989. – 288 с.
  45. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. - М.: Мир, 1997. - 424 с.
  46. Ладыгина Е.Я., Сафронович Л.Н., Отряшенкова В.Э. и др. Химический анализ лекарственных растений: Учеб. пособ. для фармац. вузов / Под ред. Гриневич Н.И., Сафронович Л.Н. - М.: Высшая школа, 1983. – 176 с.
  47. Линг Луис Дж., Кларк Ричард Ф. и др. Секреты токсикологии / Пер. с англ. – М.-СПб.: Изд-во «БИНОМ» - Изд-во «Диалект», 2006. – 376 с.
  48. Максютин Н.П., Каган Ф.Е. и др. Методы анализа лекарств. - К.: Здоров'я, 1984. - 224 с.
  49. Максютин Н.П. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. – К.: Здоров'я, 1976.
  50. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд. перераб., испр. и доп. - М.: РИА «Новая Волна», 2010. - 1216 с.
  51. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд. перераб., испр. и доп. - М.: РИА «Новая Волна», 2008. - 1206 с.
  52. Машковский М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей). - 6-е изд. перераб. и доп.: в 2-х ч. - М.: Медицина, 1967. - Ч. 1. - 706 с., Ч. 2. - 462 с.
  53. Мелентьева Г.А., Антонова Л.А. Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1985. – 480 с.

54. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам: В 4-х частях. - Рязань, 1981. - 171 с.
55. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия в 2-х томах. - Изд. 2-е перераб. и допол. - М.: Медицина, 1976. – 824 с.
56. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. – Фармакогнозия: Учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 656 с. (Учеб. лит. для студентов фарм. вузов)
57. Муравьева Д.А. Фармакогнозия: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 560 с.
58. Опейда Й., Швайка О. Деякі проблеми сучасного розвитку української хімічної термінології//Ukrainica Bioorganica Acta. – 2007. - 2 - p. 62-69.
59. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия: Учебник для студентов хим. специальностей высш. уч. завед. – Харьков: Фолио, 2005. – 461 с.
60. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О., Дерюгіна Л.І., Дочинець Д.І. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навч. посібник. - Запоріжжя, 2006. - 215 с.
61. Позднеев О.К. Медицинская микробиология: Учебник для ВУЗов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 765 с.
62. Російсько-український словник наукової термінології. Біологія, хімія, медицина. - К.: Наук. думка. – 1996 - с. 660.
63. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты: Справочник. - М.: Медицина, 1971. - 328 с.
64. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Под ред. Арзамасцева А.П. - М.: Медицина, 1987. – 303 с.
65. Саксонов П.П. История внедрения алкалоида хинина в России // Очерки по истории паразитологии. - М.: Медгиз, 1953. – С. 50–87.
66. Саксонов П.П. К истории открытия алкалоида хинина // Природа, – 1950. №10. – С. 72.
67. Сенов П.Л. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. – М.: Медицина, 1978. – 360 с.
68. Сернокислый хинин, рассматриваемый как лечебное средство // Военно-медицинский журнал, – 1829. – Часть XIII, №1. – С. 64-72.
69. Скопенко В.В., Голуб О.А. Про сучасну хімічну термінологію та номенклатуру з неорганічної хімії // Укр. хім. журнал. - 1993. - т. 59, № 1. - с. 100-109.
70. Скопенко В.В., Корнілов М.Ю., Слободяник М.С., Голуб О.А. Періодична система хімічних елементів. – К.: Либідь. – 1997. – с. 4.
71. Слободяник М.С., Голуб О.А., Попель П.П., Ісаєв С.Д., Корнілов М.Ю. Сучасна хімічна термінологія та номенклатура неорганічної хімії // Поняття і терміни сучасної хімії: матеріали конференції. – Черкаси: ЧНУ. - 2004. - с. 3-7.
72. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрік І.В. Основы органической химии лекарственных веществ. – М.: Химия, 2001. – 192 с.

73. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків: Підручник для фарм. вузів і факультетів. – Х.: РВП «Оригінал», 1995. – 600 с.
74. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія. – Підручник. – 2-е видання, перероблене і доповнене. – К.: Вища шк., 1973. – 496 с.
75. Фердинанда Гизе Всеобщая химия для учащих и учащихся, с немецкой рукописи переведенная Василием Комлишинским, магистром и лектором (в последних томах – доктором и адъюнктом) физики при Императорском Харьковском университете. – т. I–V. – Харьков, 1813 – 1817.
76. Физико-математический факультет Харьковского университета за первые сто лет его существования (1805–1905). Репр. изд. – Харьков: Сага, 2008.
77. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. – 9-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 с.
78. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підруч. для студ. вищ. навч. закл. / За заг. ред. В.П. Черних. – 2-ге вид., випр. і доп. – Х: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2008. – 752 с.: іл.
79. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина, 1975. – 376 с.
80. Яковлев В.П. и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия. – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.
81. Guidelines for the treatment of malaria, - 2nd edition. -World Health Organization, 2010 (1.Malaria – drug therapy. 2.Malaria – diagnosis. 3.Antimalarials – administration and dosage. 4. Drug therapy, Combination. 5.Guidelines).
82. A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds. Recommendations 1993. Prepared for publication by R. Panico, W.H. Powell and J.-C. Richer (Senior Ed.). – Oxford.: Blackwell Science. - 1993. - p. 190.
83. Lutz RE, Patel AR, Ohnmacht CJ. Antimalarials. 7. Bis(trifluoromethyl)- $\alpha$ -(2-piperidyl)-4-quinolinemethanols. *J. Med. Chem.* 1971; 14:926-928.
84. Braun A, Broger EA, Hofheinz W., Meili A. Asymmetric hydrogenation. 1993. EP 0553778 B1.
85. Xie ZX, Zhang LZ, Ren XJ, Tang SY, Li Y. Asymmetric synthesis of (+)-(11R, 12S)-mefloquine hydrochloride. *Chin. J. Chem.* 2008; 26:1272-1276.
86. CDC Travelers' Health website (CDC, Centers for Disease Control and Prevention, США) [www.cdc.gov/travel](http://www.cdc.gov/travel) (дата звернення: 18.06.2012)
87. European Journal of Medicinal Chemistry 45 (2010) 3245-3264 <http://www.journals.elsevier.com/european-journal-of-medicinal-chemistry#>. Article: Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. Kirandeep Kaur, Meenakshi Jain, Ravi P. Reddy, Rahul Jain, Department of Medicinal Chemistry, National Institute of Pharmaceutical Education and Research, Sector 67, S.A.S. Nagar, Punjab 160 062, India
88. Malaria Information and Prophylaxis, by Country (Centers for Disease Control and Prevention), (дата звернення: 15.06.2012) [http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country\\_table/a.html](http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html)

