

ХЕМИЈАТА И ЗДРАВЈЕТО - лекови



Што е лек?

- Под лек се подразбираат **фармаколошки активни** природни и синтетички супстанции, подготвени во соодветен облик и одредена количина, за непосредна примена во медицински: профилактички (превентивни) и тераписки сврхи.
- Овие својства покажуваат не само лековити супстанции страни на организмот, туку и многу биолошки активни супстанции кои се или негови составни делови или присутни во него (хормони, витамини, раствор на NaCl, чист кислород, ...)

- Од друг аспект, лек е производ за кој **по научен пат е докажано дека може** (со негова апликација на луѓе и/или животни, на определен начин и во определени количини) **да се применува поради откривање, сузбивање и лекување на болести**, односно поради постигнување на други, медицински оправдани, цели.

По таа дефиниција, лекови можат да бидат:

- **готови лекови** (фармацевтска индустрија)
- **лековити супстанции** (од животинско или растително потекло) со определен хемиски состав од кои се подготвуваат лекови
- лекови кои се **подготвуваат во аптеки** по рецептите на лекарите или ветеринарите
- **крв, деривати од крв**, замена за плазма
- завојни материјали и други **помошни лековити средства**

- Поедноставно, може да се каже дека **лек** (лат. *medicamentum*, герм. *Medikament*, англ. *Medicine*) **претставува секоја биолошка супстанца која во организам не се внесува како храна.**
- Секој лек се користи во точно определена сврха, во точно определена доза – количина.
- Делување на лекови во организмот (количина и брзина на апсорпција, време на патување на лекот до сакано место на делување, ресорпција) се проучува преку научна дисциплина **фармакодинамика**.
- Благодарение на развитокот на хемија денес е позната природа на **активни состојки** на најголем број на **лековити билки** откриени во разни временски периоди широм светот. Најважните групи на овие супстанции се:
 - ☐ алкалоиди (атропин, морфин,)
 - ☐ гликозиди (дигоксин).

- Голем број на активни состојки е **изолиран** во чист, **хемиски дефиниран облик**, и денес се користат во терапија **наместо сирови билки** или нивни препарати. Истиот случај е и со активни супстанции изолирани од животински ткива и органи (хормони) и микроорганизми (антибиотски супстанции).
- Тргувајќи од хемиска структура на природни активни супстанции, **синтетизиран е голем број на соединенија**, кои се блиски по ефикасноста, несакани ефекти и други својства до природните лекарства, или дури ги надминуваат.
- Од друга страна, синтетизирани се **соединенија кои немаат свој пример во природата** (антихистаминици, сулфонамиди, антиепилептици итн.).

Лекови можат да бидат од:

- **природно** (растително, животинско. минерално) и
- **вештачко** потекло

■ Лекови можат да се **аплицираат**:

- ☐ орално (преку уста)
- ☐ преку кожа
- ☐ ректално
- ☐ со инхалација (вдишување)
- ☐ преку очите
- ☐ назално (преку нос)
- ☐ интравенозно (преку вена т.е. со вбризгување во крвта)
- ☐ интрамускулно (со вбризгување во мускул т.е. тело)



Класификација на лекови

- Лекови можат да се класифицираат на различни начини, нпр. Според нивните хемиски својства, делување, или биолошки систем на кој делуваат. Најчесто користен систем за класификација претставува **АТС систем** (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System).

Пример - поделба според делување:

- антипиретици: ја смалуваат телесна температура
- аналгетици: го намалуваат чувство за болка
- антималярични лекови : ја третираат маларија
- антибиотици: ги инхибираат бактерии
- антисептици: превенција од инфекција на рани
- против инфекции (антибиотици, антилепротици, антималярични, антивирални)
- против алергии (антиалергенси, антихистаминици)
- исхрана (тоници, препарати на железо, витамини, додатоци за прехрана на доенчиња, анаболици – за добивање на мускулна маса)
- дијагностика (контрастни супстанции – за ехо, BaSO_4)
- за еутаназија (барбитурати)

Пример – поделба според анатомија:

- гастроинтестинални тракт (антациди, лаксативи)
- кардиоваскуларни систем (антиаритмици, нитрати, бета-рецептор блокатори, антикоагуланти, хепарин)
- централен нервен систем (хипнотици, антипсихотици, антидепресанти, барбитурати, антихистамини)
- против болка (аналгетици, парацетамол)
- мускулно-скелетен систем (мускулни релаксанти, неуромускулни лекови)
- очи (лубриканти за око, антиглауком итн.)
- уво, нос и грло (антихистаминици, стероиди, антисептици, локални анестетици)
- респираторен систем (антитусици, миколитици, бронходилатори)
- жлезди - за ендокрини проблеми (гонадотропин, кортикостероиди, инсулин, тироидни хормони, антитироидни лекарства)
- репродуктивен и уринарен систем (антифунгал, антибиотици, лекарства за бременост, контрацептивни средства, хормони – естроген)
- кожа (дезинфектанти, деривати на витамин А и D, хормони, кортикостероиди)
- за имунолошки систем (вакцини, имуноглобулин)

Видови на лекови и примена

Лековити билки

- Многу од лековити билки се користат во народна медицина поради позитивните ефекти кои ги имаат на организмот.
- Благодарение на усмени преданија, а подоцна и преку записи (рецепти за разни чаеви, мелеми, сирупи), можат да се пратат историски податоци за нивна широка употреба.
- Подоцна, благодарение на развојот на хемијата, извршена е **идентификација и квантификација** на главните состојки, т.е. активни компоненти, во лековити растенија.

Hypericum

- Така на пример, утвредено е дека главните состојки во познатиот кантарион се *хиперицин* и *хиперфорин*.



*Hypericum
moserianum*



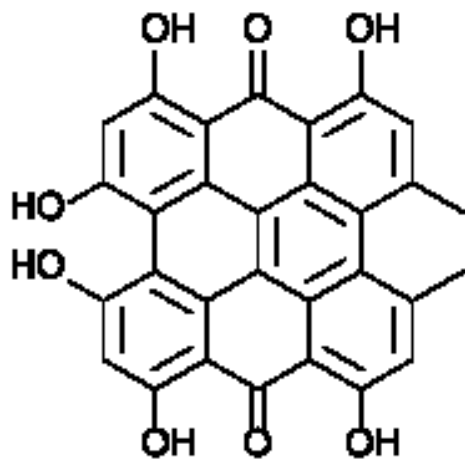
*Hypericum
pulchrum*



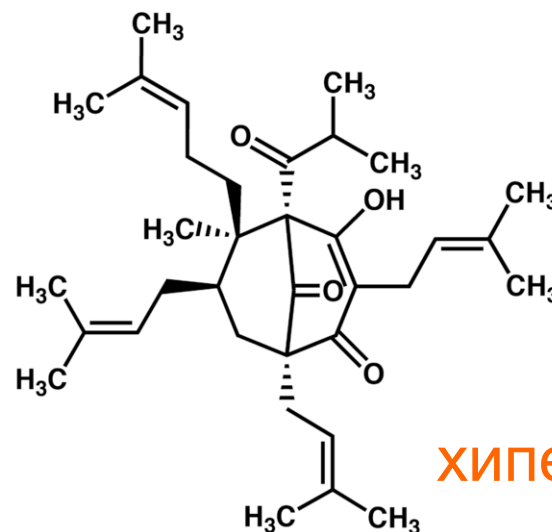
*Hypericum
perforatum L.*

Хиперицин

- Хиперицин е **црвено обоен антрахинонски дериват**, кој, заедно со хиперфоринот, претставува главна активна состојка на растенија од фамилија *Hypericum* (*Saint John's wort*).
- Хиперицин има **антибиотски**, а се претпоставува и **антивирални** својства.



хиперицин



хиперфорин

Антипиретици

Аспирин

ацетилсалицилна киселина (Acidum acetylsalicylicum) е лек од група на салицилати, кои често се користат како **антипиретик** (против грозница), а понекогаш и против помали болки. Исто така, претставува и **антикоагуланс** (спречува згрушување на крвта), па долгорочно се користи во мали дози превентивно од појава на срцевиот удар.

Име Аспирин е трговско име од германска компанија *Bayer*. Во некои земји ова име се користи како име за лек, а не како робна марка на производител.

