

▫ **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.

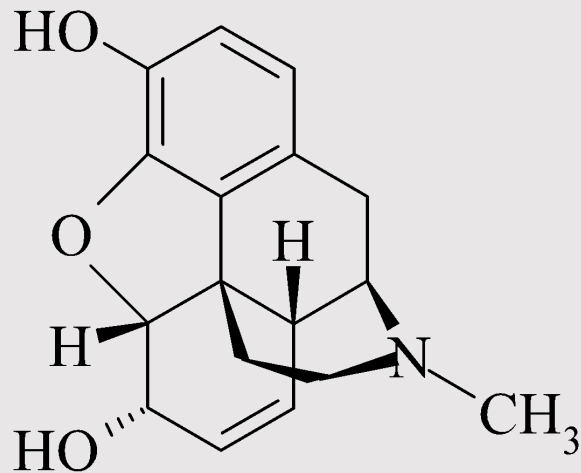
Анальгетичні (знеболювальні) препарати

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

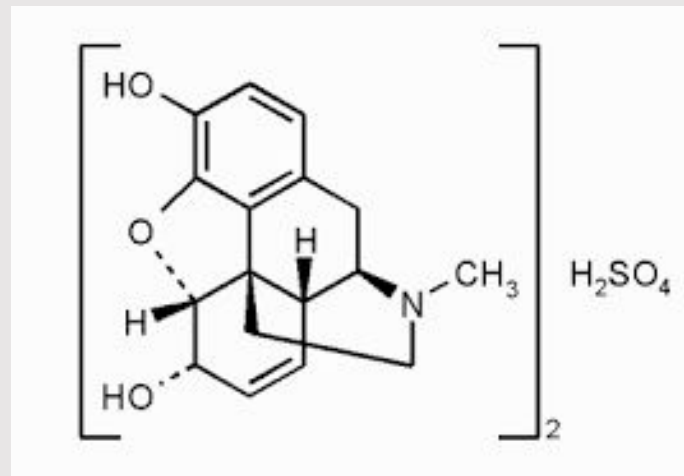
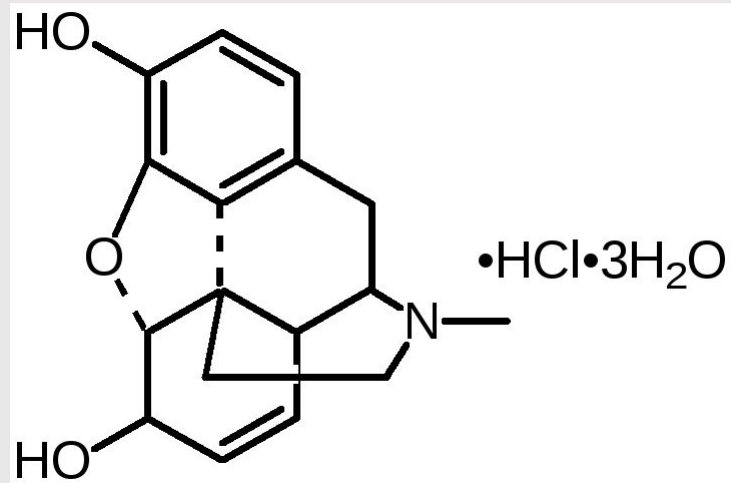
Найбільш відомим представником наркотичних анальгетиків є **морфін**. В недостатніх (для сну) дозуваннях морфін викликає почуття ейфорії, позбавлення від тривожного стану, визволення від больових відчуттів.