89. Fight the Bite for Protection from Malaria Guidelines for DEET Insect Repellent Use (Centers for Disease Control and Prevention) <http://www.cdc.gov/malaria/toolkit/DEET.pdf> (дата звернення: 18.06.2012)
90. Электронный журнал. – ст. What is Malaria? (History, Aetiology, Pathophysiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment) <http://www.malariasite.com/malaria/WhatIsMalaria.htm> (дата звернення: 20.07.2012)
91. Medical information about the prevention, treatment and management of more than 500 diseases and conditions <http://www.netdoctor.co.uk> (дата звернення: 05.06.2012)
92. Deciphering the Resistance-Counteracting Functions of Ferroquine in *P. falciparum* - Infected Erythrocytes; *ACS Med. Chem. Lett.*, 2012, 3 (6), pp 480–483; Publication Date (Web): April 13, 2012 (Letter) <http://pubs.acs.org> (дата звернення: 03.05.2012)
93. [http://medlit-post.ru/zabolevaniya\\_glaznogo\\_dna\\_kanski\\_dzhek\\_dzh](http://medlit-post.ru/zabolevaniya_glaznogo_dna_kanski_dzhek_dzh)  
Кански Дж., Милевски С., Дамато Б., Тэннер В. Заболевания глазного дна: пер. с англ.; под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Аветисова С.Э. - 2009 г., 2-е изд., 424 с.: ил.
94. Over 100 encyclopedias and dictionaries (дата звернення: 05.06.2012) <http://www.encyclopedia.com/topic/malaria.aspx>
95. Wikipedia, the free encyclopedia <http://en.wikipedia.org/wiki> (дата звернення: 20.07.2012)
96. Wikipedia, the free encyclopedia (дата звернення 25.07.2013) [http://ru.wikipedia.org/wiki/Проекция\\_Фишера](http://ru.wikipedia.org/wiki/Проекция_Фишера)
97. Энциклопедия лекарств для специалистов в области здравоохранения <http://www.rlsnet.ru/> (дата звернення: 05.05.2012)
98. Электронный журнал «Провизор». Харьков – родина хинина? [http://www.provisor.com.ua/archive/2011/N09/hinin\\_0911.php?part\\_code=23&art\\_code=8006](http://www.provisor.com.ua/archive/2011/N09/hinin_0911.php?part_code=23&art_code=8006) (дата звернення: 25.05.2012)
99. Необходимы срочные действия для сохранения эффективности противомаларийных препаратов. - ВОЗ. - Центр СМИ. - Новости. [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/malaria\\_therapies\\_2011\\_0112/ru/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/malaria_therapies_2011_0112/ru/index.html) (дата звернення: 20.07.2012)
100. Блог. Подробно о малярии. – 11.06.2008 (дата звернення: 20.04.2012) <http://botalex.livejournal.com/17701.html>
101. Блог. Малярия и дети. Малярия и беременность. – 23.02.2012 (дата звернення: 20.04.2012) <http://botalex.livejournal.com/97129.html>
102. Беременность и малярия. - 2011. - Источник: К. Нисвандер, А.Эванс "Акушерство", перевод с англ. Н.А.Тимонина, Москва, «Практика», 1999 <http://spravka.komarovskiy.net/beremennost-i-malyariya.html> (дата звернення: 06.04.2012)
103. Бодня Е.И., д.м.н., проф. Малярия: Лекция / Харьковская мед. академия последипл. образования, кафедра медицинской паразитологии и тропических болезней <http://m-1.com.ua/?aid=833#> (дата звернення: 11.09.2011)