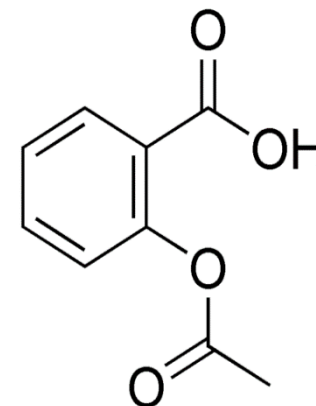
■ Во земји во кои *Аспирин* е робна марка, се користи кратенка:

ASA (англиски - acetylsalicylic acid),

ASS (германски - Acetylsalicylsäure) или

AAS (шпански - ácido acetilsalicílico).

IUPAC име е 2-ацетоксибензоева киселина



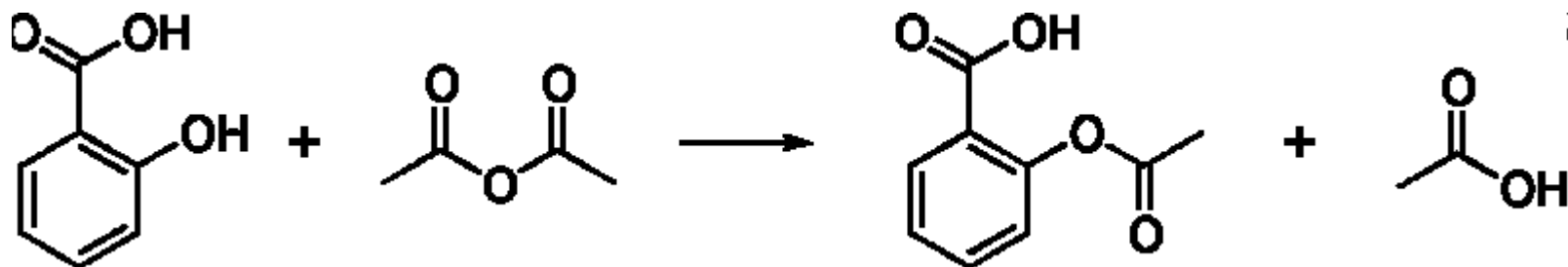
Аспирин - историјат

- **Хипократ**, грчки лекар, уште во 5. век п.н.е. пишува за горкиот прав екстрахиран од кора на **врба**, кој олеснува болки и ја намалува грозница.
- Активни екстракт од кората, назван **салицин**, по латинското име за **бела врба (*Salix alba*)**, е изолован 1828. година од Хенри Леру (Henri Leroux), француски фармацевт, и Рафаеле Пирија (Raffaele Piria), италијански хемичар, кој потоа успеал да издвои киселина во чист облик.
- Салицин е многу кисел заситен воден раствор ($\text{pH} = 2,4$) и затоа се вика **салицилна киселина**.

Од салицин до аспирин

- Оваа хемикалија ја изолирале од цветот **meadowsweet** (*Spirea ulmaria*), ливадски растенија кои содржат метил салицилат, како и другите салицилати - аналгетици слични на аспиринот) германски истражувачи во 1839. година.
- И покрај својата ефикасност, овој лек проузрокувал и **несакани ефекти** (дигестивни проблеми, па дури и смрта во големи дози).
- Во 1897 година истражувач од фирма **Бајер** дериватизирал една од хидроксилни функционални групи во салицилна киселина со ацетилната група, при што се формирал **ацетил естер** (што ги намалило негативни ефекти).
- Ова претставувал **прв синтетички лек**, а не копија на нешто од природата, и истовремено означил почеток на фармацевтската индустрија.

Добивање на аспирин со реакција на естерификација



Салицилна киселина + анхидрид на оцетна киселина
→ ацетил салицилна киселина + оцетна киселина)

$pK_a = 3.5$

■ Име „Аспирин“

е составено од:

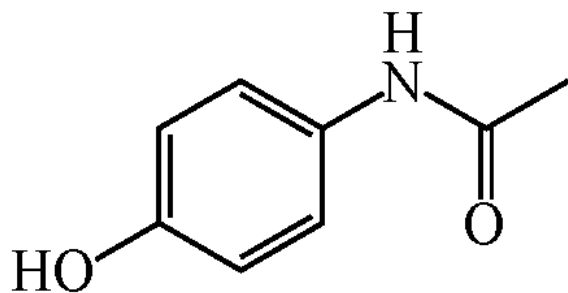
- **а-** (од ацетилна група)
 - **-спир-** (од *spiraеа*) и
 - **-ин** (вообичаен завршеток на имиња на лековите во тоа време).
- **Бајер** го регистрирал ова име како робна марка на 6-ти март 1899 година.

Механизам на дејство

- Во истражување за кое добил **Нобелова награда** (и титула сер), **Џон Вејн** (John Vane), кој тогаш работел при Кралевски хируршки колеџ во Лондон, покажал 1971. дека аспирин го сузбива производството на простагландин и тромбоксан преку неповратна инхибиција на циклооксигеназа, ензим кој учествува во нивното производство. Инхибиторни ефект се постигнува преку реакција на ацетилирање.

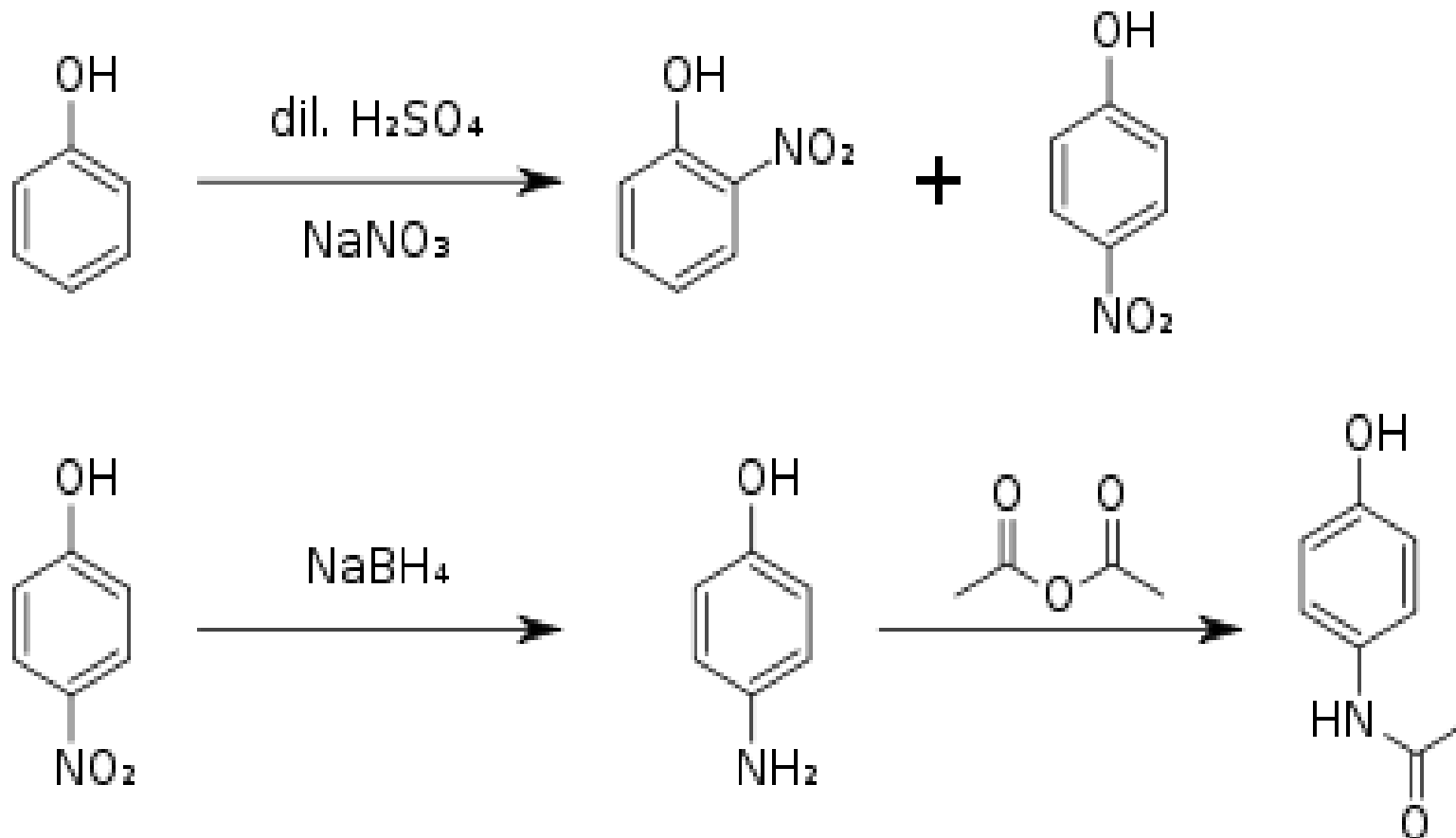
Парацетамол

- Парацетамол (ацетаминофен во САД) е активен метаболит на фенацетин.
- Претставува **ефективна замена на аспирин** поради своите аналгетички и антипиретички својства.
- Меѓутоа, не е добар лек против воспаленија.



N-(4-хидроксифенил)ацетамид

Синтеза на парацетамол



Анестетици

- Анестетици се вид на дроги кои доведуваат до состојбата **анестезија** (губење на сознание, губење на мускулен рефлекс и намалување на стресна реакција).
- Овие дроги генерално се земаат со цел да предизвикаат анестезија за да се олесни некој хирушки зафат.
- Анестетиците се категоризирани во две категории:
општи анестетици - кои предизвикуваат губење на свеста,
локалните анестетици - предизвикуваат локална анестезија и губење на способноста за примање дразба со одредени рецептори.

ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ

- Локалните анестетици се “агенси” кои го **спречуваат преносот на нервни импулси** без да предизвикаат несвест.
- Од **хемиска гледна точка** можат да бидат:
- **естери** или
- **амиди**.
- **Естерните анестетици** (на пр. procain, tetracaine, amethocaine, cocain...) се генерално нестабилни во раствор и алергиските реакции при третман со нив се многу чести.
- **Амидни анестетици** (пр: lidocaine, prilocaine, bupivacaine...) се стабилни на топло и имаат долг рок на траење (до 2 години).

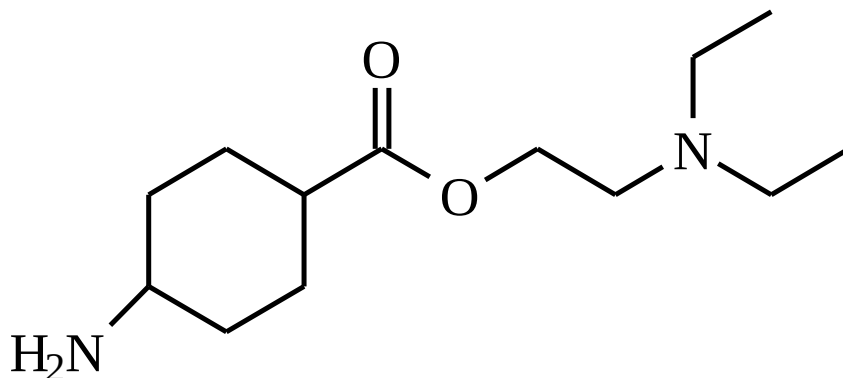
ПРОКАИН (PROCAINE)

Прокаин е локален **естерен** анестетик кој содржи и **амино група**.

Најчесто се користи за да ја намали болката при интрамускуларна доза на пеницилин.

Исто така се користи во **стоматологијата**.

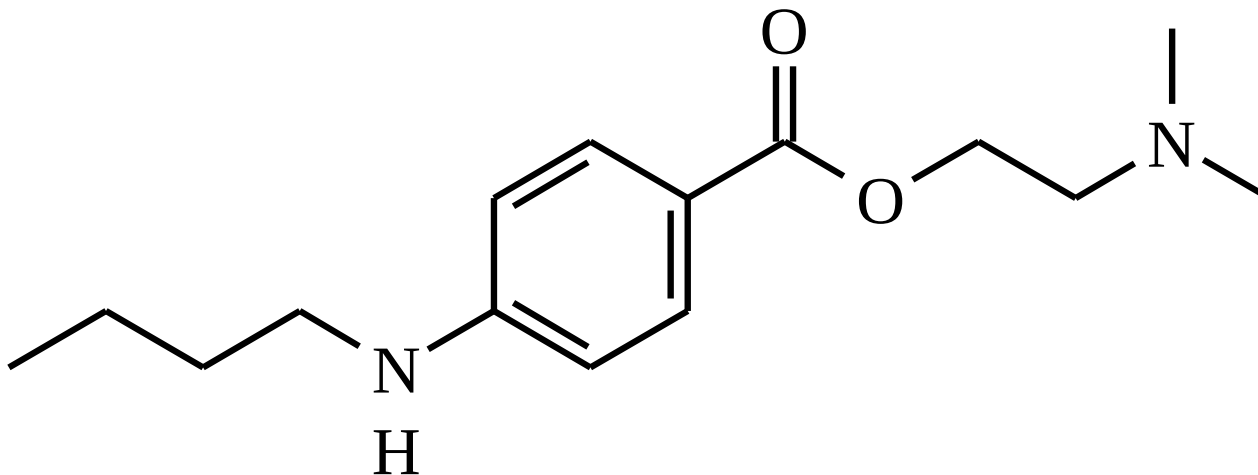
Понекогаш е наведен како новокаин - Novocaine



ТЕТРАКАИН (TETRACAINE)

Тетракаин е локален анестетик од **естерската група** анестетици.

Главно се користи во **офтамологијата** и **спиналната анестезија**.

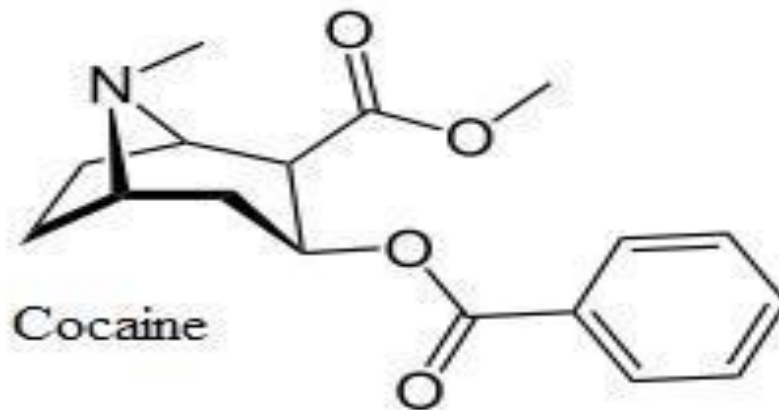


КОКАИН (COCAINE)

Кокаин е кристален алкалоид што се добива од **листовите на растението *соса*** .

Од таму и му доаѓа името со додавање на суфиксот **-ин** на крајот.

Тој е **стимуланс на централниот нервен систем**. Поточно, тој е серотонин-норадреналин-допамин инхибитор, кој ја посредува функционалноста на егзогените катехоламински лиганд транспортери. Поради начинот на кој што делува, **создава зависност**.



Наркотици

- Наркотици се природни или синтетички супстанции кои делуваат како **депресанти** на централниот нервен систем. Овие супстанции, кои се нарекуваат дроги, предизвикуваат намалување на болката и анксиозност и менување на расположението.
- Се користат при **анестезија (наркоза)**, што претставува состојба на повратна парализа на централниот нервен систем (ЦНС), проследена со губење на свест и осет за болка.
- Воведувањето на општите анестетички сретства во медицината претставува едно од најголемите откритија во историјата на медицината, бидејќи денеска не може да се замисли **напредокот во хирургијата** без постоење на овие средства.
- Интересно е да се спомене дека повеќето наркотични сретства што денес се употребуваат се пронајдени во **XIX век**.
- **Основен наркотик е опиумот, од кој се добиваат кодеинот, морфинот и хероинот.**
- Наркотиците предизвикуваат тешка зависност и при подолга употреба можат да го загрозат психофизичкото здравје на корисникот, а често доведуваат до смрт.

Поделба на наркотици

- Лесно испарливи наркотици
- Наркотични гасови
- Седативни и хипнотички сретства
- Антиконвулзивни лекови
- Алкалоиди од опиум
- Полусинтетски деривати на морфинот
- Синтетски замени за морфин
- Етил алкохол
- Метил алкохол

Лесно испарливи наркотици

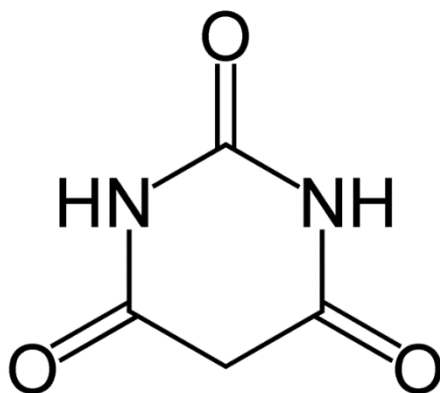
- **Етер** - најстаро наркотично средство, релативно нетоксично со голема терапевска широчина. Дава добра релаксација на мускулите. Лесно запалив, експлозивен со непријатен мирис.
- **Дивинил етер** - нема голема терапевска широчина, се користи при куси хирушки зафати, при што будењето е брзо.
- **Хлороформ** - поради високата токсичност веќе не се користи во медицината.
- **Халотан, флуотан** - многу користен анестетик поради неговата неексплозивност и незапаливост.

Наркотични гасови

- **Азотен оксид** - најбезбедно и најчесто користено наркотично средство. Има кус и пријатен увод во анестезијата. Се користи во стоматологијата, акушерството.
- **Етилен** - дава брза наркоза, добра мускулна релаксација, брзо будење, но со воздух дава запаливи и експлозивни смеси.

Седативни и хипнотички сретства

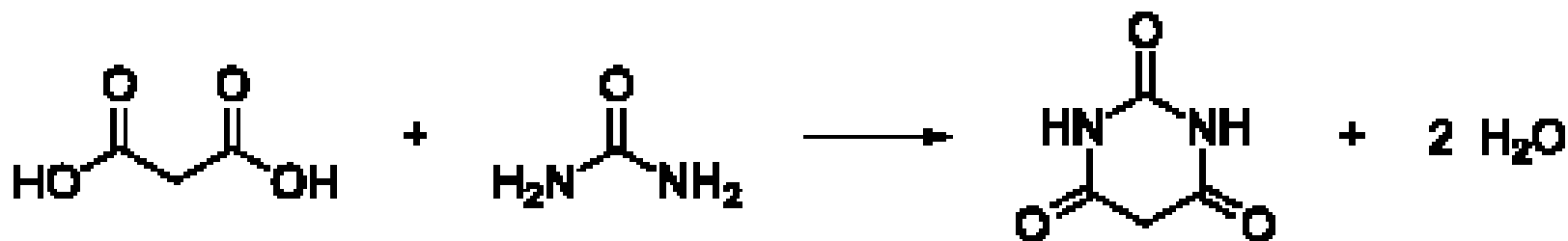
- **Барбитурати** - соли на барбитурната киселина.
Зависно од траењето на нивното дејство се поделени во четири групи:
- барбитурати со долго, средно, кусо и многу кусо дејство.



барбитурна киселина,
IUPAC име =
пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион

Барбитурна киселина - добивање

- Барбитурна киселина (малонил уреа или 6-хидроксиурацил) е органско соединение базирано на пиримидинска хетероциклична структура.
- Се добива со **кондензациона реакција** од малонска киселина и уреа (**Baeyer, 1864**).
- За разлика од барбитурати, **барбитурна киселина не е фармаколошки активна**.



Антибиотици

- Антибиотици представуваат група на хемиски соединенија кои
- го забавуваат растот на микроорганизмите (првенствено бактерии), или
- ги уништуваат, и тоа на такав начин кој не е (во прописани дози) штетен по домаќинот.

Историјат

- **Стари Кинези** - во борба против инфекции предизвикани од бактерии се користеле препарати добиени од растенија и габи.
- На почеток од 20 век почнала примена на **бактериофаги** (вируси кои внесени во телото ги напаѓаат клетките на бактерии при што клетките на домаќинот ги оставаат недопрени).
- До тогаш се испробувани хемиски третмани со **арсеник** (арсен) и **трихнин**, кои, внимателно дозирани, ја подобрувале општата состојба кај пациентите.
- Употреба на **хемиски агенси** ја започнал германски доктор Паул Ерлих (1854-1915) во борба против **африканско спиење и сифилис**.

- Една од најпознати откритија во оваа област е оно врзано за пеницилин. Француски студент на медицина **Ернест Душен** 1896 година ја проучувал габата *Penicillium chrysogenum*, при што открил нејзини можни позитивни ефекти дејства.
- 1923 година доктор **Пикадо Твајт** од Коста Рика исто така ја проучувал истата габа и утврдил дека поседува антибиотско дејство.
- Откритие на пеницилин како антибиотик се припишува на шкотски научник **Александар Флеминг**, кој 1928 година го открил директно дејство на пеницилин како антибиотик на примерок на бактерија *стафилокока*. **Меџутоа**, сметал дека антибиотик не е во состојба да преживее доволно долго во човечко тело и ја отфрлил можноста на пеницилин како антибиотик.
- **Демантот** дошол во 1939 година кога австралиски научниците **Хауард Флори и Борисом Чејн** на Оксфордскиот Универзитет по серии експерименти утврдиле дека пеницилинот е доволно силен да преживее во човечкиот систем, а да притоа ги задржи своите антибиотски можности и да делува против патогени.
- Со нивните пионерски обиди започнало масовно производство и примена на пеницилин, прв ефикасен антибиотик.

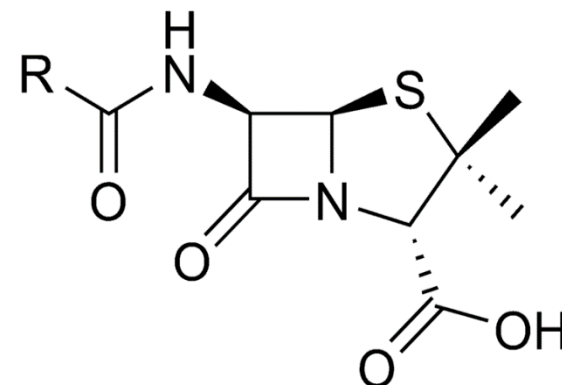
Механизам на делување

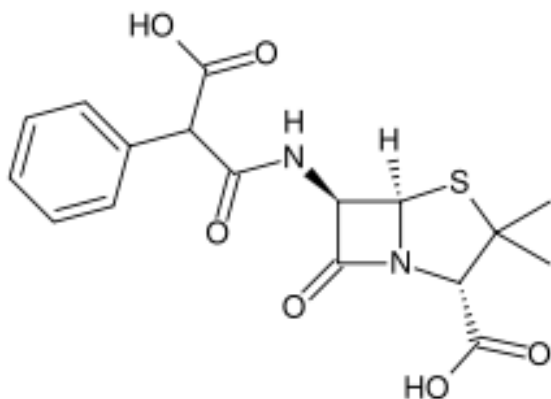
Антибиотици својата **функција** ја остваруваат преку:

1. инхибиција на синтеза на клеточен сид
2. инхибиција на синтеза на протеини
3. инхибиција на синтеза на нуклеински киселини
4. инхибиција на метаболизмот

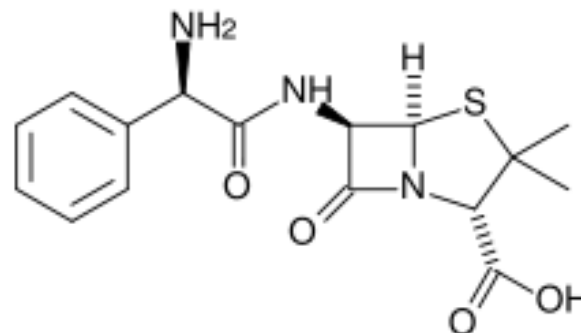
1. Инхибиција на синтеза на клеточен сид

- Пеницилин е бициклични систем со многу важен **бета-лактамски прстен**.
- Тој прстен е јадрото на пеницилин, инаку заеднички за сите негови форми, и во него е одговор на прашање за механизмот на делување.
- **Бета-лактамски прстен** (четворочлан прстен со три јаглорода и атом на азот) **се врзува за ензим транспептидаза** која е одговорна за стварање на пептидогликански врски кај молекули кои го градат клеточен сид на бактеријата.

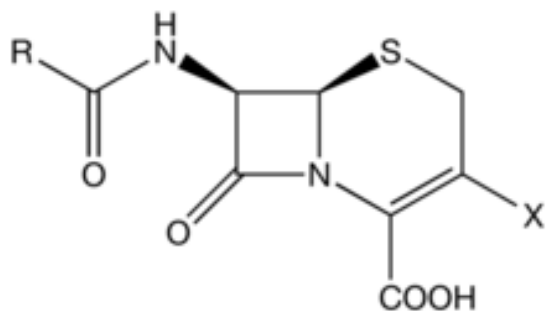




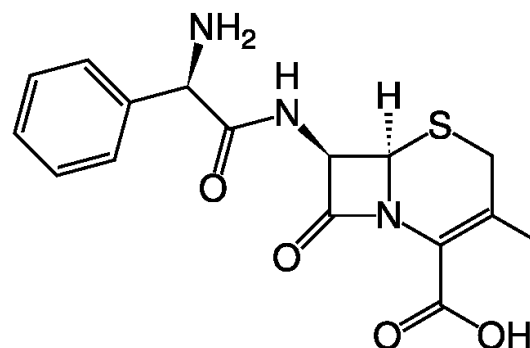
Карбенцилин



Ампицилин

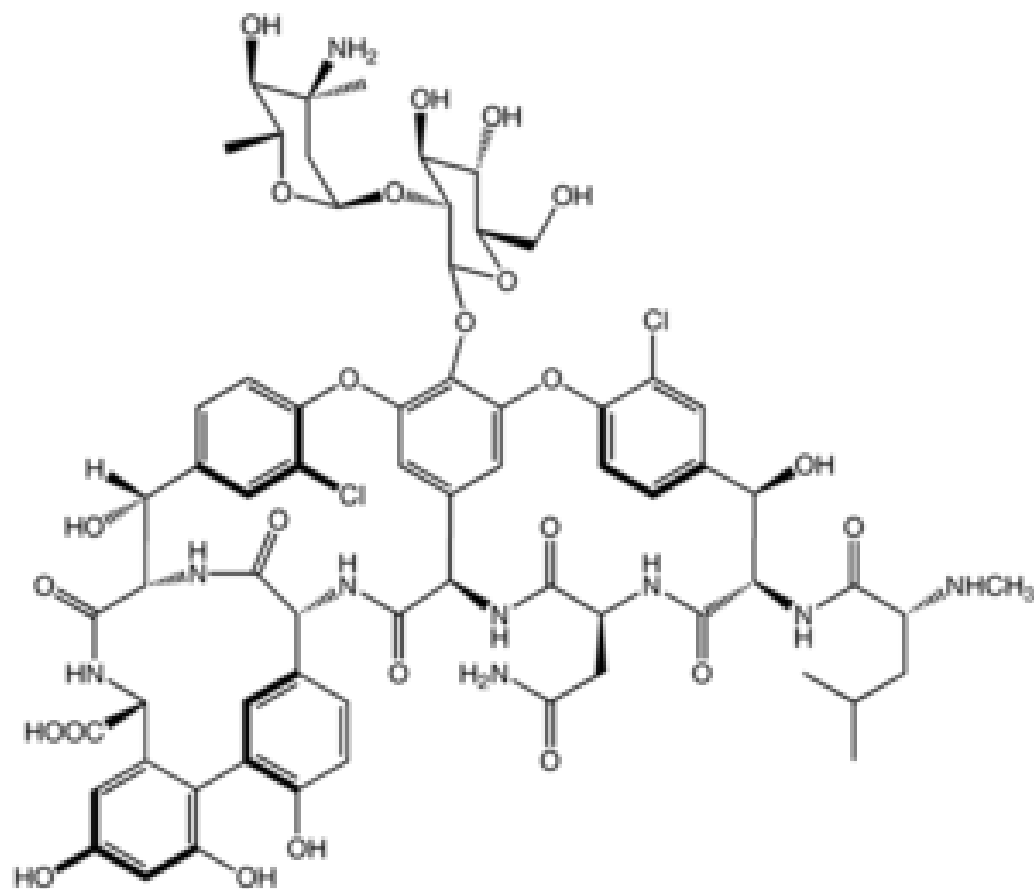


Цефалоспорины



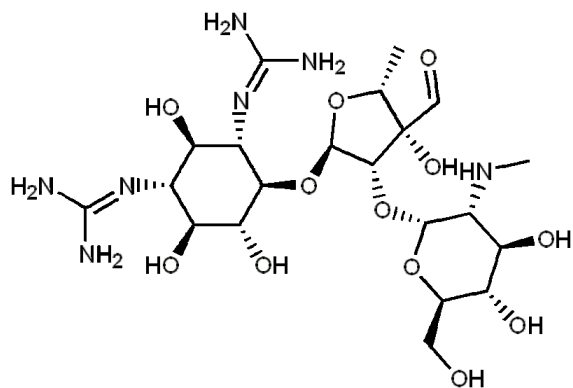
Цефалексин

Ванкомицин – гликопептидни антибиотик

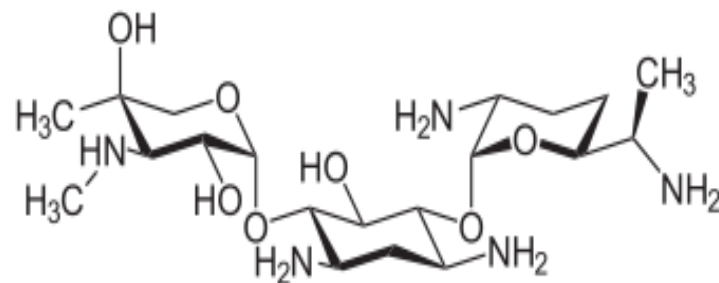


2. Инхибиција на синтеза на протеини

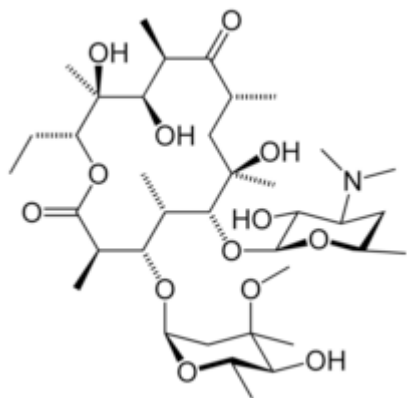
- Рибозоми се место на синтеза на протеините. Антибиотици можат да се врзат за рибозомите на патогени и доаѓа до погрешно читање на аминокиселината.
- На тој начин се блокира синтеза на протеини на тој патоген.
- Треба да се нагласи дека луѓе имаат рибозоми кои структурно се разликуваат од рибозомите на бактерии.



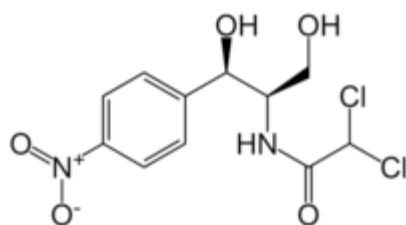
Стрептомицин



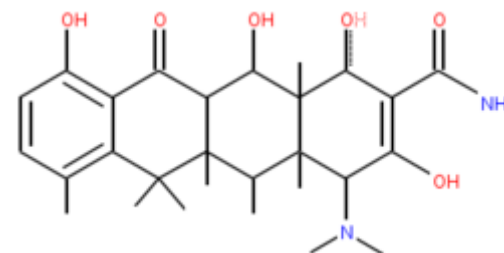
Гентамицин



Еритромицин



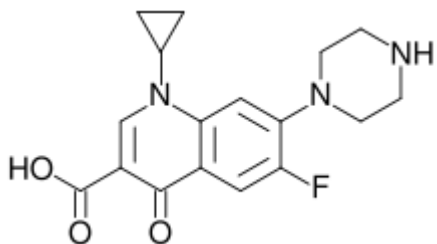
Хлорамфеникол



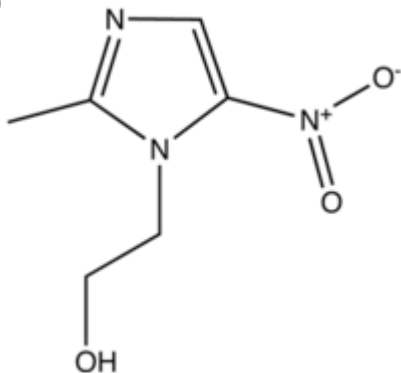
Тетрациклин

3. Инхибиција на синтеза на нуклеински киселини

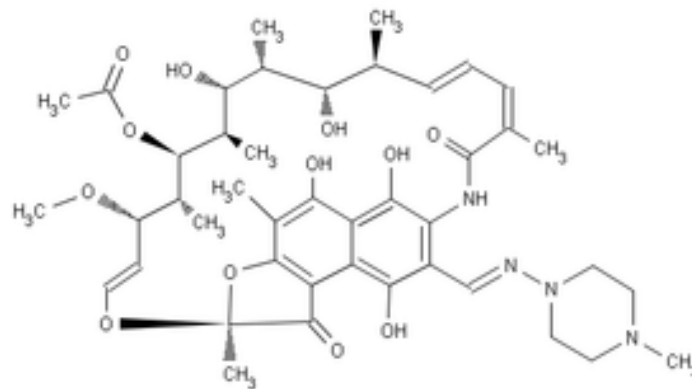
- Оваа група на антибиотици делува така што или директно **деградира ДНК и РНК молекули**, или се врзува за ензими кои управуваат со ДНК репликација (ДНК полимераза)



Ципрофлоксацин (флуорохинолини)



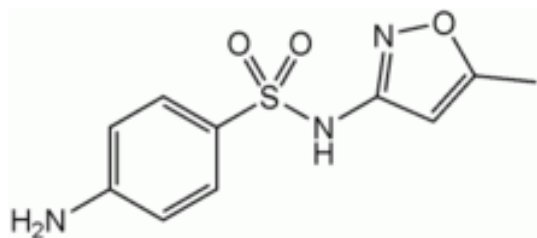
Метронидазол (нитроимидазоли)



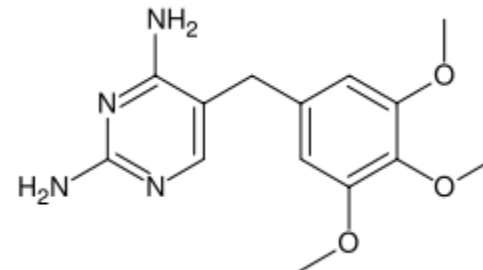
Рифампин

4. Инхибиција на метаболизмот

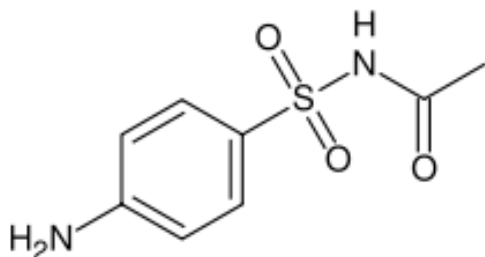
- Метаболизам е едан од најважните процеси на сите организам, преку кој клетки доаѓаат до енергија за разни други процеси.
- Антибиотици од оваа група **се врзуваат за ензимите** кои учествуваат во метаболизмот на бактериите.



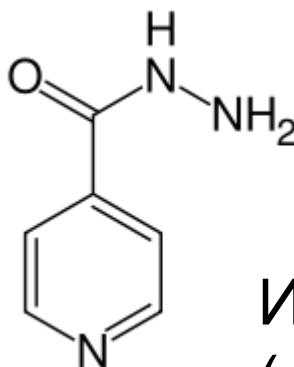
Сулфаметоксазол
(бензенсулфонамид
+ изоксазол)



Триметоприм
(пиримидински
прстен)



Сулфацетамид



Исониазид
(пиридински прстен)

Контрола на лекови

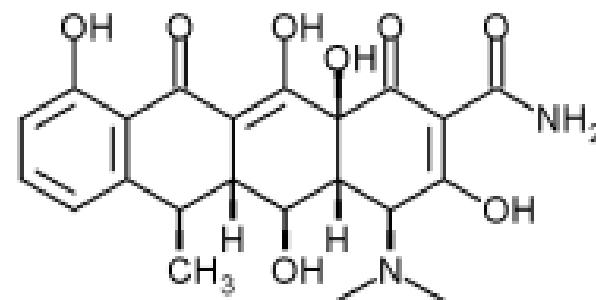
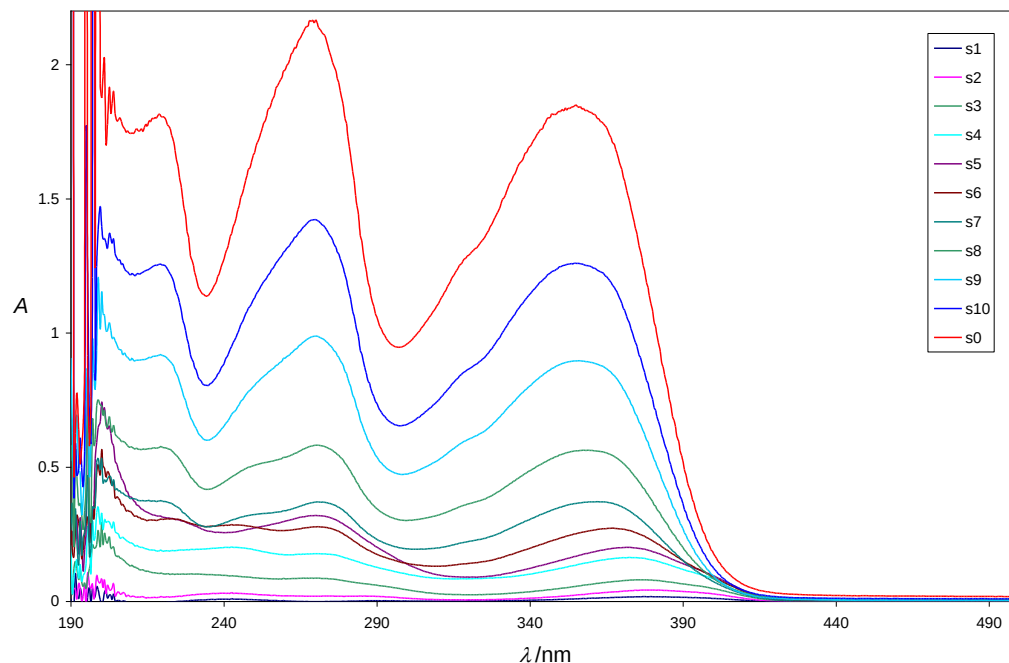
- HPLC
- UV-Vis спектроскопија

Анализа на остатоци од лекови

- GC
- HPLC

ДОКСИЦИКЛИН

Јелена Методијев, СПЕКТРОФОТОМЕТРИСКО ОПРЕДЕЛУВАЊЕ
НА ДОКСИЦИКЛИН ВО DOVICIN КАПСУЛИ, Дипломска работа, 2009



UV спектри на серија од стандардни раствори

Калибрациона права за ДОКСИЦИКЛИН ХИКЛАТ

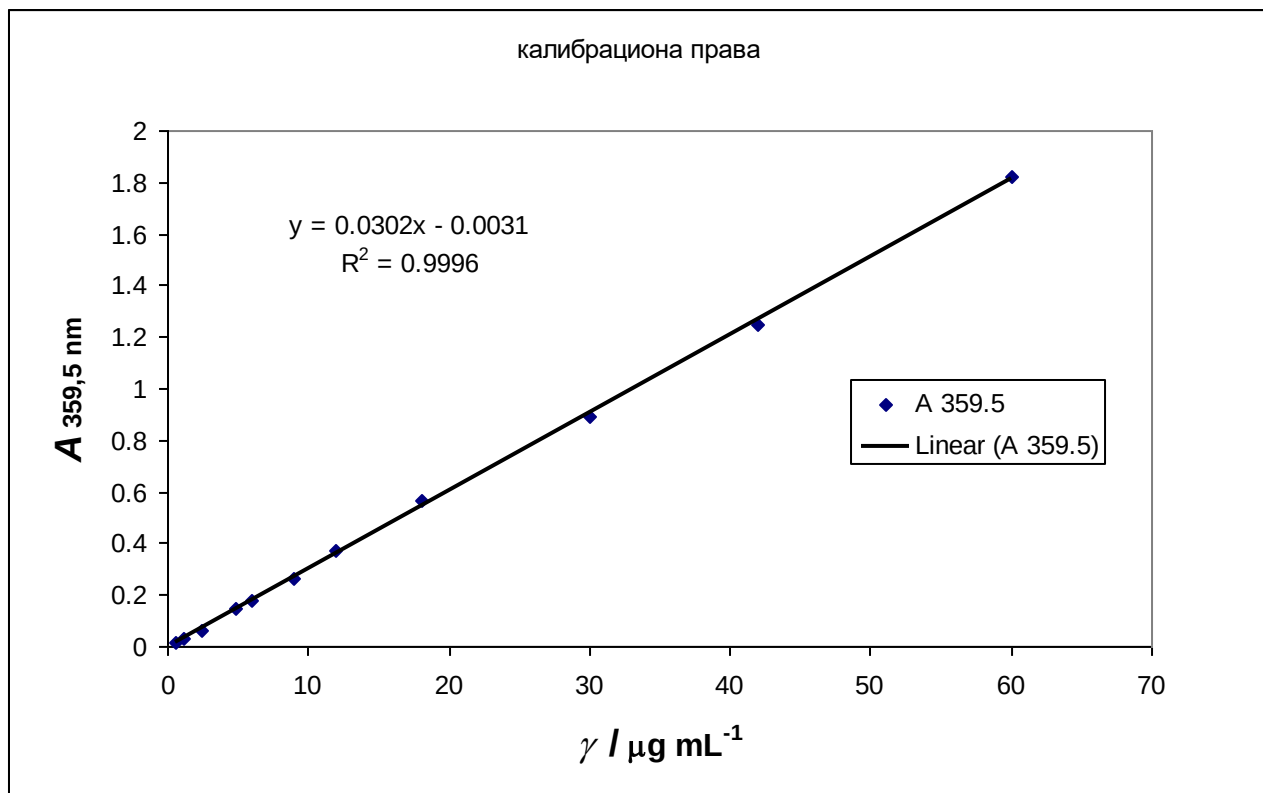
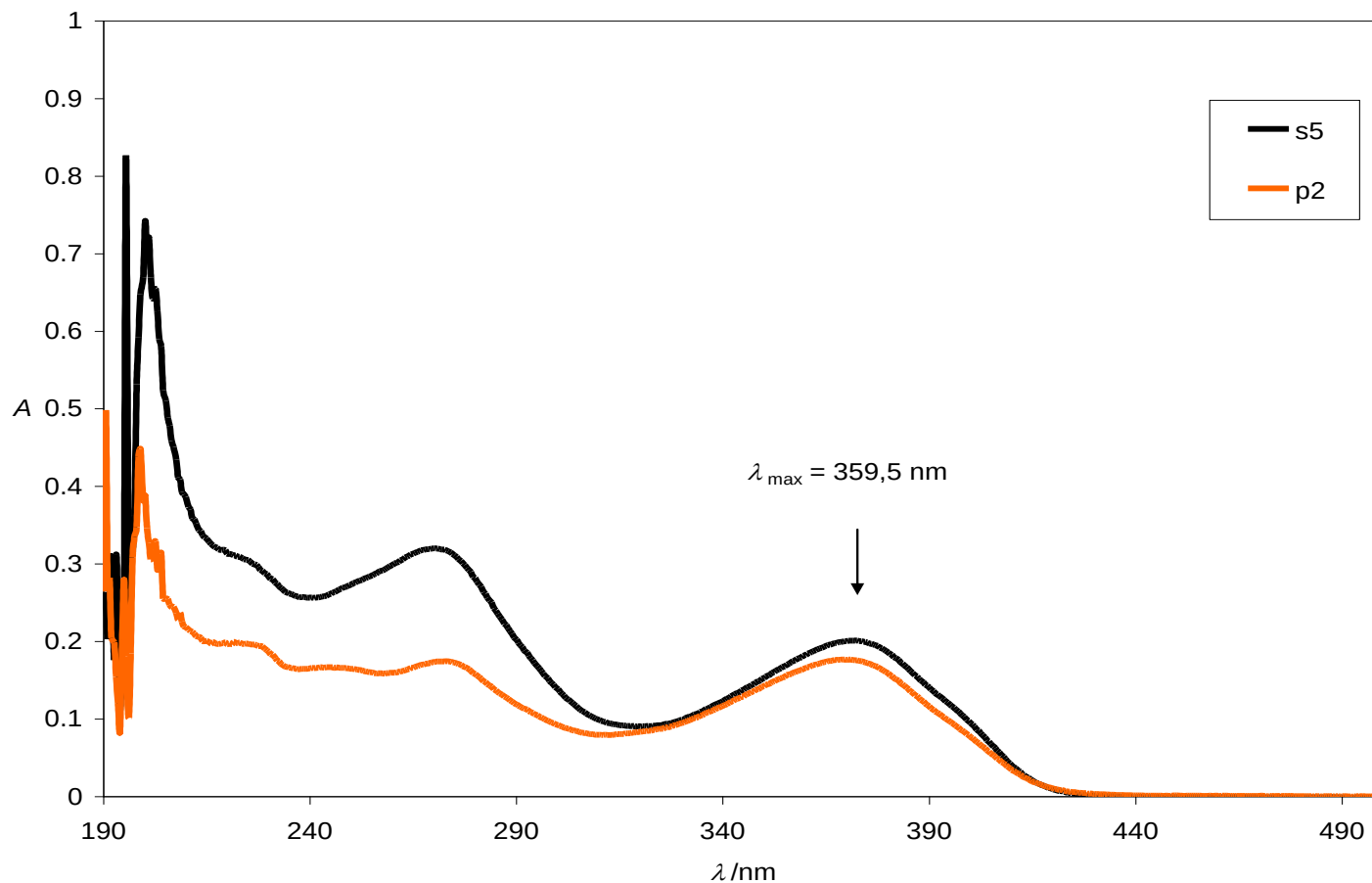
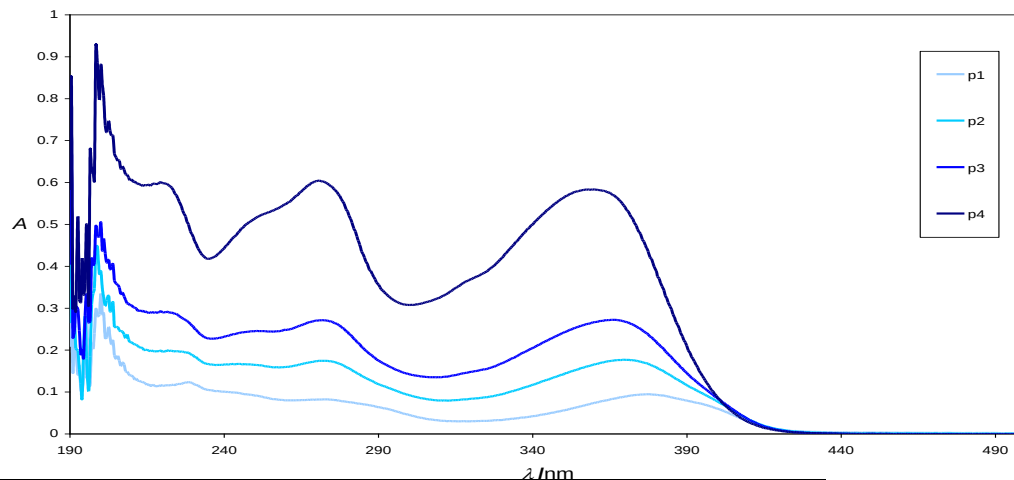


График на стандардот S5 и пробата P2



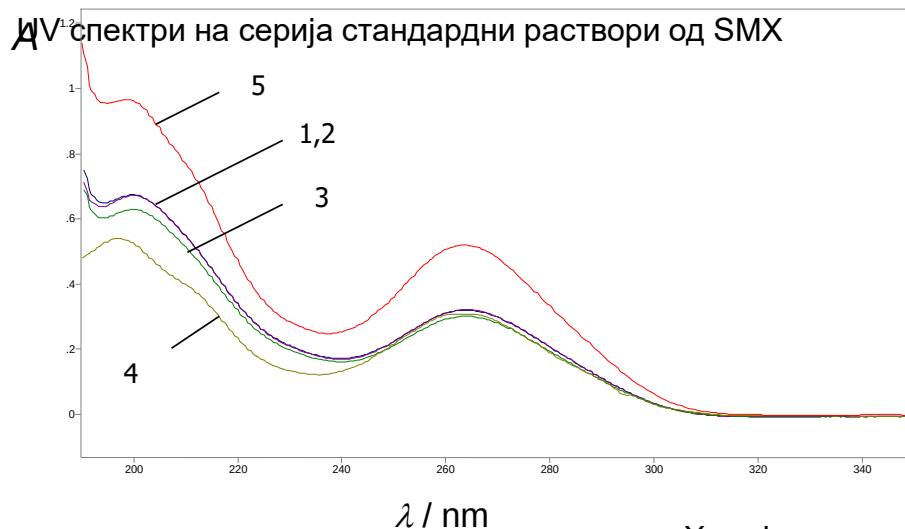
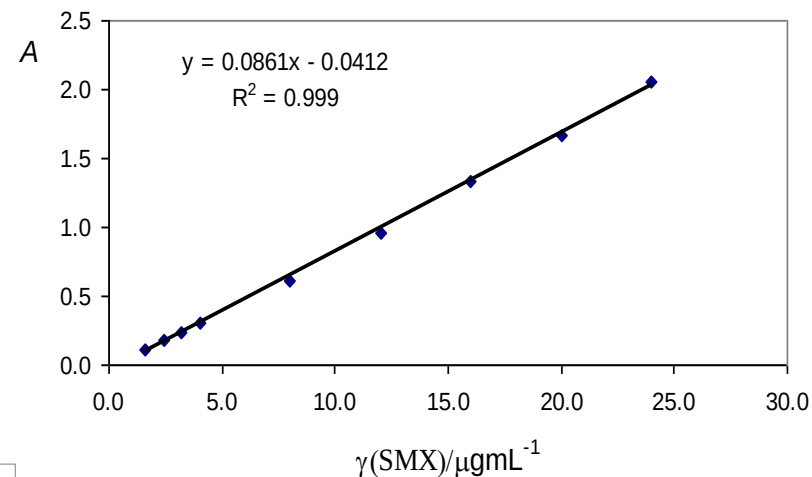
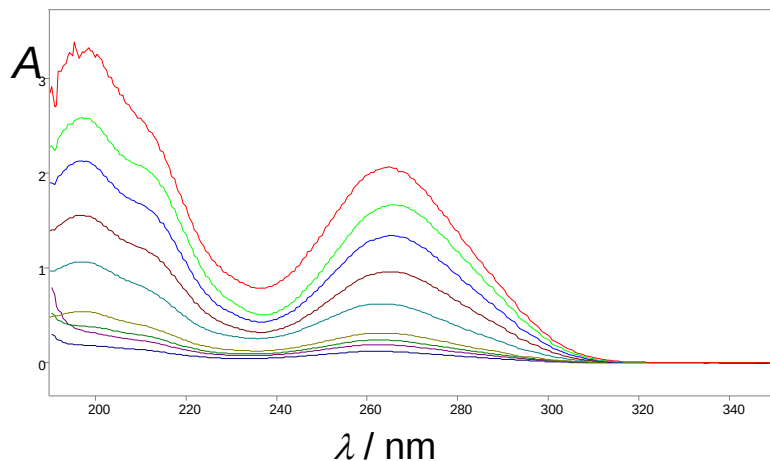
Проценки за содржината на доксикаиклинот во пробите



Проба	$A_{359,5 \text{ nm}}$	Применето разредување	$\chi(\text{dox})/\mu\text{g mL}^{-1}$	$m(\text{dox})/\text{mg}$	
				во одвага	во капсула
P ₁	0,073	500	2,52	12,60	135,87
P ₂	0,165	167	5,55	9,25	99,71
P ₃	0,266	100	8,89	8,89	95,85
P ₄	0,583	50	19,38	9,69	104,46
			декларирано	9,28	100,00

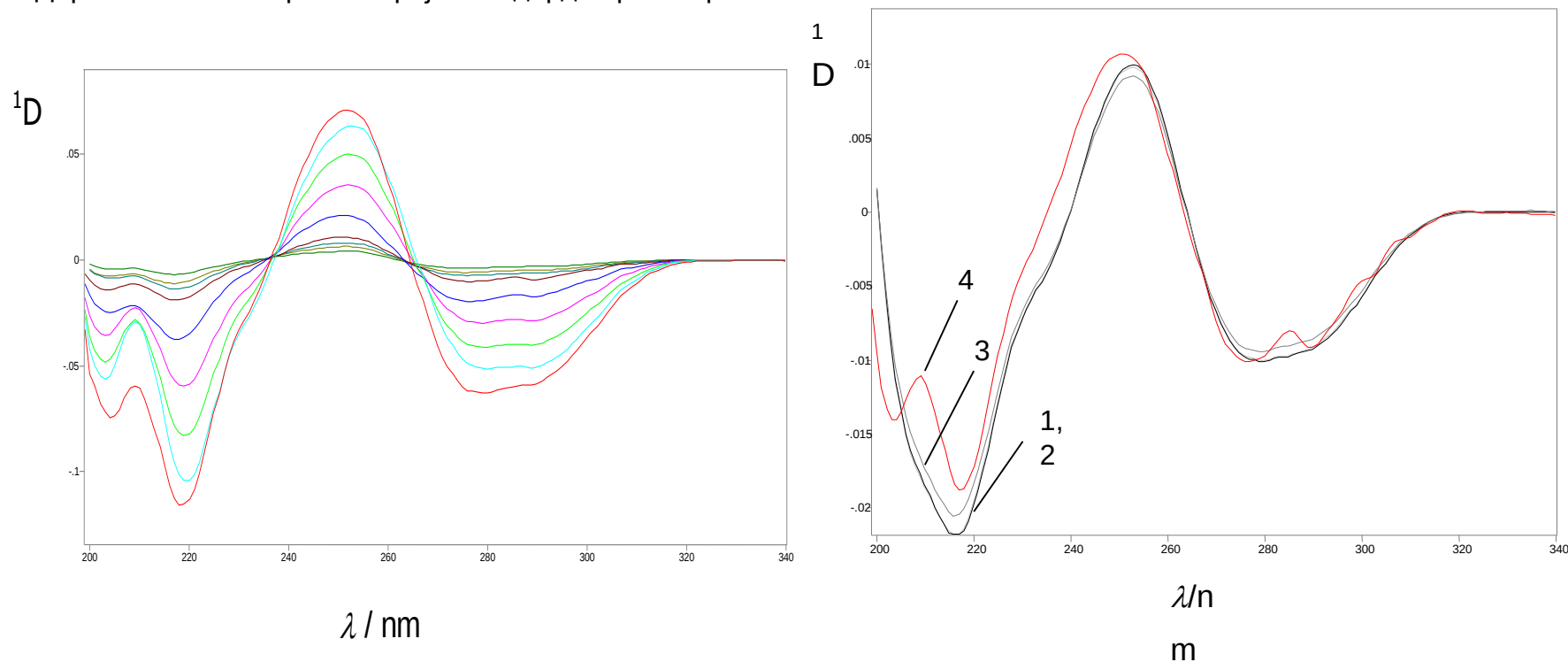
СУЛФАМЕТОКСАЗОЛ

Љубица Силјаноска, ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА СУЛФАМЕТОКСАЗОЛ ВО НЕКОИ ЛЕКОВИ СО ПРИМЕНА НА ДЕРИВАТИВНАТА УЛТРАВИОЛЕТОВА СПЕКТРОСКОПИЈА, Дипломска работа, 2007



Примена на деривативна спектроскопија

Деривативни спектри на серија стандардни раствори на SMX



Деривативни спектри (со филтер 20) на раствори спремени од таблети на Baktimol (крива 1), Bactrim (крива 2), Trimoksazol (крива 3), стандарден раствор со $g(\text{SMX}) = 4 \text{ mg mL}^{-1}$

Зависноста на сигналот (A и 1D) од γ (SMX) за одбрани бранови должини

сигнал	$A = a \cdot \gamma + b$ ($y = a \cdot x + b$)	r^2	$^{\#}S_{y,x}$	n
$A_{264,5}$	$A = 0,0861 \cdot \gamma - 0,0412$	0,9990	0,02411	9
$^*^1D_{251}$	$A = 0,0035 \cdot \gamma - 0,0016$	0,9973	0,00161	9
$^1D_{209}$	$A = -0,0019 \cdot \gamma - 0,0015$	0,8693	0,00663	9
$^1D_{219}$	$A = -0,0051 \cdot \gamma + 0,002$	0,9959	0,00291	9
$^1D_{252}$	$A = 0,0031 \cdot \gamma - 0,0016$	0,9962	0,00171	9
$^1D_{279,5}$	$A = -0,0026 \cdot \gamma + -0,0011$	0,9994	0,00060	9

Резултати за $m(\text{SMX})$ во испитуваните таблети

сигнал	Baktimol			Bactrim			Trimoksazol		
	$\chi(\text{SMX})/\mu\text{g mL}^{-1}$	m/mg проба	m/mg таблета	$\chi(\text{SMX})/\mu\text{g mL}^{-1}$	m/mg проба	m/mg таблета	$\chi(\text{SMX})/\mu\text{g mL}^{-1}$	m/mg проба	m/mg таблета
$A_{264,5}$	4,20	26,22	418,46	4,21	26,29	370,33	3,96	24,77	419,01
$*^1\text{D}_{251}$	3,65	22,84	364,51	3,64	22,75	320,46	3,45	21,58	365,05
$^1\text{D}_{209}$	8,43	52,68	840,90	8,32	52,04	733,05	7,76	48,47	819,92
$^1\text{D}_{219}$	4,66	29,14	465,06	4,70	29,38	413,86	4,41	27,54	465,86
$^1\text{D}_{252}$	3,67	22,95	366,27	3,70	23,15	326,10	3,48	21,75	367,92
$^1\text{D}_{279,5}$	4,20	26,26	419,10	4,24	26,50	373,29	4,01	25,07	424,08

*во секоја таблетка, декларирано е дека треба да има точно 400 mg SMX