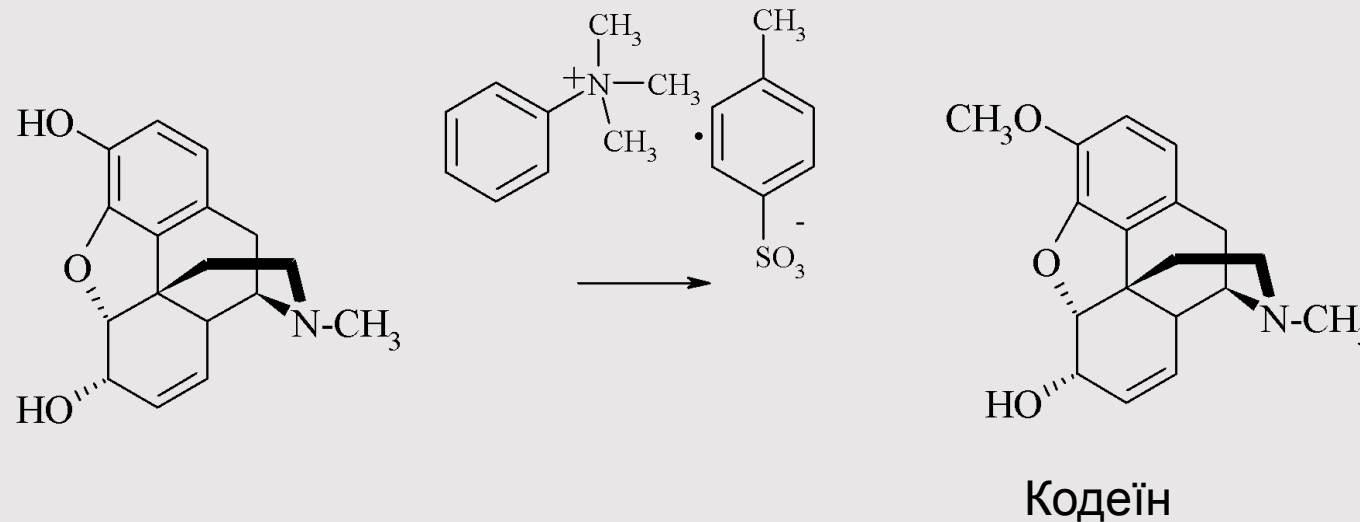
Морфін одержують з застиглому соку опіумного маку (*Papaver somniferum*), де його концентрація складає в середньому 10%. Вперше алкалоїд був виділений у чистому вигляді німецьким фармакологом 1806 р. Ф. Сертюнером. Саме він дав морфіну його назву по імені бога сновидінь у грецькій міфології – Морфея,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

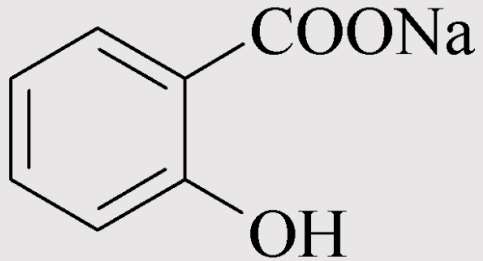
Ненаркотичні анальгетики (нестероїдні протизапальні засоби)

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

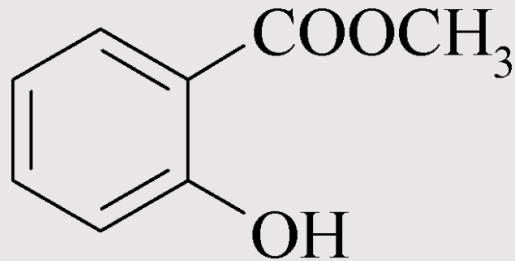
За хімічною будовою ненаркотичні анальгетики поділяють на:

- *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).