104. Бронштейн А.М., Сергиев В.П., Лучшев В.И., Рабинович С.А. Малярия: клиническая диагностика, химиотерапия и профилактика. - Институт мед. паразитологии и тропической медицины им. Е.И.Марциновского Минздрава РФ; каф. инфекционных болезней, тропической медицины и эпидемиологии Российского гос. мед. университета. – Москва <http://medinfa.ru/article/15/118981/> МЕДИНФА (Медицинская энциклопедия) (дата звернения: 10.12.2012)
  105. Малярия и Камбоджа. 07.09.12. <http://allaboutcambo.com/2012/09/malaria-i-kambodja/> (дата звернения: 16.02.2013)
  106. Противомаларийная вакцина GlaxoSmithKline оказалась недостаточно эффективной. 09.11.12. – МедПортал. – МедНовости. (дата звернения: 10.12.2012) - <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/11/09/msqrx/>
  107. Черних В.П., Національний фармацевтичний університет, м. Харків. Дефініції в сучасній фармації та фармакології, або як називати ліки. - «Рациональная фармакотерапия» - научно-практический журнал для врачей <http://rpht.com.ua/article/1304.html> № 2 за 06.2010 г., стр. 15-19.
  108. Энциклопедия лекарственных растений. - Хинное дерево красноватое (цинхона красноватая) – *Cinchona succirubra* Ravon. <http://www.cnsnb.ru/AKDiL/0019/base/RH/000326.shtm> (дата звернения: 20.09.2011)
  109. История о том, как скромные китайские учёные изобрели мощный препарат против малярии. Оpubл. 16.11.2011. – Центр Высоких Технологий «ХимРар». Новости мировой фармацевтики. – [http://www.chemrar.ru/i-news/index.php?ELEMENT\\_ID=12711](http://www.chemrar.ru/i-news/index.php?ELEMENT_ID=12711) (дата звернения: 27.11.2011)
  110. NTD TV. Ученого из КНР наградили за лекарство от малярии. [http://ntdtv.ru/ntdtv\\_ru/news/2011-09-26/713919711535.html](http://ntdtv.ru/ntdtv_ru/news/2011-09-26/713919711535.html) (дата звернения: 27.11.2011)
  111. Antimalarials. Drugs: by Drug Name (дата звернения: 25.07.2012) [http://www.actwatch.info/resources/antimalarials.php?id\\_country=&view\\_mode=list](http://www.actwatch.info/resources/antimalarials.php?id_country=&view_mode=list)
  112. Ross and the Discovery that Mosquitoes Transmit Malaria Parasites. Centers for Disease Control and Prevention. (дата звернения: 15.03.2013) <http://www.cdc.gov/malaria/about/history/ross.html>
  113. Пространственное строение органических соединений (стереохимия) <http://www.pandia.ru/text/77/273/953.php> (дата звернения 25.07.2013)
  114. Стереохимические основы строения молекул органических соединений [http://vmede.org/sait/?page=8&id=Bioorganicheskaja\\_himija\\_tykavkina\\_2010&menu=Bioorganicheskaja\\_himija\\_tykavkina\\_2010](http://vmede.org/sait/?page=8&id=Bioorganicheskaja_himija_tykavkina_2010&menu=Bioorganicheskaja_himija_tykavkina_2010) (дата звернения 25.07.2013)
  115. PALUDRINE 100MG TABLETS (дата звернения 03.08.2013) <http://www.drugs.com/uk/paludrine-avloclor-anti-malarial-travel-pack-chloroquine-proguanil-anti-malarial-tablets-spc-1534.html>
  116. Новости химической науки > Органический дайджест 275 (21.05.2012) <http://www.chemport.ru/datenews.php?news=2825> (дата звернения 25.05.12)
-



117. Паразитологическая диагностика малярии: Метод. указания. МУК 3.2.987-00. – утв. Гл.гос. сан. врачом РФ 19.10.2000  
<http://rudocor.net/medicine/bz-zw/med-gmpeq/index.htm>
118. Журнал «Здоровье». Теория и практика / Первая помощь. Комары и прочие насекомые это «жу-жу-жу» неспроста. (07.05.2012)  
<http://www.zdr.ru/summerhealth/2012/05/07/komary-i-prochie-nasekomye-eto-zhu-zhu-zhu-nesprosta/index.html> (дат звернення 25.07.2012)
- 
119. Американцы создали эффективную противомаларийную вакцину (09.08.2013). – Медпортал (дата звернення 12.08.2013)  
<http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/08/09/051pfspsz/>
- 
120. Толковые словари, энциклопедии (дата звернення 26.07.2013)  
<http://www.erbox.org/index.php/list/27-slovar-psihiatricheskih-terminov/3,P,E,.xhtml>
-

Навчально-методичне видання  
Сергій Іванович Коваленко  
Оксана Вікторівна Кривошей  
Олексій Юрійович Воскобойнік  
Галина Григорівна Берест  
Андрій Костянтинівич Білий

**ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ:  
хінін та його аналоги за фармакологічною дією**

Навчально-методичний посібник  
для студентів вищих медичних закладів  
IV рівня акредитації

*Українською мовою*

Відповідальний за випуск  
Редактор  
Художній редактор  
Технічний редактор  
Коректори

ISBN

Підписано до друку \_\_\_\_\_. Формат \_\_\_\_\_. Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний. Умов. друк. арк. \_\_\_\_\_. Умов. фарбовідб. \_\_\_\_\_. Обл.-вид. арк. \_\_\_\_\_. Тираж \_\_\_\_\_ пр. Зам. № \_\_\_\_\_.