МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ТАВРИЧЕСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИМ. В.И. ВЕРНАДСКОГО

Химический факультет

Кафедра общей химии

*Системы химического мониторинга*

(курсовая работа)

Хомяков Денис Васильевич

студент IV курса, специальности – химия

Научный руководитель:

кандидат химических наук,

доцент Работягов Константин

Васильевич

Симферополь, 2002

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА 6

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА, ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ И АНАЛОГОВ 8

КЛАССИФИКАЦИЯ И СРАВНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ 13

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ГИНК 16

И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ 16

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА КАК РЕАГЕНТОВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ 18

ВЫВОДЫ 19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 21

ПРИЛОЖЕНИЯ 24

ВВЕДЕНИЕ

Системы мониторинга представляют собой набор средств и инструкций, при помощи которых можно за сравнительно короткий период времени получить необходимую информацию по интересующему нас предмету, а также вести наблюдения за объектом в течение конечного промежутка времени. Системы химического мониторинга с использованием ЭВМ (как локально, так и в составе сетей) имеют то отличие, что поиск непосредственно по химической формуле соединения крайне затруднен тем, что используемые в сети Internet, локальных и корпоративных интрасетях алгоритмы используют индексный поиск по гиперссылкам. Встроенные в поисковые машины алгоритмы поиска также не способны воспринимать поисковые запросы в виде химических формул, не считая нескольких коммерческих, узко профильных узлов, способных при наличии необходимых средств для редактирования химических формул, производить операции поиска, да и то, как правило, использую лишь свою базу данных. Многие уникальные базы данных, например "FLAME" в РХТУ им. Д.И. Менделеева, закрыты от поисковых машин и от несанкционированного использования, так как находятся в интрасетях университетов и других научных заведений, фирм, предприятий.

Однако, некоторая часть материалов доступна для просмотра в Internet, хотя поиск необходимой информации затруднен наличием лишь индексного поиска и полным отсутствием возможности отслеживать информацию во времени. Поиск с использованием старых протоколов доступа (FTP) ещё более сложен и допускает только индексный поиск. Для разработки общих подходов в исследовании необходимо выбрать модельные объекты, как можно точнее имитирующие реальные условия.

В качестве объекта мониторинга взяты гидразиды карбоновых кислот, и в частности, гидразид изоникотиновой кислоты и его производные. Эти соединения широко используются в различных отраслях науки, техники и медицины, хорошо изучены, имеется большое число публикаций по их синтезу, свойствам и строению, изучаются уже достаточно давно (около 100 лет), перспективны для дальнейшего изучения и усовершенствования. Гидразиды являются перспективными азотсодержащими лигандами для синтеза координационных соединений с уникальными свойствами, которые могут найти широкое применение на практике. Особое место занимает ярко выраженное противотуберкулезное действие гидразида изоникотиновой кислоты и его производных. Детально рассмотрены перспективы и тру дности лечения этого опасного заболевания, медикаментозная база, перспективы ее пополнения и оскудения вследствие потери препаратом эффективности.

Замена атомов водорода в молекуле гидразина предельными или ароматическими радикалами приводит к алкил (метил)- или арил (фенил) гидразинам соответственно. Однако структурные возможности молекулы гидразина значительно шире. Каждая из аминогрупп в ее составе обладает нуклеофильными свойствами, таким образом, гидразин - динуклеофил, а следовательно, в зависимости от условий может вступать в реакции с одной или двумя электрофильными частицами [1].

В качестве типичных (но не единственных) примеров нуклеофильных свойств гидразина служит его взаимодействие с производными карбоновых кислот (RCOX) и карбонильными соединениями. Эти реакции приводят к новым органическим производным гидразина - гидразидам и дигидразидам, гидразонам и азинам [1]. Особый интерес представляют гидразиды карбоновых кислот, в частности, гидразид изоникотиновой кислоты и его производные, представляющие собой широкий спектр биологически активных веществ и медицинских препаратов.

Гидразиды карбоновых кислот – не единственные производные гидразина, нашедшие применение в медицине. Соли гидразина и неорганических кислот были открыты значительно раньше, но физиологическая активность неорганических солей гидразина была открыта лишь в начале 60-х гг., открыв новую страницу в фармакологии гидразина и его производных. Некоторые из них до сих пор используются в медицинской практике, как, например сульфат гидразина, известный своей высокой противораковой активностью и с успехом заменяющий значительно более дорогие соединения платины (Pt(NH3)2Cl2 и др.):

Гидразин-сульфат под названием "Сигразин" нашел применение в медицине при лечении больных раком. Онкологические больные обычно испытывают сильное истощение, быструю потерю веса и аппетита. Эти явления вызываются нарушениями углеводного обмена. Известно, что глюкоза в клетках сначала трансформируется в молочную кислоту. В дальнейшем молочная кислота через ряд стадий превращается в углекислоту. Оказалось, что в раковых клетках метаболизм молочной кислоты прекращается. Более того, происходит обратное превращение молочной кислоты в глюкозу. Углеводный обмен - основной источник энергии клетки. Если глюкоза не метаболизирует должным образом, организм, чтобы получать энергию, начинает расщеплять жиры и другие вещества, в том числе составляющие мышечную ткань. В результате и развиваются слабость и потеря веса. Раковые больные обычно умирают не от опухолей, а от пневмонии, инфекции и других болезней, то есть последствий истощения, ослабляющих сопротивляемость организма. Выяснилось, что гидразин-сульфат является ингибитором фермента, отвечающего за синтез глюкозы из молочной кислоты, следовательно, гидразин-сульфат прекращает нарушения углеводного обмена раковых клеток. Состояние раковых больных при приеме гидразин сульфата, как правило, улучшается. Более того, гидразин-сульфат обладает способностью задерживать рост и даже вызывать распад некоторых опухолей. В дополнение к этому гидразин-сульфат, как, впрочем, и многие другие производные гидразина, является ингибитором еще одного фермента - моноаминооксидазы, а это вызывает улучшение общего тонуса. Гидразин-сульфат, лекарственные свойства которого были обнаружены в 60-х годах, в настоящее время занял прочное место среди препаратов, применяемых в онкологической практике.

Однако при длительном приеме в больших дозах гидразин-сульфат может оказывать обратное, то есть канцерогенное, действие. Если регулярно вводить мышам гидразин с пищей, он вызывает легочные аденомы и аденокарциномы. Внутрибрюшинные инъекции вызывают образование сарком или лейкемий. При ингаляциях развиваются лимфосаркомы и клеточные саркомы. Сообщалось о смертных случаях, вызванных раком, среди рабочих, многие годы имевших контакты с гидразином [1].

# ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА

Разработки в области сельскохозяйственного использования

гидразидов карбоновых кислот

Особое внимание в последнее время уделяется гидразиду малеиновой кислоты. Японские ученые разработали оригинальный способ борьбы с аллергией на пыльцу деревьев. Исследования показали, что введение в кедр экологически безопасного малеинового гидразида позволяет уменьшить образование пыльцы на 96 процентов. Исследования пока находятся на стадии экспериментов, сообщает Courier.com.ua (22/05/2001). Гидразид малеиновой кислоты используется как экологически безопасное химическое вещество для предотвращения прорастания картофеля и лука. [2].

Разработки в области медицинского использования гидразидов

карбоновых кислот

Гидразиды фосфорилированных карбоновых кислот и их производные в последнее время нашли применение в медицинской практике в качестве психотропных веществ (ноотропов и антидепрессантов) [3].

Для проведения лабораторных исследований по эффективности противовирусных свойств различных веществ и определения степени чувствительности клинических изолятов вирусов к противовирусным средствам в последнее время получены штаммы вирусов, генетически резистентные к гидразиду 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты, или белвтазиду (вирус ЕСНО-6) и многим другим лекарственным препаратам [4].

Для идентификации туберкулезных бацилл Mycobacterium bovis разработана среда Левенстейна-Йенсена с ТСН (тиокарбонил-гидразид ) [5].

В экспериментальных целях получен Флонивин – БС (новый медицинский препарат) (чистая сухая культура бациллы штамма IP 5832). Культура бациллы штамма IP 5832 представляет собой мутант, обладающий специфическими биохимическими характеристиками по отношению к В. cereus и В. subtilis. Штамм Bacillus IP 5832 генетически резистентен ко всем сульфаниламидам, к гидразиду изоникотиновой кислоты, нистатину и большинству антибиотиков широкого спектра действия [6].

Разработан новый экономичный экологически чистый процесс получения координационных соединений биометаллов (Cu, Fe, Co, Ni, Mn,) биолигандами с использованием неводнымх растворов гидразидов различных карбоновых кислот [7].

Разработки в области технического использования гидразидов

карбоновых кислот

Большое внимание уделяется в настоящее время защите металлов от коррозии, безотходным технологиям и переработке отходов производства.

Предлагается использовать гидразиды алифатических карбоновых кислот, а также симметричные 1,2-диацилгидразины как собиратели для эффективного концентрирования ионов металлов из промышленных сточных вод [8], гидразиды общей формулы R-C(O)NHNH2 как эффективные ингибиторы коррозии металлов [9, 10].

В тоже время установлено, что прочные внутрикомплексные соединения с ионами металлов образуют диацилгидразины общей формулы R1C(O)NHNHC(O)R2 [11]. Проведенные исследования показавают перспективность применения несимметричных диацилгидразинов, где R1 - во всех случаях был остаток олеиновой кислоты, а R2: H3C-, i-H7C3-, 3-C5H5N- и Ph- (методика эксперимента – [12]) как реагентов для формирования конверсионных покрытий для защиты металла от коррозии [13].

Разработки в области использования гидразидов карбоновых кислот

в строительстве

Разработки в этой области ведутся очень активно, но в Internet они не доступны, так как большая часть разработок носит коммерческий характер, и, как следствие, публикуются лишь цель работы и результаты исследования. В бывшем СССР большой вклад сделан Дербишером В. Е (Волгоградский государственный технический университет ( http://www.vstu.ru/)), как наиболее ценные разработки следует отметить применение в цементных композициях гидразидов полимерных карбоновых кислот и других производных гидразина, отходов нефтехимии; синтез и исследование волокнистых полимерных композиционных материалов пониженной горючести на основе эластомерных производных гидразина и многие другие.

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА, ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ И АНАЛОГОВ

ИЗОНИАЗИД (Isoniazidum) Гидразид изоникотиновой кислоты [14]:



Синонимы: ГИНК, Тубазид, Андразид, Хемиазид, ИНХ, Котиназин, Динакрин, Дитубин, Эутизон, Гидранизил, Изокотин, Изониказид, Изоницид, Изонизид, Изотебезид, Неотебен, Ниадрин, Никазид, Никотибина, Никозид, Нидразид, Пелазид, Пиказид, Пиразидин, Римицид, Римифон, Тебексин, Тибизид, Зоназид и др

Препараты ГИНК применяют с 1952 г., хотя изониазид был синтезирован в Праге на 40 лет раньше. Главным из них считают изониазид (Isoniazidum), O. Применяют также метазид, фтивазид, ларусан, салюзид и некоторые другие.

Фармакологическое действие. Является основным представителем производных изоникотиновой кислоты, нашедших применение в качестве противотуберкулезных средств. Другие препараты этой группы (фтивазид и др.) могут рассматриваться как производные гидразида изоникотиновой кислоты. Изониазид обладает высокой бактериологической активностью в отношении микобактерий туберкулеза возбудителей туберкулеза  *М. tuberculosis* (МИК=0,015 мкг/мл). В диких штаммах микобактерий устойчивые формы встречают с частотой 1:100000.. На других распространенных возбудителей инфекционных заболеваний он выраженного химиотерапевтического действия не оказывает.

Фармакодинамика. Изониазид бактерициден, действует на быстро и медленно размножающиеся микобактерий, расположенные вне - и внутриклеточно В микобактерий его концентрация в 50 раз выше, чем в окружающей среде. Абсолютно необходимое условие для поглощения изониазида микобактерией — аэробиоз. Оптимум действия изониазида соответствует рН=5,0-8,0 при температуре 37 0С. Вероятные механизмы действия — замена никотиновой кислоты на изоникотиновую в реакциях синтеза никотинамид-аденин-динуклеотида (изо-НАД вместо НАД), повышение активности системы флавиновых ферментов с образованием перекиси водорода вместо воды; либо нарушение синтеза воска, входящего в состав клеточной стенки и определяющего кислотоустойчивость микобактерий туберкулёза. Существуют и другие гипотезы. Возможно формирование устойчивости *М. tuberculosis* к препаратам ГИНК [25].

Изониазид проявляет высокую активность в отношении микобактерий туберкулеза, особенно активно размножающихся. Положительный результат лечения достигается комбинацией изониазида с другими противотуберкулезными препаратами. Механизм действия — угнетение синтеза миколевых кислот, которые являются компонентом клеточной стенки бактерий. Другие микроорганизмы и клетки макроорганизма не содержат миколевых кислот, чем объясняется высокая избирательность производных изоникотиновой кислоты. Устойчивость к ним микобактерии развивается медленнее, чем к стрептомицину и рифампицину. Для *Mycobacterium tuberculosis* минимальная ингибирующая концентрация (МИК) изониазида составляет 0,05–0,025 мг. Резистентность к изониазиду исчезает быстро, если он применяется в качестве монотерапии [15, I, II, V].

Изониазид дезактивируется в организме путём ацетилирования ферментом N-ацетилтрансферазой и гидролиза. Ацетилирование — важный путь метаболизма многих веществ, содержащих группу NH2 [25].

МЕТАЗИД ( Methazidum ). 1,1-Метилен-бис - (изоникотиноилгидразид).



Практически нерастворим в воде.

Фармакологическое действие. Высокоактивен в отношении микобактерий туберкулеза. По противотуберкулезной активности близок к фтивазиду. Препарат обычно хорошо переносится. При длительном применении возможны такие же осложнения, как при приеме других производных гидразида изоникотиновой кислоты [16, 17, 18, III, IV].

САЛЮЗИД(Saluzidum)3-карбокси–3,4-диметоксибензаль-изоникотиноилгид- разон:



По фармакологической активности не отличается от фтивазида [19, II, III, IV].

САЛЮЗИД РАСТВОРИМЫЙ (Saluzidumsolublle) Диэтиламмониевая соль 2-карбокси-3,4-диметоксибензаль – изоникотиноилгидразона моногидрат:



Синонимы: Опиниазид.

Фармакологическое действие. Обладает высокой бактериостатической (препятствующей размножению бактерий) активностью в отношении микобактерий туберкулеза [19, II, III, IV].

ФЕНАЗИД (Fenazid) (Изоникотиноилгидразино-O,N) железа(II) сульфат, дигидрат. (хелатный комплекс изониазида и двухвалентного железа):



Фармакологическое действие Активен в отношении микобактерий туберкулеза. В основе фармакологического действия феназида лежит модификация молекулы изониазида путем комплексообразования с железом. Это обеспечивает большую безопасность химиотерапии туберкулеза, поскольку блокированный железом хелатный узел молекулы ГИНК теряет способность к взаимодействию с активными центрами металлосодержащих ферментов, а включение первичной аминогруппы гидразина в хелатный цикл комплекса препятствует взаимодействию с N - ацетилтрансферазой. В связи с этим феназид является малотоксичным препаратом, при применении которого не требуется коррекции разовых и курсовых доз препарата в зависимости от скорости его ацетилирования [IV, V].

ФТИВАЗИД (Phthivazidum) 4-Пиридинкарбоновой кислоты [(4-гидрокси-3-метоксифенил) метилен] гидразид, 3-Метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты, изоникотиноил-(3-метокси-4-оксибензаль) -гидразон:



Синонимы: Ваницид, Ваниллаберон, Ванизид.

Фармакологическое действие. Обладает высокой бактериостатической (препятствующей размножению бактерий) активностью в отношении микобактерий туберкулеза. Нарушает синтез фосфолипидов, образует интра - и экстрацеллюлярные хелатные комплексы с двухвалентными ионами, тормозя окислительные процессы и синтез РНК и ДНК. По химиотерапевтическим свойствам и показаниям к применению близок к изониазиду (изониазид образуется при его метаболизме в организме – в печени). По сравнению с изониазидом медленнее всасывается из желудочно-кишечного тракта; при его применении создается несколько меньшая концентрация гидразида изоникотиновой кислоты в крови. Т 1/2 - 2-5 ч. Выводится почками (95% в виде метаболитов), небольшое количество – кишечником [20, 21, I, II, III, IV, V].

Производные ГИНК как антидипрессанты

Антидипрессанты – ингибиторы моноаминооксидазы (ИМАО). Различают обратимого и необратимого действия. Необратимого действия – ниаламид (1-[2-бензилкарбамоил)- этил]-2-изоникотиноилгидразид:



Ипрониазид (исключен из списка лекарственных препаратов - более токсичен, чем ниаламид):



ИМАО часто более эффективны, чем другие антидепрессанты (трициклические). В психиатрии используются при депрессиях, кроме того, уменьшают частоту и интенсивность приступов стенокардии. Опубликованы данные об эффективности ниаламида в комплексной терапии хронического алкоголизма.Кроме того, ниаламид потенциирует действие барбитуратов, аналгетиков, местных анестетиков [23].

# КЛАССИФИКАЦИЯ И СРАВНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Классификация антибактериальных препаратов основана на эффективности их влияния на возбудителя.

Американское торакальное общество по профилактике и лечению туберкулёза к потенциально эффективным препаратам относит амикацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, рифабутин, клофазимин, р-лактамные и макролидные антибиотики.

Центральный комитет Германии по химиотерапии туберкулёза в 1995 г. включил ципрофлоксацин в комбинированную терапию туберкулёза, вызванного микобактериями, устойчивыми к лекарственным препаратам.

Фторхинолоны (максаквин и таривид) вошли в стандарты схемы терапии, утверждённые Минздравом России (1998 г.).

Классификация противотуберкулёзных препаратов

(Международный противотуберкулёзный Союз)

I. Наиболее эффективные препараты

*Синтетический препарат* изониазид (ГИНК)

*Антибиотики:* рифампицин

II. Препараты умеренной эффективности

*Антибиотики:* Стрептомицин, канамицин, флоримицин (виомицин), циклосерин

*Синтетические препараты:*

Этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид (тизамид)

III. Менее эффективные препараты

*Синтетические препараты:* ПАСК, тибон (тиоацетазон)

В учебнике инфекционных болезней США (1997 г.) выделены следующие группы препаратов:

а. препараты первой линии — изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиразинамид и этамбутол;

б. препараты второй линии — этионамид, циклосерин, капреомицин и канамицин;

в. альтернативные препараты — рифабутин, амикацин, ципрофлоксацин и офлоксацин [25].

### Классификация противотуберкулезных препаратов Международного союза борьбы с туберкулезом

I группа(препараты высокой эффективности):

Изониазид, Рифампицин.

II группа (препараты средней эффективности):

Стрептомицин, Канамицин, Виомицин, Циклосерин, Этамбутол, Этионамид, Протионамид, Пиразинамид.

III группа (препараты низкой эффективности):

ПАСК, тиоацетазон.

Наиболее высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза обладают изониазид и рифампицин, поэтому стратегия современной химиотерапии пациентов с впервые выявленным туберкулезом строится на использовании сочетания именно этих препаратов. Комбинирование изониазида и рифампицина с другими ПТП I ряда (пиразинамид, стрептомицин и этамбутол) позволяет достичь излечения большинства пациентов. Наряду с комбинацией монокомпонентных средств применяются комбинированные ПТП, представляющие собой различные сочетания препаратов I ряда. Препараты II ряда, или резервные, используются для лечения полирезистентного туберкулеза. Выбор препаратов и длительность их применения зависят от формы туберкулеза, клинического течения, характера предыдущего лечения, чувствительности *M.tuberculosis* и переносимости ПТП пациентами [26].

По данным компании "Стиролбиофарм":

Противотуберкулезные препараты ранее делили на 2 группы: а) препараты I ряда (основные антибактериальные); б) препараты II ряда (резервные). К препаратам I ряда, являющимся основными химиотерапевтическими средствами для лечения различных форм туберкулеза, относили гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид) и его производные, антибиотики (стрептомицин - см.), ПАСК и ее производные. Высокоэффективным противотуберкулезным препаратом является рифампицин. К препаратам II ряда относили этионамид, протионамид, этамбутол, циклосерин, пиразинамид, тиоацетазон, канамицин (см.), флоримицин. Препараты II ряда (резервные) менее активны по действию на микобактерии туберкулеза, чем изониазид и стрептомицин; их основная особенность заключается в том, что они действуют на микобактерии, ставшие устойчивыми к препаратам I ряда. Противотуберкулезные препараты I ряда высокоэффективны, однако при их применении довольно быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза. При изолированном применении одного препарата, устойчивые формы микобактерий могут появляться уже через 2 - 4 мес. Развитие устойчивости микобактерий наступает значительно медленнее при одновременном применении разных препаратов. Поэтому современная антибактериальная терапия туберкулеза является комбинированной. Больному одновременно назначают 3 или 2 препарата, причем комбинироваться могут препараты I ряда (например, изониазид со стрептомицином и ПАСК) или I и II ряда (например, изониазид с циклосерином или с этионамидом и др.). Противотуберкулезные препараты распределяют также по степени их эффективности. Наиболее высокой бактериостатической активностью обладает изониазид, являющийся основным препаратом, особенно при лечении впервые выявленных больных туберкулезом, а затем рифампицин. Остальные препараты распределяются по активности следующим образом: стрептомицин > канамицин > пиразинамид > этионамид = протион - амид > этамбутол > циклосерин > флоримицин > ПАСК > тиоацетазон. Большинство противотуберкулезных препаратов действует на мико- бактерии туберкулеза бактериостатически, подавляя их размножение и уменьшая их вирулентность. Изониазид и рифампицин могут в больших концентрациях действовать бактерицидно. Для получения стойкого лечебного эффекта и предупреждения возможных рецидивов противотуберкулезные препараты должны применяться длительно. Выбор препаратов и длительность их применения зависят от формы туберкулеза и его течения, предыдущего лечения, чувствительности микобактерий туберкулеза к препарату, его переносимости и др. При комбинировании препаратов следует сохранять в комбинации 1 или 2 препарата I ряда, особенно изониазид, если нет противопоказаний или лекарственной устойчивости к нему. При комбинированном применении доза каждого из взятых препаратов обычно не уменьшается.

# КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ГИНК

# И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

В настоящее время используется ряд комбинированных ПТП (см. приложения №1 и №2). Создание части из них обусловлено рекомендованными ВОЗ протоколами краткосрочной химиотерапии туберкулеза, включающей две фазы лечения: начальную и фазу продолжения. Комбинированные ПТП представляют различные сочетания препаратов I ряда: рифампицина, изониазида, пиразинамида, этамбутола. Использование комбинированных ПТП наиболее оправданно в период амбулаторного лечения и у пациентов, которые высказывают опасение или недоверие к приему большого числа таблеток. При приеме комбинированных ПТП следует помнить об особенностях нежелательного действия каждого из компонентов и возможности суммирования нежелательных реакций [27].

**Римактацид150**

**Rimactazid** Противотуберкулезное средство комбинированного состава.

**Состав:** В 1 драже Римактацида 150 содержится 150 мг рифампицина (активное вещество препарата Римактан) + 100 мг гидразида изоникотиновой кислоты.

Фармакологические свойства

Римактацид объединяет в одном драже два пероральных бактерицидных противотуберкулезных средства первого порядка:  
1. Рифамцицин, полусинтетический антибиотик из класса рифамицинов.

2. Изониазид.

Сочетание двух противотуберкулезных средств в одном драже упрощает терапию, что особенно важно при лечении в амбулаторных условиях.

Рукокс-4

Состав: Рифампицина -150 мг, изониазида -75 мг, пиразинамида-400 мг, этамбутола гидрохлорида - 275 мг.

Фармакологические свойства: Рукокс-4 комбинированный противотуберкулезный препарат, действие которого обусловлено составными компонентами.

Рифинаг (rifinah )

Рифинаг 150

Состав: рифампицин-150 мг, изониазид-100 мг  
Рифинаг 300  
Состав: рифампицин - 300 мг, изониазид - 150 мг

Рифатер (rifater)

Состав: рифампицин - 120 мг изониазид - 50 мг пиразинамид - 300 мг. Рифампицин - полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы рифампицинов, обладает бактериостатическим, а в высоких дозах и бактерицидным действием, проявляет активность в отношении *M. tuberculosis* (как внутриклеточных, так и внеклеточных) и является противотуберкулезным препаратом первого ряда. Рифампицин угнетает ДНК-зависимую РНК-полимеразу, которая отвечает за синтез генома бактерий.

Этамбутол - химиотерапевтический препарат, проявляющий бактериостатическое действие в отношении микобактерий туберкулеза, резистентных к другим противотуберкулезным средствам. Механизм туберкулостатического действия связан с торможением синтеза нуклеиновых кислот в бактериальной клетке. Первичная стойкость к препарату наблюдается в 1% случаев. Этамбутол является активным практически ко всем штаммам *M. tuberculosis*, в частности *M. bovis* и *M. kansasii*

Пиразинамид действует на микобактерии, устойчивые к туберкулостатическим препаратам 1-го и 2-го ряда, проявляет бактерицидное действие при кислых значениях рН. Предполагают, что противотуберкулезное действие препарата обусловлено его активным метаболитом — пиразиновой кислотой. Хорошо проникает в очаг туберкулезного поражения, его активность не снижается в кислой среде казеозных масс, поэтому назначают при казеозных лимфаденитах, туберкуломах и казеозно-пневмонических процессах. При лечении только пиразинамидом быстро развивается резистентность, поэтому его комбинируют с другими туберкулостатическими препаратами. МИК пиразинамида *in vitro* составляет 20 мг/л. Пиразинамид не действует на атипичные микобактерии.

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА КАК РЕАГЕНТОВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Гидразиды карбоновых кислот являются полупродуктами при синтезах других лекарственных веществ:

3,4-Дигидрокси-1,6-дифенил-2,4-гексадиен-1,6-дион (1), существующий в растворе в виде двух цепных (1X), (1Y) и одной кольчатой (1Z) таутомерных форм, взаимодействует с гидразидами карбоновых кислот с образованием 4-ацилгидразонов 3-гидрокси-1,6-дифенил-2-гексен-1,4,6-трионов (D) и (E).Последние при дегидратации циклизуются с образованием 1-ацил-3-бензоилацетил - 5-фенилпиразолов (2F) и (2G).



R = Me, -CH2Ph, Ar

Полученные соединения (2) обладают бактериостатической активностью по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки и золотистого стафилококка [24].

# ВЫВОДЫ

Результаты проделанной работы выявили практически полное отсутствие доступных систем поиска химической информации на основании структурной формулы химического соединения или отдельного фрагмента его структурной формулы. Существующие системы поиска химической информации на основании структурной формулы практически недоступны для рядового пользователя, так как существуют на коммерческой основе либо представляют собой локальные базы данных с информацией в основном рекламного характера. Системы индексного поиска также дают узкий спектр информации из-за отсутствия специализированных локальных либо глобальных баз данных. Возможным выходом из создавшегося положения является сведение имеющегося по объекту материала в единую базу данных с последующей публикацией её на одном из серверов Internet с предоставлением свободного доступа к ней при условии авторизации с возможностью публикации материалов по объекту мониторинга, сохраняя при этом за конечной группой разработчиков (пользователей) возможность администрирования ресурса.

Что касается объекта мониторинга, то на основании вышеприведенных данных можно сделать несколько выводов:

1. Ввиду того, что за последние более чем 50 лет (изониазид применяется с 1952 года) не было синтезировано ни одного препарата – производного изониазида, превосходящего последний по терапевтической активности (см. таблицу№1), синтез препаратов группы изониазида направлен на создание менее токсичных, и медленнее инактивируемых в организме производных изониазида. Основные усилия ученых приложены к созданию новых антибиотиков, действующих на *М. Tuberculosis.*  (Подробный обзор см. приложения №1, № 2).
2. Успешно зарекомендовали себя комбинированные преператы, содержащие в своем составе изониазид и различные антибиотики (см. таблицу№2). В перспективе – создание комбинированных препаратов, содержащих производные изониазида (аналогов приведенных выше **Римактацид 150**, Рукокс-4, Рифинаг 150, Рифинаг 300, Рифатер). (Подробный обзор см. приложения №1, №2).

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. Н. Зеленин"Гидразин" (http://www.issep.rssi.ru/pdf/9805\_059.pdf) , Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, 1998г.
2. Кравцов С.А. "Зарубежный опыт хранения овощей" http://www.cnshb.ru/vniitei/bases/ics/r/94074948.htm) из статьи:  
   American Vegetable Grower. 1987. Vol. 15. No 6. P. 17-21.
3. Р.И. Тарасова, И.И. Семина "Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения" (Internet – конференция)  1999, № 2 http://www.kstu.ru/jchem&cs/russian/home.htm
4. С.Н. Николаева, Е.И. Бореко, Н.И. Павлова "Штаммы вирусов, обладающие лекарственной устойчивостью к известным химиопрепаратам" патент РФ по а. с. № 1593215 СССР. МКИ 55 0 C 12 № 7/00) (http://www.med.by/DN97/Art11\_8.htm)
5. Lowenstein-Jensen medium with TCH  
   ("Дифференциация человеческих и бычьих палочек туберкулеза") http://bivax.com.ua/bivaxn/ins/sreda/42107.htm.
6. Флонивин-БС (http://medi.ru/doc/f82169.htm).
7. Проект G-894Synthesis of Bio-active Metal-Complexes  
   (Грузинский Технический Университет, Тбилиси, Грузия) http://www.istc/db/inst.nsf/wu/1751
8. Г.И. Зубарева "Выбор высокоэффективных собирателей различных классов для флотационного извлечения ионов металлов из промышленных сточных вод" журнал "Химическая промышленность", 2001г., №10,   
   on-line версия номера: http://www.thesa.ru/chemprom/2001\_r/2001\_10.html,   
   документ: http://www.thesa.ru/chemprom/2001/10\_01/ZYBA.PDF
9. Радушев А.В., Шеин А.Б., Аитов Р.Г. и др. "Защита металлов" . 1992. т. 28. №5. стр.845
10. Аитов Р.Г., Шеин А.Б., Леснов А.Е., Радушев А.В. "Защита металлов", 1994. т. 308. №5. 548.
11. Мачхошвили Р.И. "Диссертация на соискание учёной степени доктора химических наук". М. ИОНХ им. Н.С.Курнакова. 1985. 417
12. Шукстов Д.В., Иванов М.Г., Анисимова О.С. "Практика противокоррозионной защиты" 1999, №3(13), стр. 47.
13. М.Г. Иванов, Д.В. Шукстов "Конверсионные покрытия дна основе несимметричных диацилгидразинов, как средство борьбы с коррозией" http://www.anticor.ru/nauka2.html
14. М.Д. Машковский "Лекарственные средства", том 2, издание14, издательство "Новая Волна", 2002г, стр.306.
15. Электронные публикации:  
     Большая медицинская энциклопедия (http://www.sciteclibrary.ru/texsts/rus/medens/dr ug1433.htm);  
    Универсальная товарно-сырьевая база (http://www.magashell.ru/).  
    Словари и энциклопедии on-line (http://med.academic.ru/misc/med\_item.nsf/ByID/NT0000A962);  
    http://medi.ru/doc/001tuber.htm;  
    http://www.apteka.pl.ua/view.php, http://www.hamovniki.net/~alchemist/tests/3/pharm/test.php
16. метазид (http://www.pharmnews.kz/opisanie/7833.html).
17. М.Д. Машковский "Лекарственные средства", том 2, издание14, издательство "Новая Волна", 2002г.
18. Электронные публикации:  
    Государственный реестр лекарственных средств (http://www.recipe.ru/docs/reestr//);  
    Противотуберкулезные препараты (http://www.antibiotic.ru/ab/065-75.shtml); опиниазид (http://www.medicus.ru/).
19. М.Д. Машковский "Лекарственные средства", том 2, издание14, издательство "Новая Волна", 2002г, стр.309.
20. М.Д. Машковский "Лекарственные средства", том 2, издание14, издательство "Новая Волна", 2002г, стр.308.
21. Электронные публикации:  
    Информационная медицинская сеть НЕВРОНЕТ (http://www.neuro.net.ru/).
22. М.Д. Машковский "Лекарственные средства", том 2, издание14, издательство "Новая Волна", 2002г, стр.309.
23. М.Д. Машковский "Лекарственные средства", том 1, издание14, издательство "Новая Волна", 2002г, стр.94.
24. Широнина Т.М., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О Тезисы V конференции по органической химии (http://www.ustu.ru/htdig/)
25. "Беседа девятая "Противотуберкулезные препараты" http://onco.debryansk.ru/library/tbc/b09.htm
26. Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов "Практическое  руководство по антиинфекционной  химиотерапии" (http://www.microbiology.ru/ab/).
27. "Комбинированные противотуберкулезные препараты" (http://www.microbiology.ru/ab/065-75.shtml)

Нижеприведенные ссылки указывают на адрес сервера (как правило, поисковой системы), на котором размещена статья (или статьи), включающая описание нескольких препаратов:

* + 1. Большая медицинская энциклопедия (http://www.farmo.ru/).
    2. Справочник лекарственных препаратов (http://www.info.kharkov.ua/).
    3. Справочник (http://apteka.omsk.net/spravka/18-9.htm).
    4. "Туберкулез" (http://medi.ru/) .
    5. "Чем лечить туберкулез в России" (http://www.apteki.nnov.ru/).

# ПРИЛОЖЕНИЯ

##### Приложение №1. Противотуберкулезные препараты. Основные характеристики и особенности применения

(По данным "Практическое руководство по антиинфекционной химиоте*р*апии" под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова).

*Основной сервер:* http://www.microbiology.ru/

*Постоянный адрес статьи*:

http://www.microbiology.ru/ab/065-75.shtml-kombinir

| МНН | F (внутрь) % | Т½, ч\* | Особенности ЛС |
| --- | --- | --- | --- |
| Изониазид | 80-90 | 1-4 | Один из наиболее эффективных ПТП I ряда. Действует бактерицидно на микобактерии в стадии размножения, бактериостатически - в стадии покоя. Средняя токсичность. Наиболее частые НР: нейротоксические. |
| Метазид | НД | НД | Аналог изониазида. Менее эффективен |
| Опиниазид | НД | НД | Аналог изониазида. Менее эффективен |
| Фтивазид | НД | НД | Аналог изониазида. Менее эффективен |
| Рифампицин | 95 | 1-4 | Один из наиболее активных ПТП I ряда. Бактерицидное действие. Средняя токсичность. Наиболее частые НР: гепатотоксические. Может окрашивать мочу, мокроту и слюну в красный цвет. Имеет клинически значимые взаимодействия со многими ЛС |
| Рифабутин | 95-100 | 16-45 | ПТП II ряда.По структуре и свойствам близок к рифампицину. *Отличия:* - более активен в отношении атипичных микобактерий; - биодоступность не зависит от приема пищи; - может вызывать увеит; - взаимодействует с меньшим числом ЛС; |
| Пиразинамид | 80-90 | 9-12 | ПТП I ряда со средней эффективностью. Слабый бактерицидный эффект. Выраженное «стерилизующее» действие. Низкая токсичность. Наиболее частые НР: желудочно-кишечные |
| Этамбутол | 75-80 | 3-4 | ПТП I ряда со средней эффективностью. Оказывает бактериостатическое действие. Активен только в отношении размножающихся микобактерий. Низкая токсичность. Наиболее частые НР: желудочно-кишечные, нарушения зрения |
| Циклосерин | 70-90 | 10 | ПТП II ряда со средней эффективностью. Бактериостатический или бактерицидный эффект, в зависимости от концентрации. Высокая токсичность. Наиболее частые НР: нейротоксические и желудочно-кишечные |
| Этионамид, протионамид | НД | 2-3 | ПТП II ряда со средней эффективностью. Бактериостатическое действие. Средняя токсичность. Наиболее частые НР: желудочно-кишечные и гепатотоксические. |
| ПАСК | НД | 0,5 | ПТП II ряда с умеренной эффективностью. Бактериостатическое действие. Средняя токсичность. Плохо переносится из-за частых НР со стороны ЖКТ |
| Тиоацетазон | НД | 13 | ПТП II ряда с низкой эффективностью. Бактериостатическое действие. Средняя токсичность. Наиболее частые НР: гепатотоксические, желудочно-кишечные и гематологические |
| Капреомицин | - | 4-6 | ПТП II ряда (не входит в классификацию МСТБЛ). Бактериостатическое действие. Средняя токсичность. Наиболее частые НР: нефротоксические и ототоксические |
| Рифампицин / изониазид / пиразинамид | НД | НД | Синергидное действие.  Выраженный бактерицидный и «стерилизующий» эффект. Используется в I фазе терапии туберкулеза. Возможна суммация гепатотоксичности рифампицина и изониазида. Может вступать в клинически значимые лекарственные взаимодействия (рифампцин) |
| Этамбутол / изониазид / рифампицин | НД | 3 | Синергидное действие. Может применяться для интенсивных и длительных курсов. Возможна суммация гепатотоксичности рифампицина и изониазида. Необходим контроль зрения (этамбутол + изониазид) |
| Этамбутол / изониазид / рифампицин / пиразинамид | НД | НД | Синергидное действие. Применяется в I (интенсивной) фазе терапии туберкулеза. Возможна суммация гепатотоксичности рифампицина и изониазида. Необходим контроль зрения |
| Рифампицин / изониазид | НД | НД | Синергидное действие.  Возможна суммация гепатотоксичности компонентов |
| Рифампицин / изониазид / пиридоксин | НД | НД | Синергидное действие изониазида и рифампицина. Возможна суммация гепатотоксичности изониазида и рифампицина. Пиридоксин предупреждает развитие НР |
| Изониазид / этамбутол | НД | НД | Сочетание изониазида и этамбутола усиливает противотуберкулезный эффект и замедляет развитие устойчивости микобактерий |
| Изониазид / пиразинамид | НД | НД | Усиление бактерицидного эффекта. «Стерилизующее» действие |

##### \* При нормальной функции почек

##### Приложение №2. Противотуберкулезные препараты. Основные характеристики и особенности применения

| МНН | Т½, ч\* | Особенности ЛС |
| --- | --- | --- |
| Изониазид | 1-4 | Один из наиболее эффективных ПТП I ряда. Действует бактерицидно на микобактерии в стадии размножения, бактериостатически - в стадии покоя. Средняя токсичность. Наиболее частые НР: нейротоксические. Необходимо профилактическое применение пиридоксина |
| Метазид | НД | Аналог изониазида. Менее эффективен |
| Опиниазид | НД | Аналог изониазида. Менее эффективен |
| Фтивазид | НД | Аналог изониазида. Менее эффективен |
| Рифампицин | 1-4 | Один из наиболее активных ПТП I ряда. Бактерицидное действие. Средняя токсичность. Наиболее частые НР: гепатотоксические. Может окрашивать мочу, мокроту и слюну в красный цвет  Имеет клинически значимые взаимодействия со многими ЛС |
| Рифабутин | 16-45 | ПТП II ряда. По структуре и свойствам близок к рифампицину. *Отличия:* - более активен в отношении атипичных микобактерий; - биодоступность не зависит от приема пищи; - может вызывать увеит; - взаимодействует с меньшим числом ЛС; - не применяется у детей до 14 лет |
| Пиразинамид | 9-12 | ПТП I ряда со средней эффективностью. Слабый бактерицидный эффект. Выраженное «стерилизующее» действие. Низкая токсичность. Наиболее частые НР: желудочно-кишечные |
| Этамбутол | 3-4 | ПТП I ряда со средней эффективностью. Оказывает бактериостатическое действие. Активен только в отношении размножающихся микобактерий. Низкая токсичность. Наиболее частые НР: желудочно-кишечные и нарушения зрения (необходим контроль зрения) |
| Циклосерин | 10 | ПТП II ряда со средней эффективностью. Бактериостатический или бактерицидный эффект, в зависимости от концентрации. Высокая токсичность.  Наиболее частые НР: нейротоксические и желудочно-кишечные |
| Этионамид, протионамид | 2-3 | ПТП II ряда со средней эффективностью. Бактериостатическое действие. Средняя токсичность.  Наиболее частые НР: желудочно-кишечные и гепатотоксические. |
| ПАСК | 0,5 | ПТП II ряда с умеренной эффективностью. Бактериостатическое действие. Средняя токсичность. Плохо переносится из-за частых НР со стороны ЖКТ |
| Тиоацетазон | 13 | ПТП II ряда с низкой эффективностью. Бактериостатическое действие. Средняя токсичность. Наиболее частые НР: гепатотоксические, желудочно-кишечные и гематологические |
| Капреомицин | 4-6 | ПТП II ряда (не входит в классификацию МСТБЛ). Бактериостатическое действие. Средняя токсичность. Наиболее частые НР: нефротоксические и ототоксические |
| Рифампицин/ изониазид / пиразинамид | НД | Синергидное действие. Выраженный бактерицидный и «стерилизующий» эффект. Используется в I фазе терапии туберкулеза. Возможна суммация гепатотоксичности рифампицина и изониазида. Может вступать в клинически значимые лекарственные взаимодействия (рифампцин) |
| Этамбутол / изониазид / рифампицин | 3 | Синергидное действие. Может применяться для интенсивных и длительных курсов. Возможна суммация гепатотоксичности рифампицина и изониазида. Необходим контроль зрения (этамбутол +изониазид) |
| Этамбутол / изониазид / рифампицин/ пиразинамид | НД | Синергидное действие. Применяется в I (интенсивной) фазе терапии туберкулеза. Возможна суммация гепатотоксичности рифампицина и изониазида. |
| Рифампицин/ изониазид | НД | Синергидное действие. Возможна суммация гепатотоксичности компонентов |
| Рифампицин/ изониазид / пиридоксин | НД | Синергидное действие изониазида и рифампицина. Возможна суммация гепатотоксичности изониазида и рифампицина. Пиридоксин предупреждает развитие НР |
| Изониазид / этамбутол | НД | Сочетание изониазида и этамбутола усиливает противотуберкулезный эффект и замедляет развитие устойчивости микобактерий |
| Изониазид / пиразинамид | НД | Усиление бактерицидного эффекта. «Стерилизующее» действие |

\* При нормальной функции почек

НД - нет данных