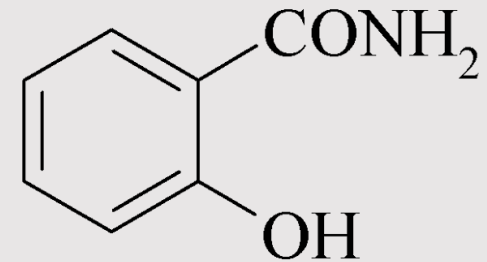
Похідні саліцилової кислоти



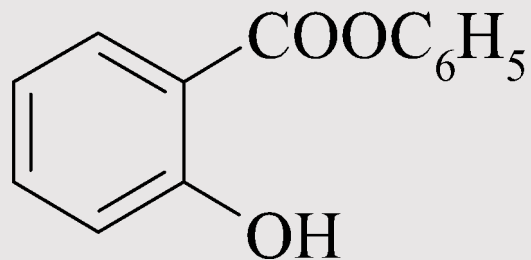
Саліцилат натрію



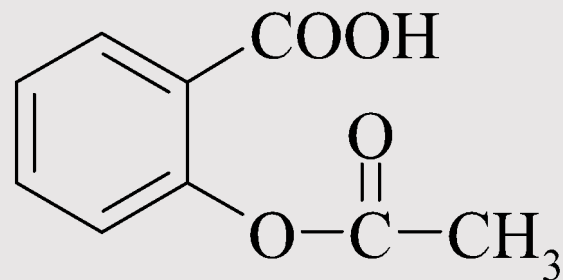
Метилсаліцилат



Саліциламід

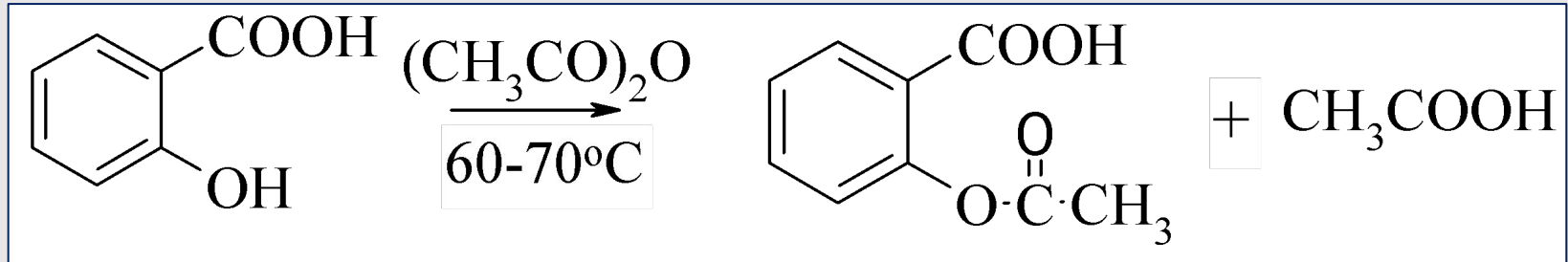


Фенілсаліцилат



Ацетилсаліцилова кислота

Метод синтезу аспірину (МНН ацетилсалицилова кислота)



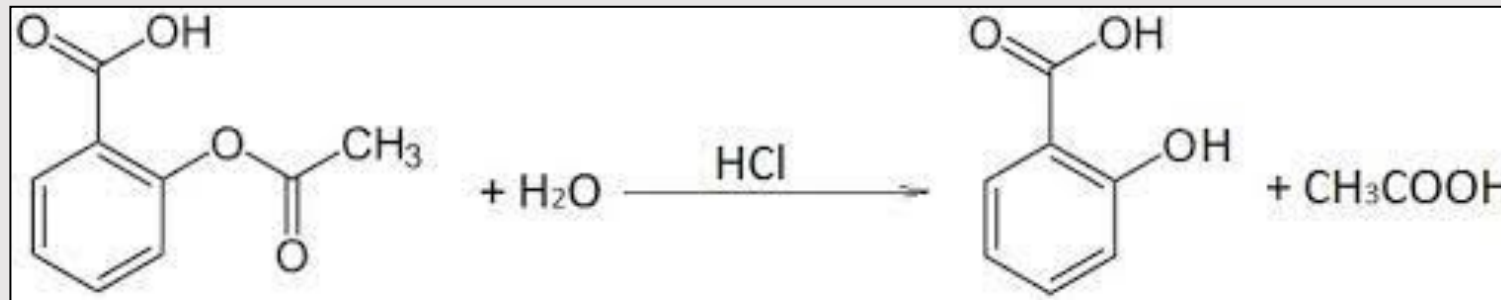
1897 р. Ф. Хоффман, А. Ейхенгрюн, Г. Дрезер



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°C).

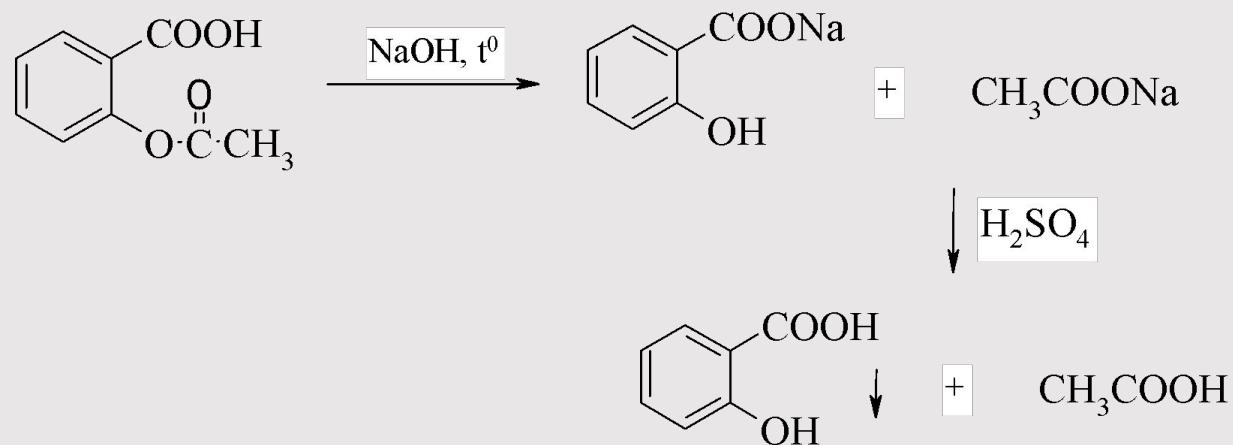
- ІЧ- спектроскопія.

- Хімічні методи.

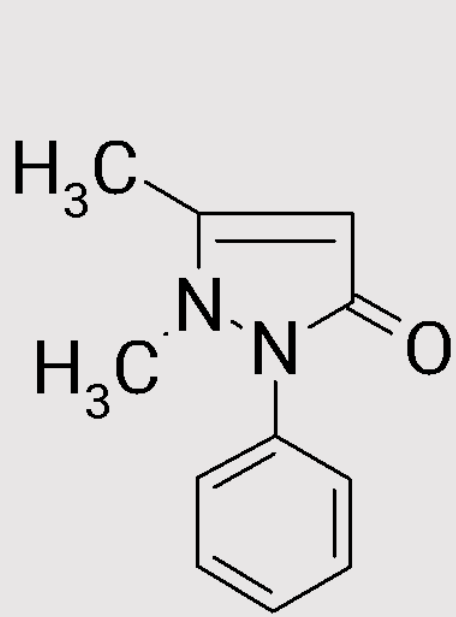
1. Чиста ацетилсаліцилова кислота не має вільного фенольного гідроксилу, тому не дає реакції з FeCl_3 , на відміну від саліцилової кислоти.

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

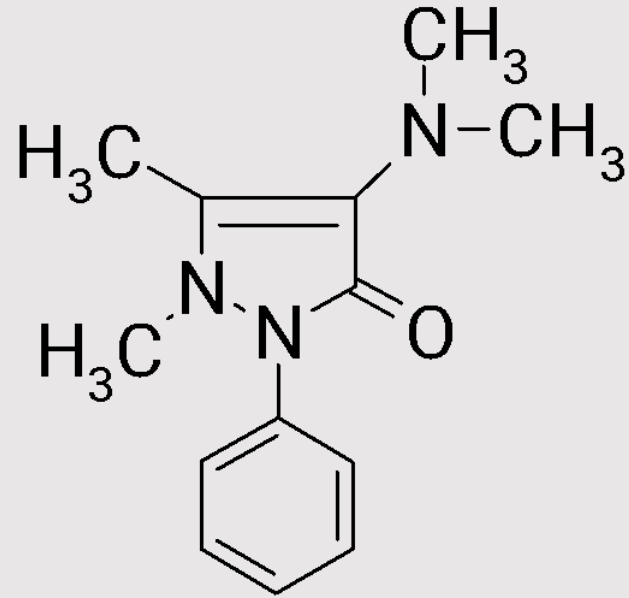
3. Лужний гідроліз АСК



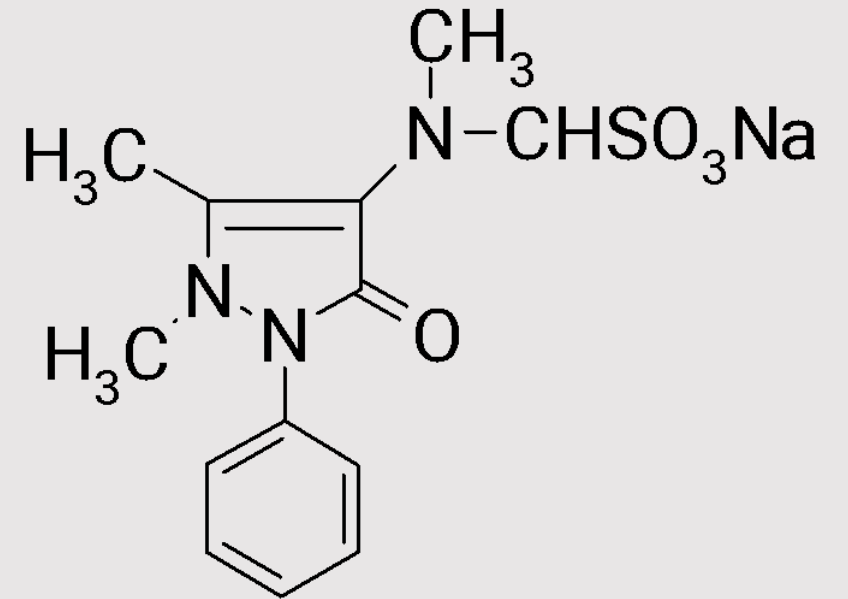
Похідні піразолону



Антипирин

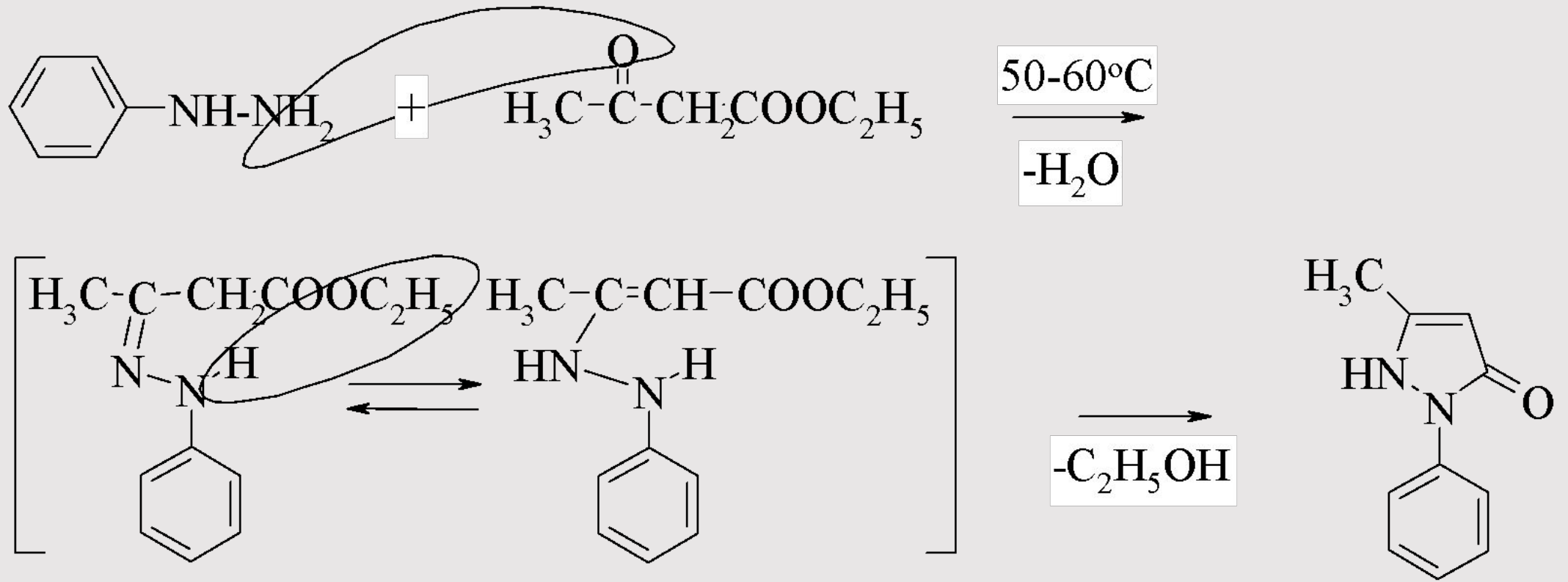


Амідопірин (пірамідон)

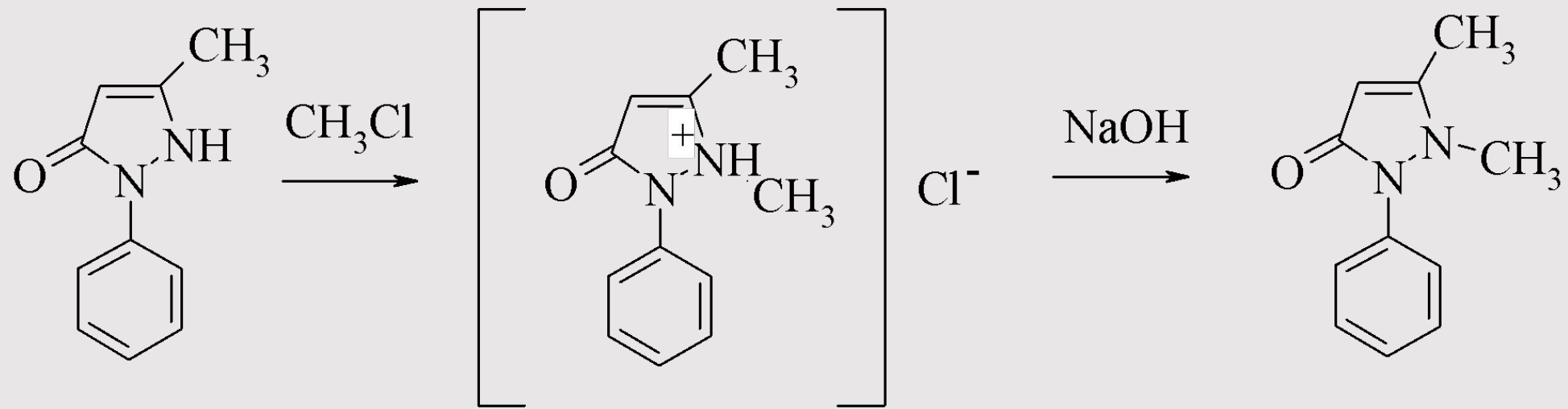


Анальгін (метамізол натрію)

•Метод синтезу препаратів ряду піразолону



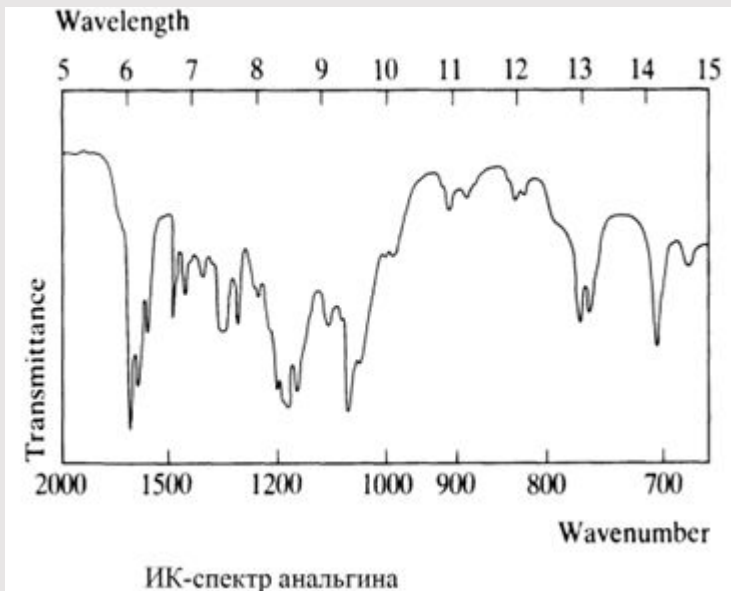
1-Феніл-3-метил-5-піразолон



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.

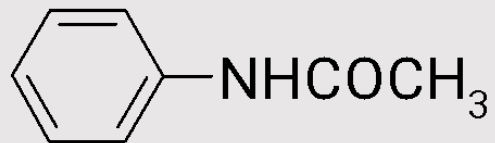


1. Справжність препаратів визначають за допомогою **ІЧ-спектроскопії** (порівнянням з еталонними спектрами).

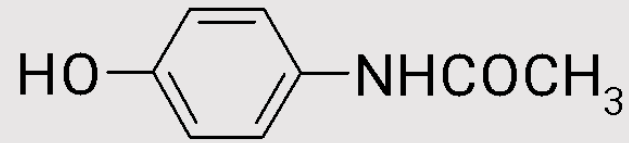
2. Хімічні реакції по визначенню похідних піразолону ґрунтуються на здатності сполук окиснюватись з утворенням забарвлених продуктів:

- окиснення препаратів H_2O_2 – з'являється **синє забарвлення**, яке швидко зникає і через декілька хвилин переходить в **інтенсивне червоне**;
- забарвлення при реакції з 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 анальгину 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:
$$\text{Na}^+ + [\text{Sb}(\text{OH})_6]^- \rightarrow \text{Na}[\text{Sb}(\text{OH})_6] \downarrow$$

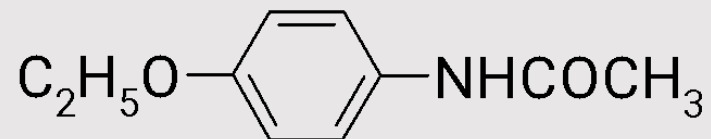
Похідні *p*-амінофенолу



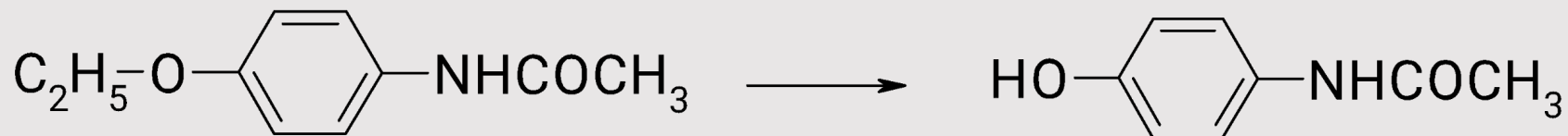
Ацетанлід (антифебрин)



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*

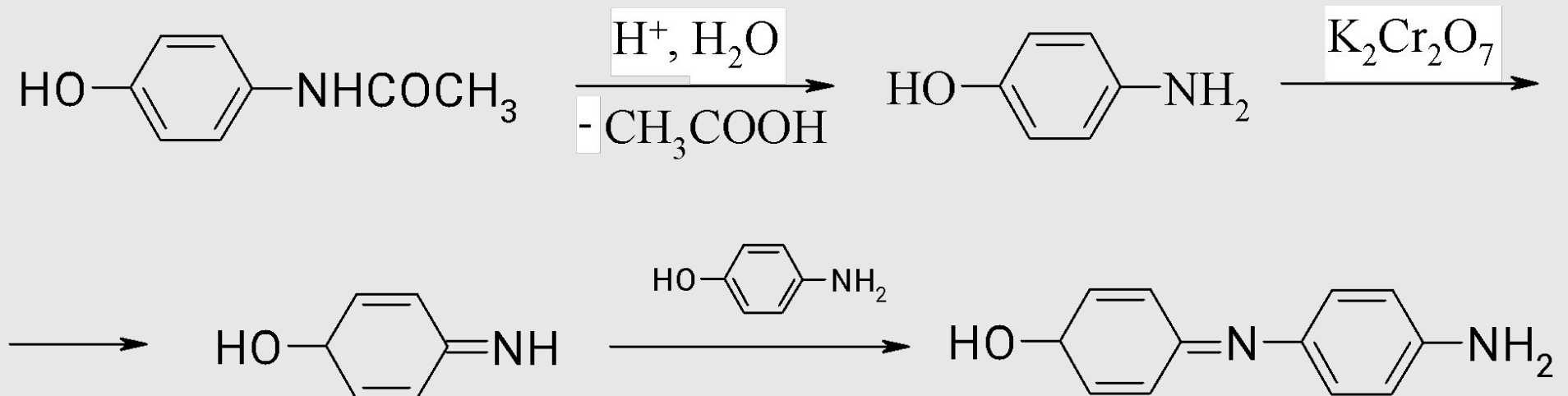
Парацетамол – білий або з кремовим відтінком порошок без запаху, важко розчинний у воді, проте легко розчиняється у спирті та ацетоні.

Справжність препарату визначають за

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

2. Хімічними реакціями:

- реакція на фенольний гідроксил – з розчином 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: