

Тема 1. Класифікація, структура і функції біологічно активних речовин

План:

1. Біологічно активні речовини рослин
2. Класифікація лікарських засобів органічної природи

1. Біологічно активні речовини рослин

Основною властивістю рослинних організмів є утворення під дією світла з неорганічних мінеральних речовин ґрунту і з вуглекислого газу повітря необхідних для життєдіяльності рослини органічних речовин. Хімічні сполуки, що мають лікувальні властивості, поділяються на кілька груп речовин, а саме: алкалоїди, глікозиди, сапоніни, слизи, дубильні речовини, ефірні олії, фітонциди, вітаміни, органічні кислоти, мінеральні солі, мікроелементи і ультрамікроелементи, ензими (ферменти) та інші. Саме вміст вищеперелічених речовин в певних пропорціях і поєднаннях визначає лікарську цінність тієї чи іншої рослини.

Алкалоїди

Алкалоїди синтезуються в рослинах внаслідок обміну речовин як продукт розпаду білків. Це отруйні складні азотні сполуки, що мають лужну реакцію. Алкалоїди містяться в клітинному соку рослин, зазвичай під виглядом солей органічних кислот, вони переважно тверді кристалічні, безбарвні, лише деякі з них розчинні. У з'єднаннях з кислотами алкалоїди добре розчиняються у воді, погано розчиняються в спирті і взагалі не розчиняються в хлороформі. Один і той же алкалоїд може міститися в різних рослинах, що належать до різних родин. Наприклад, алкалоїд берберин міститься в барбарисі амурському (сімейство Барбарисових), в адонісі весняному (сімейство Лютикові) і в чистотілі великому (сімейство макових). Найчастіше носіями алкалоїдів є представники сімейств макових, пасльонових, лютикових. У деяких рослинах їх буває дуже багато, наприклад: в молочному соку головок снодійного маку - 26, в чистотілі звичайному - 14. Один із загальновідомих алкалоїдів кофеїн міститься в зернах кави і листі чаю китайського; атропін - в беладоні лікарській; морфін - в голівках маку снотворного; нікотин - в листі тютюну.

Глікозиди

Глікозиди (флавіони, флавонони, ізофлавіони, ксантони, антоціани, антрахіноні, нітрильні, дигіталісові, фенольні глікозиди - арбутин, саліцин, прімулаверін) - це складні нелеткі і тверді речовини, зазвичай безбарвні кристалічні речовини гіркої смаку, розчинні у воді, розведеному спирті, які містять в собі різні *цукри* (частіше глюкозу). В молекулу глікозиду може входити як один, так і декілька цукрів. Чим більше цукрів в молекулі, тим більше нестійкими є глікозиди. Тому за своїм глікозидним складом живі рослини та лікарська сировина можуть відрізнятися, так як деякі з цукрів при сушінні можуть відщеплюватися. Сполуки глікозидів з іншими речовинами називають *аглікони* (аглікони можуть бути спирти, альдегіди, феноли, терпени, глікоалкалоїди, органічні кислоти). До складу більшості глікозидів входять елементи вуглецю, водню, кисню, іноді - сірки і залишки дуже отруйної синильної кислоти (самбунігрин - у квітках і плодах бузини чорної, амігдалін - у насінні сливових). Глікозиди містяться в клітинному соці різних частин рослин. Під впливом високої температури вони розпадаються на цукри і аглікони. Багато рослин зобов'язані цим речовинам своєю лікарською дією (мучниця звичайна, крушина ламка, алое, гірчак перцевий, горицвіт весняний (адоніс весняний), конвалія травнева, золотушник звичайний, солодка гола, бобівник трилистий, кульбаба лікарська, гірчиця, липа, калина звичайна і багато інші). Цю дію підсилює і прискорює наявність цукрів.

У медицині використовують рослини, що містять глікозиди різних груп. *Серцеві глікозиди*, геніни яких є стероїдами, містять наперстянка, горицвіт весняний, конвалія -

незамінні засоби для лікування різних серцево-судинних захворювань. Фенологікозиди листя мучниці і брусниці в організмі розщеплюються з виділенням фенолів, мають протимікробну дію. А так як ці речовини утворюються в нирках, вони дезінфікують сечові шляхи. Фенологікозиди родіоли рожевої (золотого кореня) знімають розумову і фізичну втому, а речовини триколірної фіалки мають відхаркувальну дію. Тіоглікозиди насіння гірчиці під впливом ферменту виділяють сильно подразнююче ефірне гірчичне масло, що обумовлює дію гірчичників. Антраглікозиди крушини, жостеру і деяких інших рослин діють проносно. Особливу групу утворюють *сапоніни*, водні розчини яких при струшуванні утворюють рясну піну. Введення їх в кров викликає гемоліз (руйнування) еритроцитів, що згубно для організму, а потрапляючи в шлунково-кишковий тракт, такого ефекту не викликають, а надають найрізноманітнішу лікувальну дію. Діють вони як сечогінні і відхаркувальні (наприклад, хвощ польовий, вівсюг польовий, мильнянка лікарська). Сапоніни синюхи, наприклад, є гарними відхаркувальними засобами і заспокоюють центральну нервову систему. Сапоніни близькі за своєю будовою до стероїдів. Гіркі глікозиди часто називають *гіркотами* через їх гіркий смак. Це безазотні речовини. Їх використовують в якості засобів, що збуджують апетит і поліпшують травлення. Гіркоти містяться, наприклад, у моху ісландському (у вигляді центраринової кислоти); в насінні хрестового кореня бенедиктинського; в листі берези; в кошиках календули лікарської (у вигляді календена); в шишкоягодах ялівця (можжевельника) (у вигляді юніперину). Особливу групу утворюють флавоноїдні глікозиди, що володіють різноманітною дією.

Флавоноїди

Флавоноїди - фенольні сполуки. Багато хто з них жовтого кольору, мають Р-вітамінну активність. Під впливом флавоноїдів зменшується проникність і підвищується міцність капілярів. Фізіологічна дія флавоноїдів на судини здійснюється за участю аскорбінової кислоти. Капілярозміцнююча дія властива різним групам фенольних сполук, але більш виражена у катехінів, лейкоантоціанів і антоціанів. У окислених форм - флавонов і флавонолів - ця активність нижче, але вони володіють ефективним протиатеросклеротичною і гіпохолестеринемічною дією (знижує рівень холестерину в крові). Багато флавоноїдів виявляють протизапальну, спазмолітичну, жовчогінну та гіпотензивну дію. Лейкоантоціани характеризуються протипухлинною і радіозахисною активністю. Катехіни підвищують ефективність рентгеноопромінення при лікуванні пухлин і підсилюють опірність організму до іонізуючих випромінювань (радіації).

Флавоноїди широко поширені в рослинному світі. Особливо багаті ними листя гречки, квіткові бутони софори японської, листя і плоди чорної смородини, аронії чорноплідної, горобини звичайної, трава звіробою, плоди обліпихи, насіння кінського каштана, листя кропиви, трава фіалки триколірної і ін.

Кумарини

Кумарини - природні сполуки, в основі хімічної будови яких лежить кумарин або ізокумарин. Сюди також відносять фурукумарини і піранокумарини. Кумарини характерні в основному для рослин родин зонтичних, рутових і бобових. Тут вони знаходяться переважно у вільному вигляді і дуже рідко - у формі глікозидів.

Залежно від хімічної будови кумарини мають різну фізіологічну активність: одні проявляють спазмолітичну дію, інші - капілярозміцнюючу активність. Є кумарини курареподібної, заспокійливої, сечогінної, протиглистної, знеболюючої, протимікробної та іншої дії. Деякі з них стимулюють функції центральної нервової системи, знижують рівень холестерину в крові, перешкоджають утворенню тромбів в кровоносних судинах і сприяють їх розчиненню. Є кумарини, що підвищують чутливість шкіри до ультрафіолетових променів (їх використовують для лікування лейкодермії), що володіють спазмолітичною і коронаророзширювальною дією, що прискорюють загоєння виразок, що стимулюють подих і підвищують артеріальний тиск.

Деякі фурукумарини затримують поділ клітин і тому мають протипухлинну активність. Найбільш виражено це у пеucedаніну, ксантотоксину і прангеніну. Ці речовини підсилюють дію низки хімічних протипухлинних препаратів (сарколізину, асаліну і ін.).

Дубильні речовини

Дубильні речовини - безазотні неотруйні речовини, аморфні або кристалічні речовини, похідні фенолу, розчинні в спирті і воді. З білками і алкалоїдами, а також солями важких металів вони дають осад; з солями заліза утворюють чорнило. На повітрі під впливом ферментів окислюються і перетворюються в червоні або темно-бурі флобафени (які вже не мають лікарської дії), звідки й походить темне забарвлення різних настоїв і відварів. Найбільше дубильних речовин міститься в корі дуба, в коренях перстачу прямостоячого, гірчака зміїного, суниці лісової і в траві звіробію звичайного. Дубильні речовини надають в'язучу і протизапальну дію, особливо при різних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, захворюваннях порожнини рота, опіках, ранах, при шкірних захворюваннях.

Слизи

Слизи - безбарвні речовини, різні за своїм хімічним складом, близькі до полісахаридів. Слиз утворюється при варінні деяких рослин: насіння льону, кореня алтея лікарського, трави моху ісландського; з епідермісу або окремих слизових клітин рослини, рідше - з міжклітинної речовини. Під дією розчинених кислот слиз розпадається на різні цукри. У воді слиз набухає і утворює колоїдні речовини, які пом'якшують і обволікають уражені місця при різних запаленнях. Близькі до слизу пектини стимулюють перистальтику кишечника, так само, як і клітковина городніх рослин і фруктів, яка, крім того, сприяє виведенню з організму холестерину.

Летючі речовини

Летючі речовини з вмістом терпенів, азуленом, терпенових спиртів, фенолів і фенольних ефірів, аліфатичних і ароматичних альдегідів, кетонів, органічних кислот, лактонів, естерів, сульфідів, тіогорчичних олій - це безазотні летючі органічні речовини, які піддаються перегонці з водними парами. Вони бувають безбарвні і сильнофарбовані, часто з приємним ароматним запахом, пекучі на смак, погано розчинні у воді, добре розчиняються в ефірі, хлороформі, спирті, жирних оліях. За дією одні летючі речовини діють як відхаркувальні засоби (тимол, борнеол), інші як сечогінні (олії петрушки, любистку), гірко-ароматичні речовини (ментол, аліцин, азулен), антисептичні, дезинфікуючі (соснові та ялинкові летючі олії). На повітрі летючі речовини стають смолами.

Фітонциди

Фітонциди - органічні речовини, різні за своєю хімічною будовою, які утворюються в різних рослинах в процесі обміну речовин і відрізняються сильною антибіотичною дією, тобто здатністю вбивати різні патогенні мікроорганізми, плісняві грибки і найпростіші, а також стимулювати захисні сили організму хворої людини. Багато фітонцидів міститься в часнику, цибулі, червоному стручковому перці, хроні, кропиви, городньої капусти, яблуках, апельсинах, грейпфрутах, мандаринах, лимонах, брусниці, калині, черемшині. Багаті фітонцидами листя дуба, евкаліпта, берези, сосни, ялини, бузини, смородини. Ці речовини стимулюють регенерацію пошкоджених тканин; стійкі до дії високих температур. Фітонциди інакше називають атмосферними вітамінами, так як, потрапивши в організм людини через легені, вони позитивно впливають на самопочуття і регуляцію нервових процесів.

Органічні кислоти

Органічні кислоти відіграють важливу роль в обміні речовин рослин, є в основному продуктами перетворення цукрів, приймають участь в біосинтезі алкалоїдів, глікозидів, амінокислот та інших біологічно активних сполук, служать сполучною ланкою між окремими стадіями обміну жирів, білків і вуглеводів.

У плодах органічні кислоти переважно знаходяться у вільному вигляді, в листках ж та інших органах рослин переважають їх солі.

Кислоти ділять на дві групи - летючі і нелеткі. До летючих відносять мурашину, оцтову, пропіонову, масляну, валеріанову, ізовалеріанову та ін. Мурашина кислота знайдена в плодах ялівцю звичайного, листі кропиви, траві деревію звичайного. Валеріанова та ізовалеріанова кислоти містяться в підземних органах валеріани, плодах калини та інших рослинах. Запах рослин зумовлений наявністю ефірів летючих кислот. З нелетких кислот найбільш часто зустрічаються яблучна, лимонна, винна і щавлева. Яблучна кислота переважає в зерняткових плодах (яблуках, горобині, аронія ін.), листі тютюну, махорки, бавовни, траві чистотілу, плодах ялівцю. Лимонною кислотою багаті плоди цитрусових, журавлини, брусниці, лимонника китайського та інші. У плодах винограду міститься переважно винна кислота. В листі щавлю, шпинату, черешках листя ревеню овочевого накопичується щавлева кислота. Лікарськими властивостями володіють і ароматичні кислоти рослин - бензойна, саліцилова, галова, кумарова, хлорогенова, каваова, хінна та інші.

Бензойної кислотою багаті плоди журавлини і брусниці, де вона міститься як у вільному вигляді, так і у вигляді глікозиду вакцинін. Ця кислота сприяє тривалому зберіганню плодів, будучи природним консервантом. Глікозиди та ефіри саліцилової кислоти знайдені в плодах малини, ожини, корі різних видів верб.

Хлорогенова, каваова, хінна, шикимова та інші фенолокислоти мають жовчогінну, сечогінну і в деякій мірі капіляррозміщуючу і протизапальну дію, регулюють функцію щитовидної залози.

Ефірні олії

Ефірні олії - леткі ароматні рідини складного хімічного складу, головними компонентами яких є ***терпеноїди***. Приємний запах конвалії, жасмину, троянди, бузку, м'яти, кропу та інших рослин пов'язаний з наявністю ефірних олій. Ефірні олії за зовнішніми властивостями схожі на жирні, хоча за хімічним складом нічого спільного з ними не мають. Ефірними вони названі через свою летючість. Таким чином, назва «ефірні олії» чисто умовна і є лише традиційною, загальноприйнятою.

Ефірні олії містять суміш різних органічних речовин, як рідких, так і кристалічних, легко розчинних один в одному. Так, в м'ятній олії міститься 50% і більше кристалічного ментолу, а в анісовій - до 80% анетолу.

Виділені з рослин ефірні олії являють собою безбарвні або злегка жовтуваті маслянисті рідини зі своєрідним запахом. Виняток становлять ромашкова олія, забарвлена в темно-синій колір, олія гіркокого полину - синьо-зелене.

Ефірні олії містяться у рослин різних сімейств: губоцвітих, гвоздикових, складноцвітих, зонтичних, а також хвойних рослин. Утворюються вони в різних органах: квітках, плодах, листі, коренях, стеблах. Ефірні олії навіть однієї рослини можуть бути різними за складом в різних органах, а значить і за запахом. Різноманітна дія цих продуктів залежить від їх хімічного складу.

2. Класифікація лікарських засобів органічної природи.

Для дослідження, контролю якості та застосування органічних ЛЗ велике значення має їх раціональна класифікація.

При фармакологічній або нозологічній класифікації ЛЗ в одну групу об'єднують різні за хімічною будовою речовини.

В даний час в основу класифікації органічних ЛЗ у фармацевтичній хімії покладена їх приналежність до того чи іншого хімічного класу. З урахуванням будови вуглецевого скелета ЛЗ ділять на три класи:

- ациклічні сполуки, молекули яких складаються з відкритого, прямого або розгалуженого ланцюга атомів вуглецю;

- карбоциклічні сполуки, в молекулі яких знаходиться одне або кілька замкнутих кілець (циклів) атомів вуглецю;
- гетероциклічні сполуки, в молекулі яких кільце містить не тільки атоми вуглецю, а й атоми інших елементів (наприклад, S, N, O).

Кожен з цих класів включає сполуки з тими чи іншими функціональними групами, а значить, і загальними хімічними властивостями.

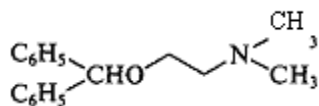
Клас ациклічних сполук об'єднує: вуглеводні (граничні і ненасичені); галогенпохідні вуглеводнів; спирти; альдегіди і кетони; карбонові кислоти та їх похідні; ефіри, прості та складні та ін.

Карбоциклічні сполуки включають дві основні групи: 1) Циклоалкани; 2) ароматичні сполуки (арени).

Кожна з цих груп має підгрупи. Наприклад, ароматичні сполуки включають підгрупи фенолів, кислот і їх ефірів, амінопохідні тощо.

Гетероциклічні сполуки представлені різноманітними групами ЛЗ. Наприклад, ЛС фурана, імідазолу, піридину, пурину, індолу, ізоалоксазина та ін.

Як і всяка інша, розглянута класифікація недосконала. Наприклад, ЛЗ з антигістамінною дією діфенілгідраміні (димедрол)



в курсі фармацевтичної хімії може бути віднесений до групи ЛЗ - простих ефірів. Але, як видно з наведеної структури, димедрол може розглядатися і як похідне діариламіноалкілметану (проявляє різноманітні фармакологічні ефекти), і як похідне аміноалканолу (аналог нейромедіатора ацетилхоліну).

Належність ЛР до того чи іншого хімічного класу обумовлює їх різну фармакологічну активність.

Окремі структурні (функціональні) групи, що входять в молекулу ЛР, визначають його фізико-хімічні характеристики. Подібно неорганічним ЛР речовини органічної природи проявляють активність в залежності:

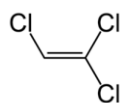
- Від розчинності, обумовленою кислотно-основними властивостями в полярних і неполярних розчинниках;
- Окисно-відновного потенціалу, що дозволяє оцінити реакційну здатність (стійкість) молекули лікарської речовини з окислювачами і відновниками в окремих камерах біологічних систем.

Кислотно-основні властивості можуть бути оцінені за значеннями константи кислотної (основної) іонізації (закон діючих мас) і ступенем гідрофільності або ліпофільності (константа розподілу Нернста). Наприклад, відомо, що бензол ($pK_a = 37,0$) практично не розчиняється у воді, але розчинний в ліпідах. При введенні в молекулу бензолу карбоксильної групи розчинність бензойної кислоти ($pK_a = 4,7$) у воді значно зростає. І як наслідок, збільшується здатність брати участь у хімічних перетвореннях у полярних середовищах організму.

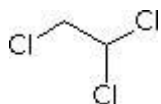
Окислювально-відновні властивості оцінюються за значенням стандартного окисно-відновного потенціалу E (або пов'язаної з ним енергією Гібса ΔG "). Відповідність цих характеристик аналогічним чинникам рідких біосередовищ може бути охарактеризована на підставі « E -pH» (або « ΔG -pH») діаграм крові, лімфи, цитоплазми та інших біосистем. Якщо області стійкості (існування) ЛР та біологічного середовища збігаються (ΔpH), то можна припускати прояв біологічної (терапевтичної) активності речовини.

Наступний етап оцінки біологічної активності полягає в розгляді просторової відповідності при ліганд-рецепторній (L-R) взаємодії: $L + R \rightarrow LR$, де ліганд L - молекула ЛР, рецептор R - активний центр біомолекули в організмі, з яким взаємодіє молекула ЛР.

Приклади, представлені нижче, демонструють, як структура молекули органічної речовини впливає на його біологічну активність. Так, ненасичені сполуки зазвичай значно активніше насичених. Це відноситься в однаковій мірі до ациклічних і циклічних сполук. Наприклад, снодійні властивості трихлоретилену більш виражені, ніж у 1,1,2-трихлоретану:



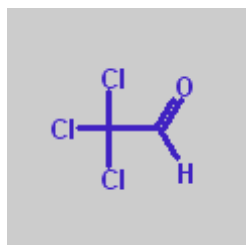
трихлоретилен



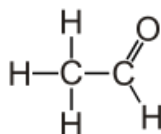
1,1,2-трихлоретан

Терапевтична дія ЛЗ може змінюватися з введенням заступників.

Значний вплив на фізіологічну активність ЛР робить введення в його молекулу атомів галогенів. Наприклад, метан не проявляє наркотичної дії. Навпаки, хлорпохідні: метилхлорид CH_3Cl , хлороформ CHCl_3 , етилхлорид $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ володіють наркотичними властивостями. Хлораль володіє сильнішою гіпнотичним дією, ніж оцтовий альдегід:



Хлораль



ацетальдегід

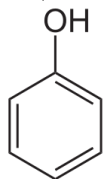
Уведення в молекулу вуглеводню гідроксильної групи також призводить посиленню біологічної активності ЛР.

Зі збільшенням числа гідроксильних груп наркотична дія аліфатичних спиртів знижується. Наприклад, гліцерин (пропан-1,2,3-тріол) на відміну від етанолу наркотичними властивостями не володіє. Це пояснюється більшою розчинністю полігідроксильних сполук у воді і зменшенням їх розчинності в ліпідах. Тому багатоатомні спирти не здатні проникати в багаті ліпідами нервові клітини і не проявляють наркотичного ефекту.

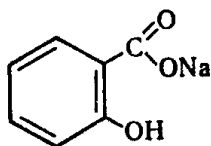
Уведення гідроксильної групи в бензольне кільце приводить до появи антисептичних властивостей, які, наприклад, у двохатомного фенолу резорцину проявляються значно більше, ніж у одноатомного фенолу.

Антисептична дія фенолів посилюється введенням в ядро атомів бромю. Так, у трибромфенолу ці властивості більш виражені, ніж у фенолу або резорцину:

Уведена в молекулу ароматичної сполуки карбоксильна група $-\text{COOH}$, знижує токсичність за рахунок збільшення її гідрофільності. Наприклад, натрієва сіль саліцилової кислоти менш токсична, ніж фенол:



фенол



саліцилат натрію

Функціональні групи, що містять азот, посилюють дію речовин на різні відділи нервової системи. Присутність у молекулі аміногрупи різко підвищує токсичність ЛР. Вторинні аміни, як правило, більш активні, ніж третинні, але менш активні, ніж первинні.

Складні ефіри азотної кислоти, наприклад нітрогліцерин, піддаються перетворенням, у яких утворюється NO, оксид азоту (II), який має судинорозширювальну дію.

Значно менше вивчено питання про спрямованість і силу дії при комбінації двох і більше заступників в одній молекулі органічної сполуки. На прикладі ряду гетероциклічних сполук встановлено, що фармакологічний ефект залежить від орієнтації різних заступників.

Велике значення має вивчення зв'язку між фармакологічною активністю і ізомерією молекул органічних сполук. Наприклад, двоатомні феноли відрізняються за своєю токсичністю. Найменш токсичний метаізомер резорцин.