

▫ **Лекція 12. Лікарські засоби, що діють переважно на Центральну нервову систему (ЦНС). Частина 3.  
Анальгетики**

**Література до лекції : Курс лекцій «Фармацевтична хімія» стор. 90-100.**

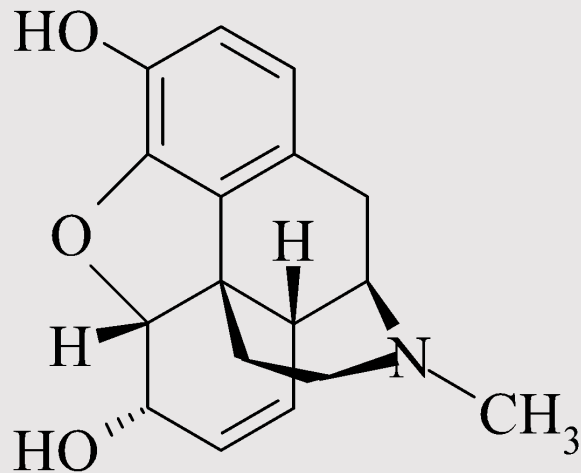
## **Анальгетичні (знеболювальні) препарати**

**Анальгетики поділяють на 2 основні групи:**

- 1. Наркотичні анальгетики – морфін і близькі до нього алкалоїди (*опіати*) та синтетичні сполуки, які мають подібні властивості (*опіоїди*).**
- 2. Ненаркотичні анальгетики, антипіретики та *нестероїдні протизапальні препарати*.**

## Наркотичні анальгетики

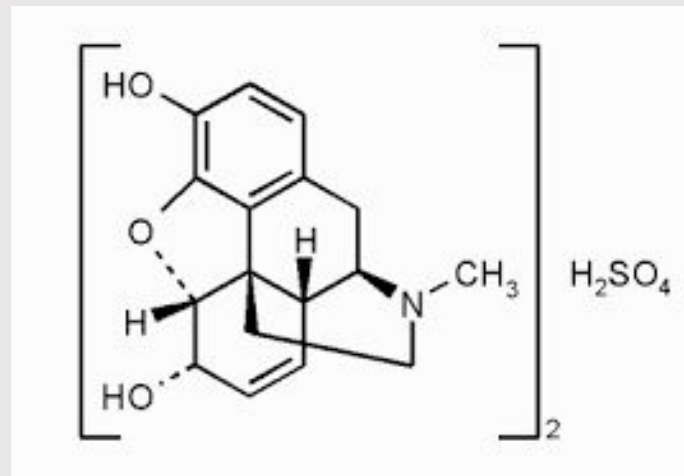
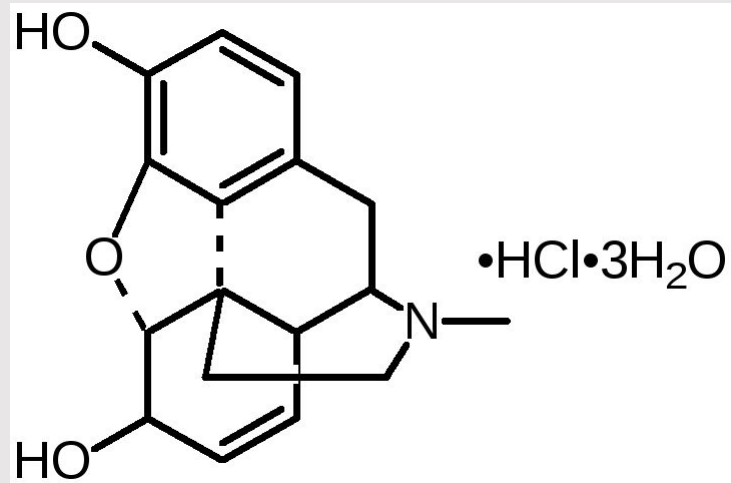
Найбільш відомим представником наркотичних анальгетиків є **морфін**. В недостатніх (для сну) дозуваннях морфін викликає почуття ейфорії, позбавлення від тривожного стану, визволення від больових відчуттів.



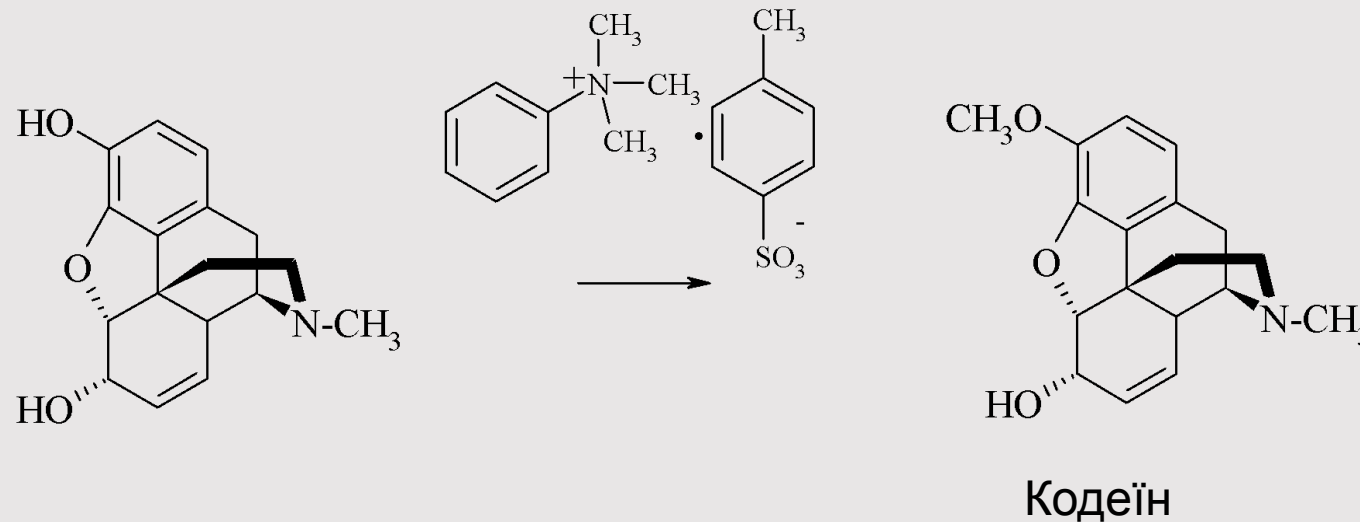
Морфін одержують з застиглому соку опіумного маку (*Papaver somniferum*), де його концентрація складає в середньому 10%. Вперше алкалоїд був виділений у чистому вигляді німецьким фармакологом 1806 р. Ф. Сертюнером. Саме він дав морфіну його назву по імені бога сновидінь у грецькій міфології – Морфея, сина Гіпноса, бога сну.

В медицині морфін застосовують у вигляді солей: гідрохлорид морфіну, сульфат морфіну.

Морфіну гідрохлорид – голчаті кристали білого кольору, що повільно розчиняються у воді, важко розчинні в спирті, ще гірше в хлороформі та діетиловому етері.



**Кодеїн** - метиловий етер морфіну, він також міститься в опії (в кількості 0,2 – 2,0%). Основну його кількість для потреб фармацевтичної промисловості добувають напівсинтетичним шляхом з морфіну:



Застосовується кодеїн у вигляді фосфату, він входить до ряду комбінованих ЛП, зокрема **пенталгіну**, **солпадеїну**, багатьох препаратів від кашлю.

Інші похідні морфіну (**етилморфін**, **бензилморфін** тощо) також одержують напівсинтетичним шляхом.

- *Методи визначення морфіну*

- *ТШХ*
- *УФ, ІЧ-спектроскопія*
- Морфін та його похідні аналізують за хімічними властивостями та наявними в молекулі функціональними групами:
- наявність фенольного гідроксили в молекулі доводять реакцією з **реактивом Маркі** – *утворюється пурпурове забарвлення, яке швидко переходить в синьо-фіолетове* (на відміну від кодеїну);
- реакцією з **хлоридом феруму (III)** – утворення *синього забарвлення* (кодеїн не містить фенольного гідроксили, тому цієї реакції не дає);
- утворенням осадів різного кольору с алкалоїдними осаджуючими реактивами. реактиви Бушарда, Драгендорфа, Майєра, Зонненшейна тощо.

*Препарати морфіну та його похідних належать до наркотичних засобів, тому їх обіг суворо контролюється (Список № 1 «Наркотичні засоби, обіг яких обмежено»).*

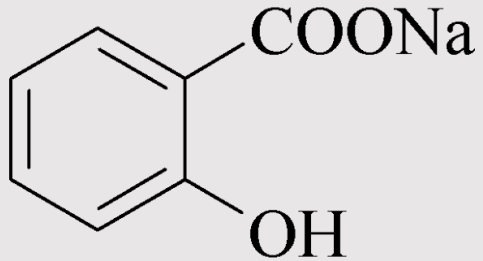
## Ненаркотичні анальгетики (нестероїдні протизапальні засоби)

Ненаркотичні анальгетики виявляють знеболювальну, жарознижуючу (антипіретичну) дію та протизапальний ефект різної сили. Засоби, що мають яскраво виражену протизапальну активність називають *нестероїдними протизапальними засобами*.

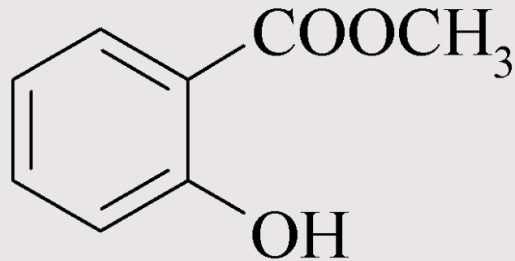
**За хімічною будовою ненаркотичні анальгетики поділяють на:**

- *похідні саліцилової кислоти* (натрію саліцилат, ацетилсаліцилова кислота (аспірин), метилсаліцилат, фенілсаліцилат (салол));
- *похідні піразолону* (антипірін, анальгін тощо);
- *похідні пара-амінофенолу* (парацетамол);
- *похідні фенілоцтової, фенілпропіонової, індолілоцтової та інших карбонових кислот* (ібупрофен, напроксен, індометацин тощо).

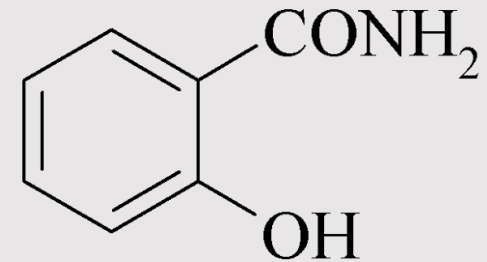
## Похідні саліцилової кислоти



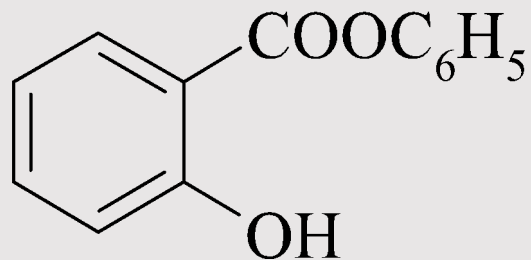
**Саліцилат натрію**



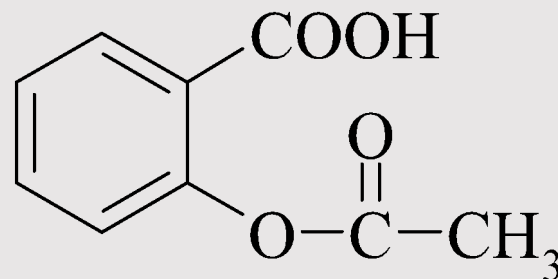
**Метилсаліцилат**



**Саліциламід**



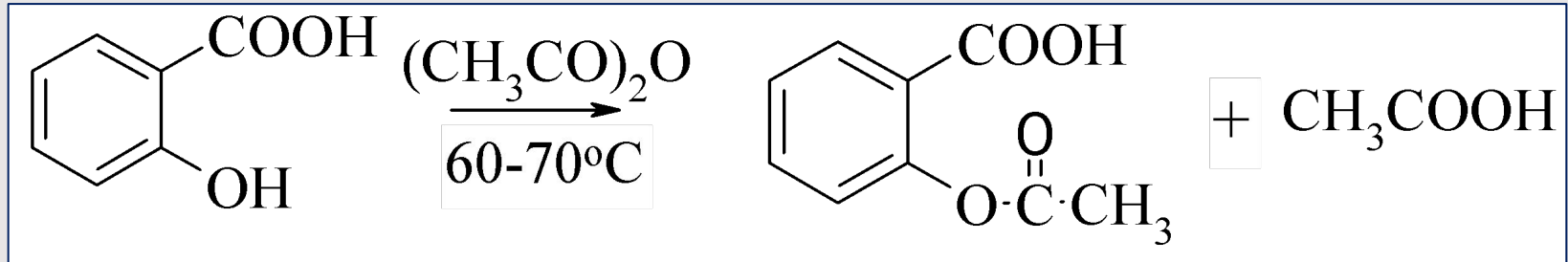
**Фенілсаліцилат**



**Ацетилсаліцилова кислота**



## Метод синтезу аспірину (МНН ацетилсалицилова кислота)



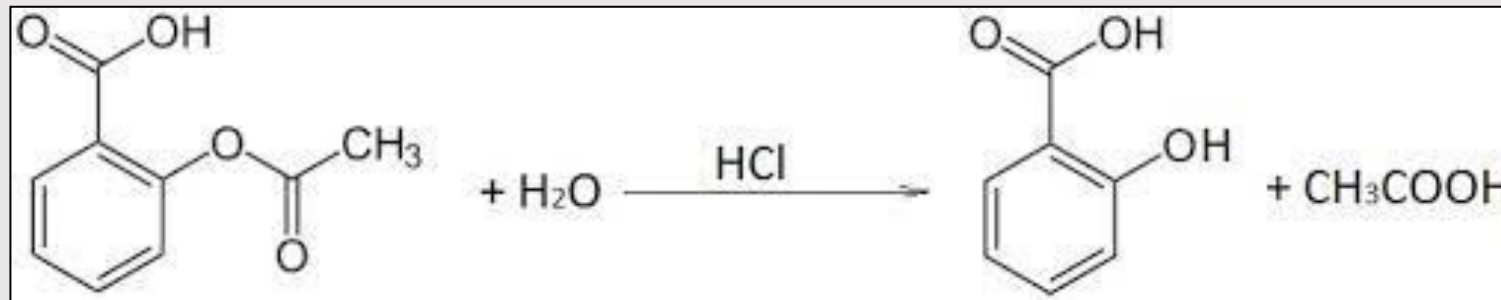
1897 р. Ф. Хоффман, А. Ейхенгрюн, Г. Дрезер



1982 р. Д. Вейн, С. Бергстрем, Б. Самуельсон  
Нобелівська премія:  
механізм дії - *ацетилсалицилова кислота*  
*пригнічує синтез простагландинів та*  
*тромбоксанів.*

1950 р. препарат було занесено до Книги рекордів Гіннеса як анальгетик з найбільшим об'ємом продажу

Ацетилсаліцилова кислота є кристалічною речовиною білого кольору з слабким кислим смаком, що мало розчинна у воді. Під дією вологи ацетилсаліцилова кислота легко гідролізується на саліцилову та оцтову кислоти.



## Методи визначення ацетилсаліцилової кислоти

- Фізичні методи (т.пл.  $136^{\circ}\text{C}$ ).

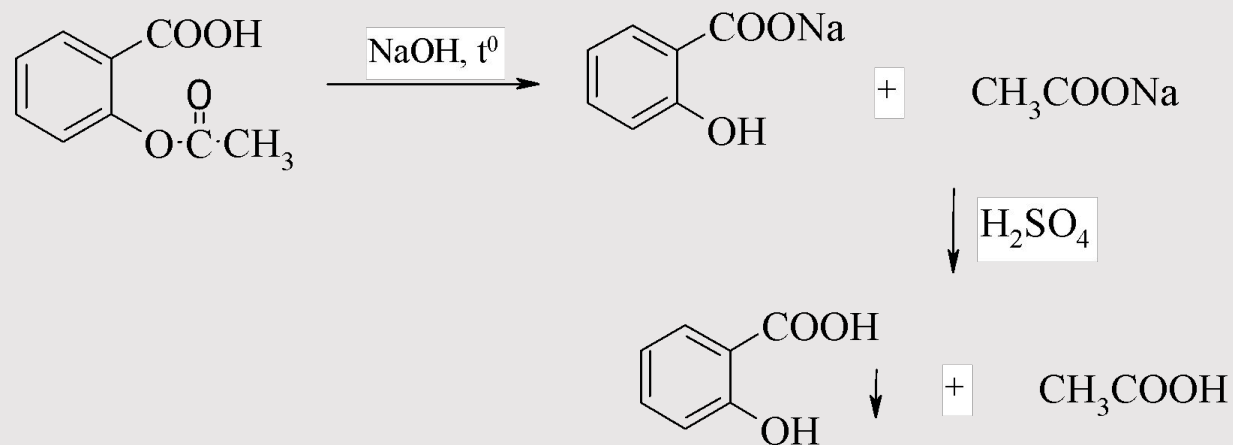
- ІЧ- спектроскопія.

- Хімічні методи.

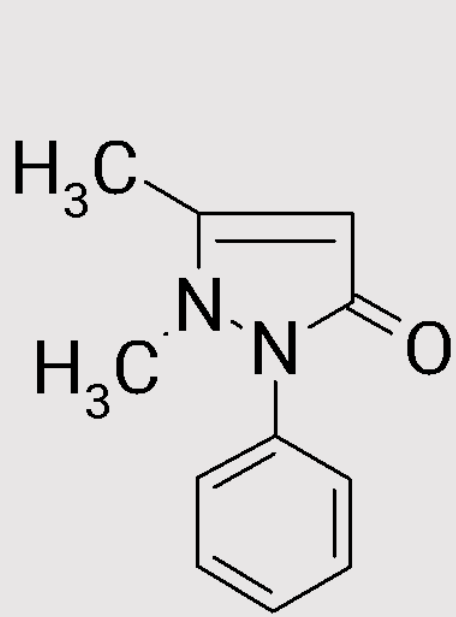
1. Чиста ацетилсаліцилова кислота не має вільного фенольного гідроксилу, тому не дає реакції з  $\text{FeCl}_3$ , на відміну від саліцилової кислоти.

2. Препарати аспірину з реактивом Маркі **утворюють рожево-червоне забарвлення.**

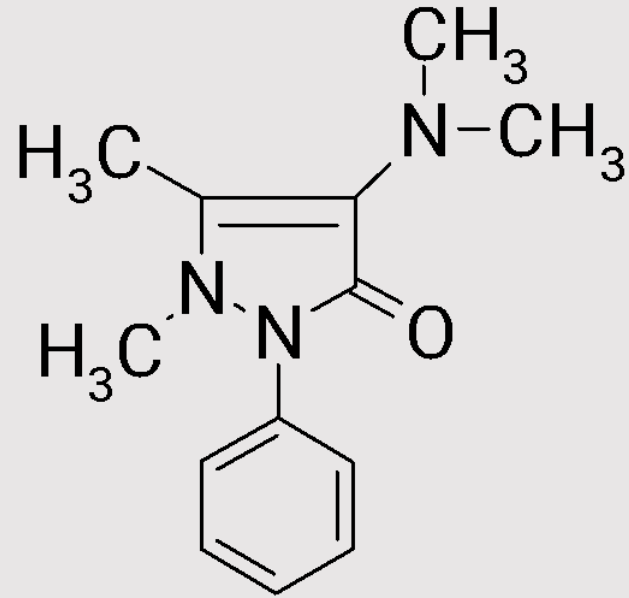
### 3. Лужний гідроліз АСК



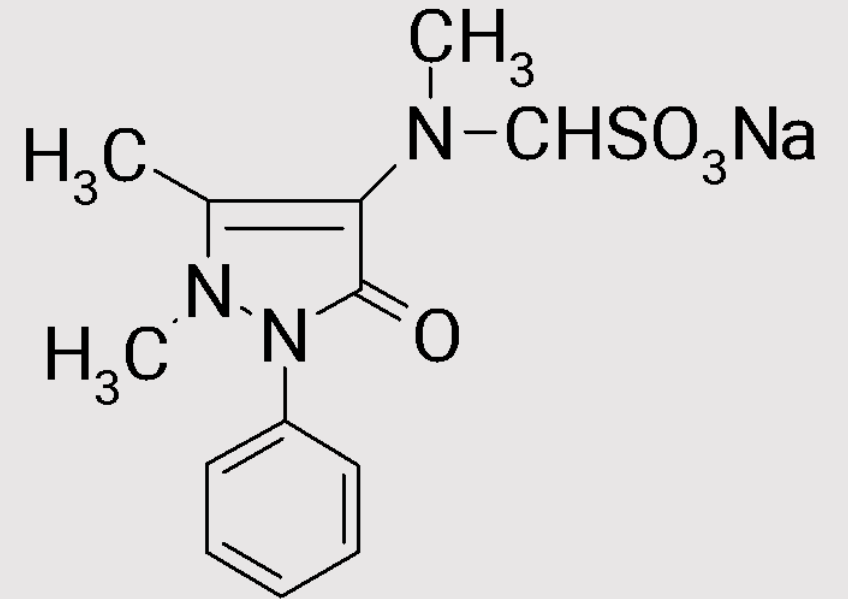
## Похідні піразолону



**Антипирин**

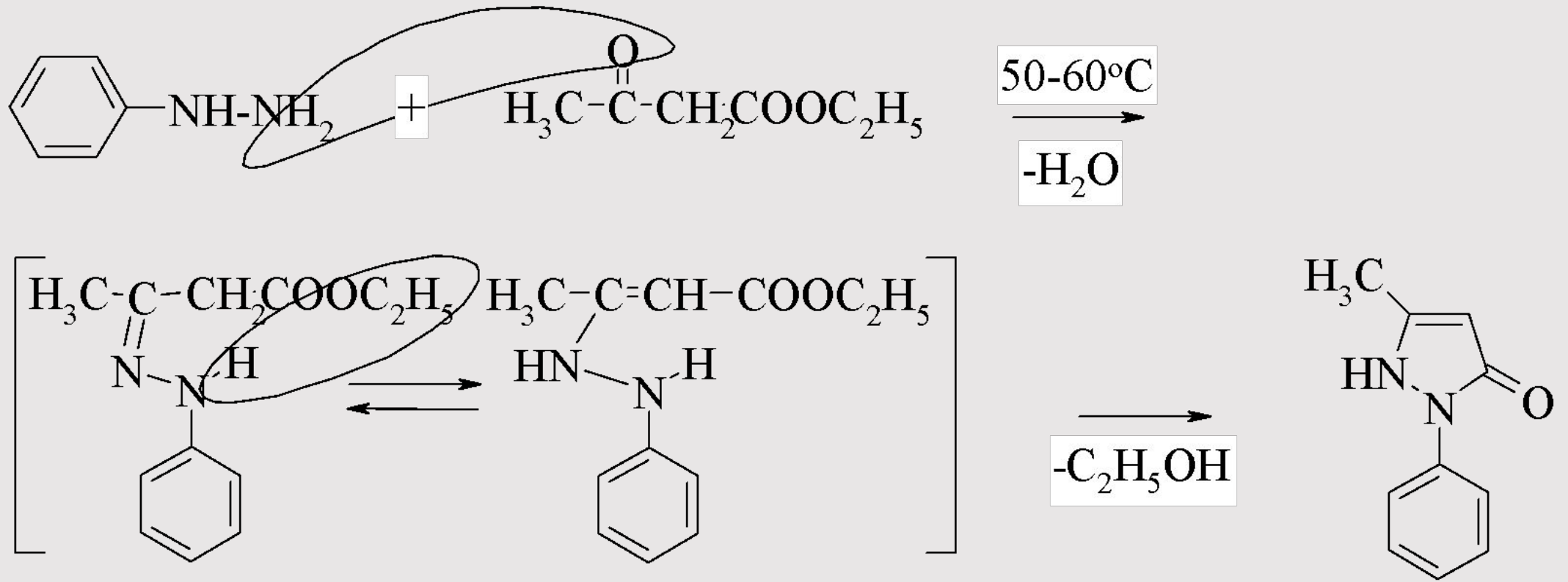


**Амідопірин (пірамідон)**

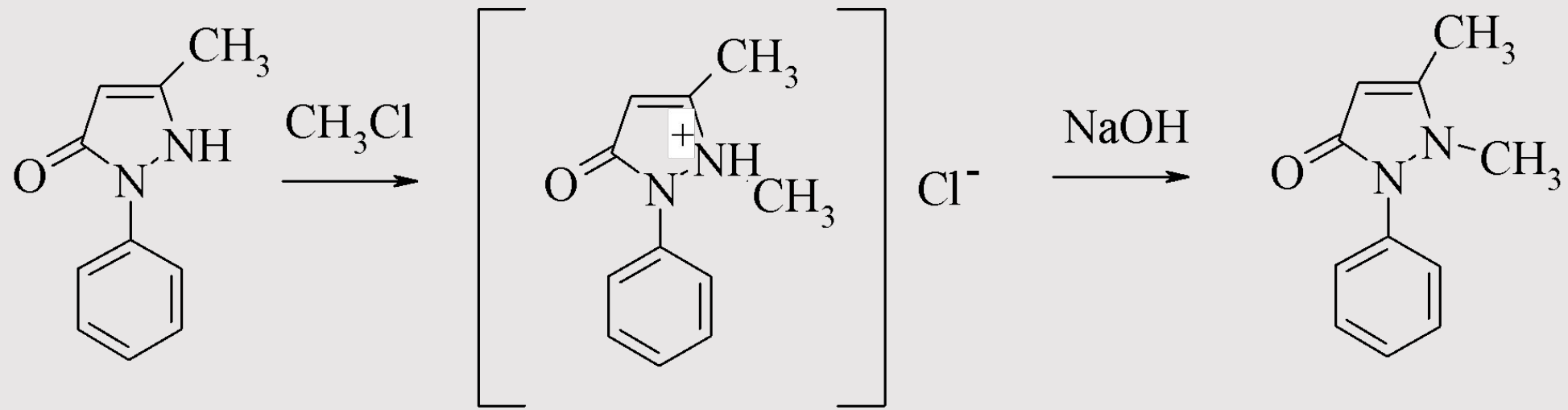


**Анальгін (метамізол натрію)**

**•Метод синтезу препаратів ряду піразолону**



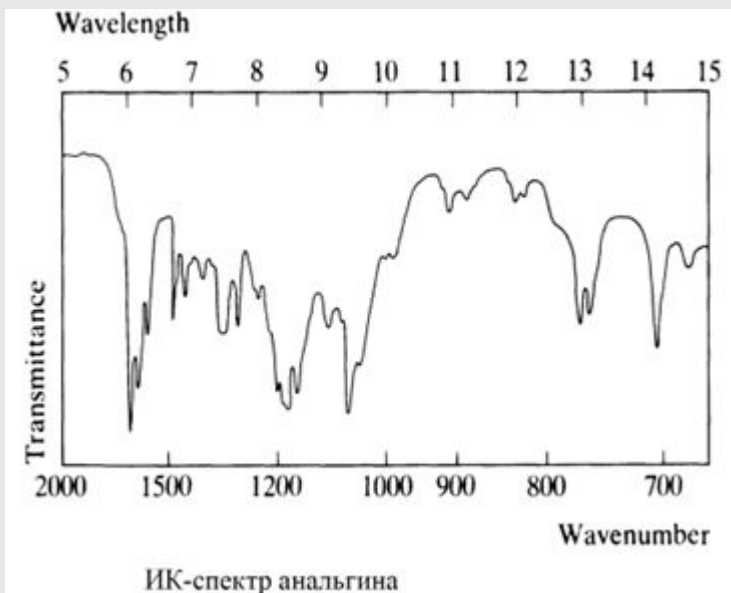
**1-Феніл-3-метил-5-піразолон**



**Антипiрин**

## Методи визначення препаратів ряду піразолону

Антипірин, амідопірин та анальгін – кристалічні сполуки білого кольору без запаху, з гіркуватим смаком. Амідопірин помірно розчинний у воді, легко – в спирті та хлороформі. Анальгін дуже легко розчинний у воді, розчинний в 96 % етиловому спирті.



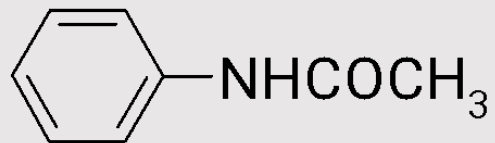
1. Справжність препаратів визначають за допомогою **ІЧ-спектроскопії** (порівнянням з еталонними спектрами).

## 2. Хімічні реакції по визначенню похідних піразолону ґрунтуються на здатності сполук окиснюватись з утворенням забарвлених продуктів:

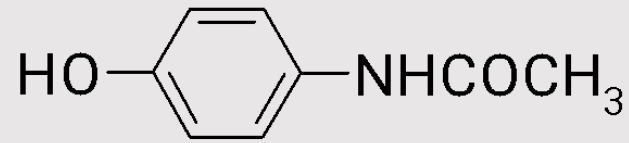
- окиснення препаратів  $\text{H}_2\text{O}_2$  – з'являється **синє забарвлення**, яке швидко зникає і через декілька хвилин переходить в **інтенсивне червоне**;
- забарвлення при реакції з  $\text{FeCl}_3$  (амідопірин – **фіолетове забарвлення**, яке згодом зникає, після чого випадає **бурий осад**, а при додаванні мінеральних кислот **фіолетове забарвлення знову з'являється**; анальгін – спочатку **синє забарвлення**, яке переходить в **червоне**, а потім зникає).
- реакція анальгіну на **іон натрію** – взаємодія з  $\text{K}[\text{Sb}(\text{OH})_6]$ . Утворюється **осад білого кольору**, який розчиняється в мінеральних кислотах і в розчинах лугів:  
$$\text{Na}^+ + [\text{Sb}(\text{OH})_6]^- \rightarrow \text{Na}[\text{Sb}(\text{OH})_6] \downarrow$$



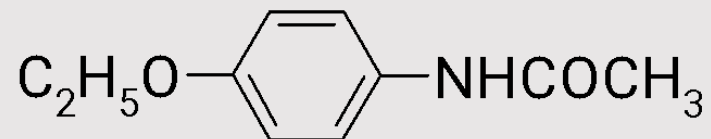
# Похідні *p*-амінофенолу



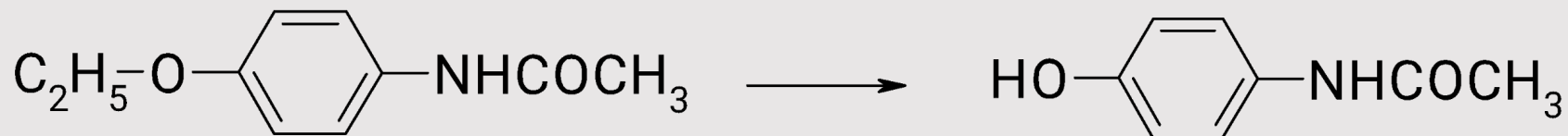
Ацетанлід (антифебрин)



Парацетамол



Фенацетин



• *Метод одержання парацетамолу*



Світовий список торгових назв парацетамолу та парацетамол-вмісних препаратів налічує десятки найменувань. У США частка препаратів на основі парацетамолу складає 67 % від усіх безрецептурних засобів.



- **Методи визначення парацетамолу**

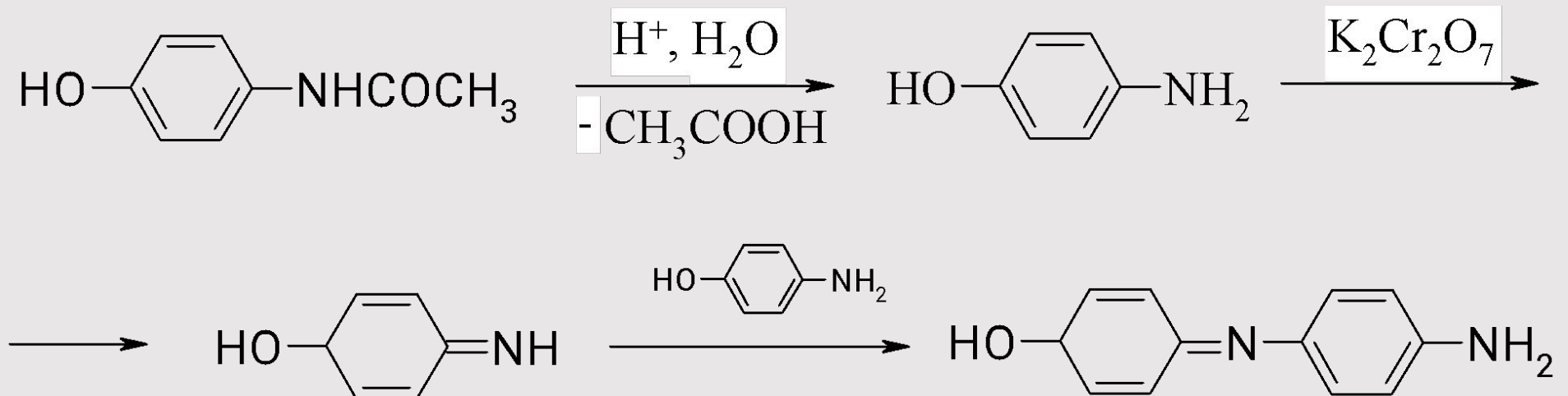
Парацетамол – білий або з кремовим відтінком порошок без запаху, важко розчинний у воді, проте легко розчиняється у спирті та ацетоні.

**Справжність препарату визначають за**

**1. Температурою плавлення (від 168 до 172°C)**

**2. Хімічними реакціями:**

- реакція на фенольний гідроксил – з розчином  $\text{FeCl}_3$  утворюється **синьо-фіолетове забарвлення;**
- кислотний гідроліз амідної групи з подальшим окисненням аміногрупи та утворенням **фіолетового барвника**



**Фіолетовий  
барвник**

• реакція на ацетильну групу – після кислотного гідролізу з'являється запах оцтової кислоти: