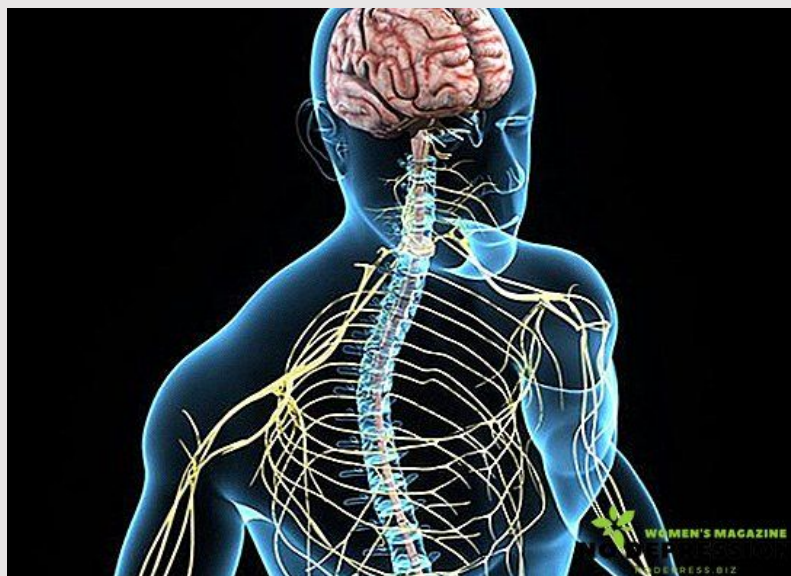


Лекція **13.**

Лікарські засоби, що діють переважно на ПНС.

Частина **1.**

Література до лекції : Курс лекцій «Фармацевтична хімія» стор.
105-121.



Лікарські засоби, що діють на периферичні нейромедіаторні процеси

Сигнали ЦНС, які регулюють діяльність внутрішніх органів організму, передаються за допомогою **периферичної нервової системи (ПНС)**. Саме ПНС поєднує центральну нервову систему з органами та кінцівками. На відміну від ЦНС вона не захищена гемато-енцефалічним бар'єром та кістками, тому може зазнавати механічних пошкоджень. Внутрішні органи сприймають сигнали, які передаються до них медіаторами за допомогою спеціальних структур – **рецепторів**.

Лікарські речовини, які діють подібно медіаторам, називаються міметиками. Звідси пішла назва відповідних груп лікарських засобів – **холіноміметики**, тобто речовини, що діють подібно **ацетилхоліну**, та **адреноміметики** – лікарські речовини, що діють подібно **норадреналіну**.

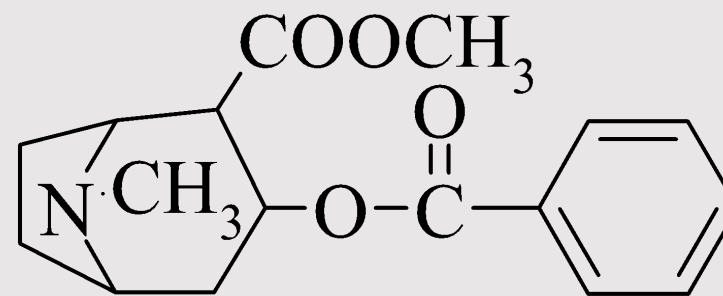
Лікарські засоби, що перешкоджають взаємодії медіатора з рецептором та (або) порушують вироблення медіатора нервовим закінченням, називаються літиками або блокаторами. Тому препарати, що блокують холінорецептори, називаються **холінолітиками** або **холіноблокаторами**, а препарати, що блокують адренорецептори, називаються **адренолітиками** або **адреноблокаторами**.

Класифікація засобів для ПНС

- Засоби, що впливають на чутливі нервові закінчення (місцеві анестетики та інші засоби місцевої дії).
- Засоби, що впливають на рухову іннервацію: засоби, що впливають на холінергічні процеси (ацетилхолін, холіноміметики, інгібітори холінестерази).
- Засоби, що впливають на адренергічні процеси (адреналін, норадреналін, адреноміметики, адреноблокатори).
- інші засоби (дофамінергічні, гістамінергічні і серотонінергічні препарати тощо).

Місцеві анестетики

За походженням місцеві анестетики можна поділити на природні та синтетичні сполуки. З природних сполук для місцевої анестезії раніше широко застосовувався **кокаїн**, один з найвідоміших представників алкалоїдів *тропанового ряду* (*тропан* є біцикличною основою, що складається з двох гетероциклів: піролідину та піперидину, які мають спільний атом Нітрогену, зв'язаний з метильною групою):



Кокаїн міститься в листі південноамериканського куща кока (*Erythroxylon coca*).

Сучасні синтетичні сполуки з класу місцевих анестетиків класифікують за хімічною будовою.

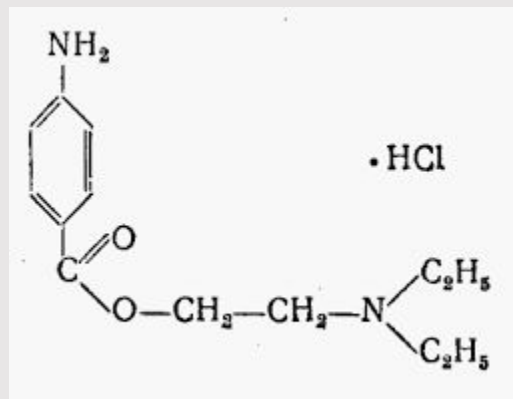
Виділяють дві групи анестетиків:

- 1. Естери *p*-амінобензенової кислоти (новокаїн, бензокаїн (анестезин), тетракаїну гідрохлорид (дикаїн) тощо).**
- 2. Заміщені ацетаніліди – лідокаїн, бупівакаїн, тримекаїну гідрохлорид, піромекаїн тощо.**

Також існують комбіновані ЛП.

Естери *p*-амінобензенової кислоти

Першим синтезованим місцевим анестетиком, який увійшов у медичну практику, був *новокаїн (прокаїн)*. Вперше він був синтезований та досліджений німецьким вченим А. Ейнхорном, який одержав цю сполуку у 1904 р.



Новокаїн



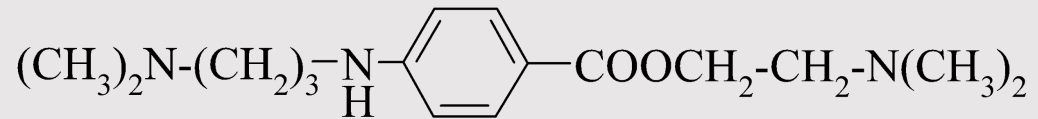
Історія відкриття новокаїну. Після відкриття знеболюючих властивостей кокаїну, європейські лікарі кінця 19 - початку 20 ст. почали призначати цей засіб ліки буквально від усіх хвороб. Поступово стали з'являтися дані про його високу токсичність, а також свідчення залежності від неї. Універсальному анестетику необхідно було терміново шукати заміну.

Пошук вівся в усіх напрямках, але проривом в синтезі нового анестезуючого речовини стало вивчення властивостей і хімічного складу кокаїну. Німецькій хімік ***Альфред Ейнхорн*** з 1892 р. шукав новий місцевий анестетик, який мав відповідати чотирьом основним критеріям: бути водорозчинним, не бути токсичним у великих дозах (це було необхідно для застосування в хірургії), бути стійким при стерилізації, не викликати місцевого подразнення при ін'єкціях.

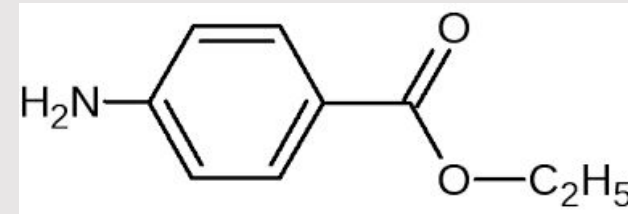
Метод Ейнхорном до створення ліків полягав у модифікуванні в формули кокаїну. Новокаїн (пара-аміно-бензоїл-діетіламіноетанол) вчений отримав 27 листопада 1904 року на німецькому хімічному заводі на Майні, що виробляв барвники. Під торговим найменуванням «Новокаїн» («новий кокаїн») препарат став випускатися фірмою «Хехст» з січня 1906 р.

На сьогоднішній день входить до ***Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення.***

До цієї ж групи відносяться подібні до новокаїну за структурою ЛЗ **анестезин (бензокаїн)** та **дикаїн (тетракаїн, леокаїн)**. Ці сполуки – естери пара-амінобензенової кислоти.

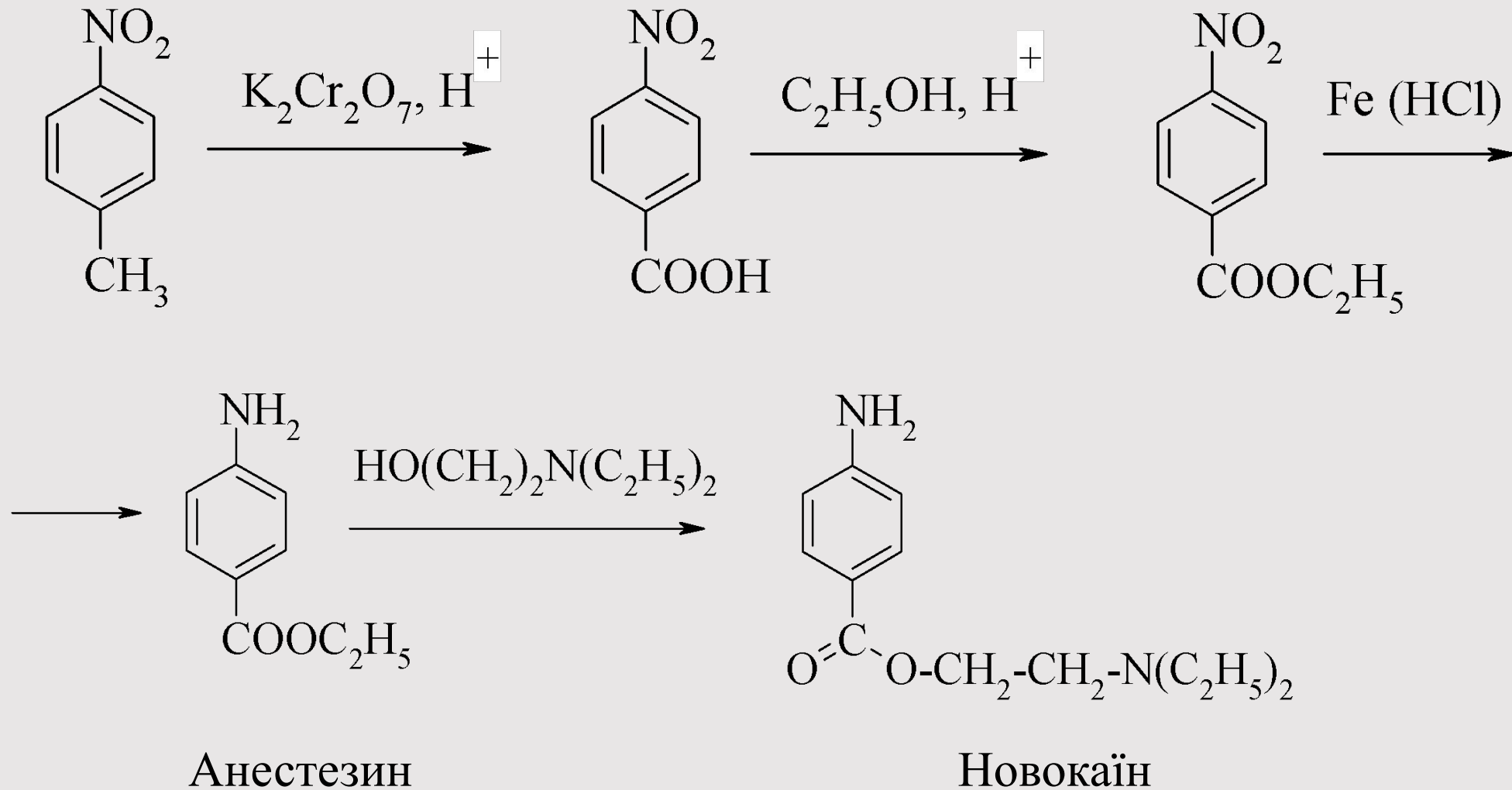


Дикаїн



Анестезин

Метод синтезу препаратів – похідних *p*-амінобензенової кислоти



*Методи аналізу анестетиків – похідних *p*-амінобензенової кислоти*

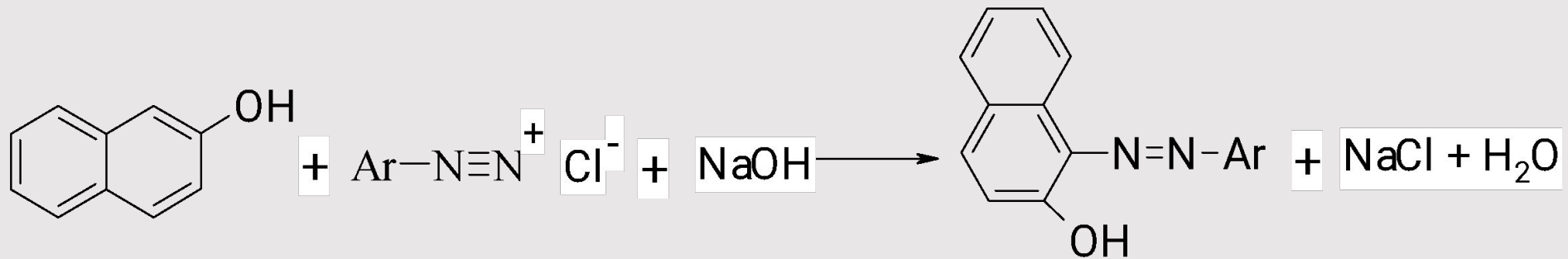
Анестезин, новокаїну гідрохлорид, дикаїну гідрохлорид – безбарвні кристали або білі кристалічні порошки, без запаху, гіркі на смак; спричиняють відчуття оніміння язика.

Фізичні константи (температура плавлення).

Фізико-хімічні методи – ІЧ спектр поглинання субстанцій (має відповідати еталонним спектрам).

Хімічні реакції визначення функціональних груп:

1. Загальна реакція для анестезину та новокаїну – реакція на первинну ароматичну аміногрупу (діазотування з наступним азосполученням) з утворенням яскравого *червоного барвника*:

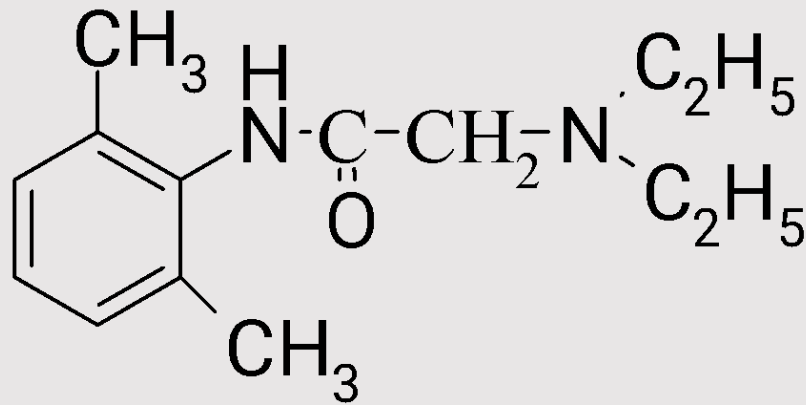


**червоний
барвник**

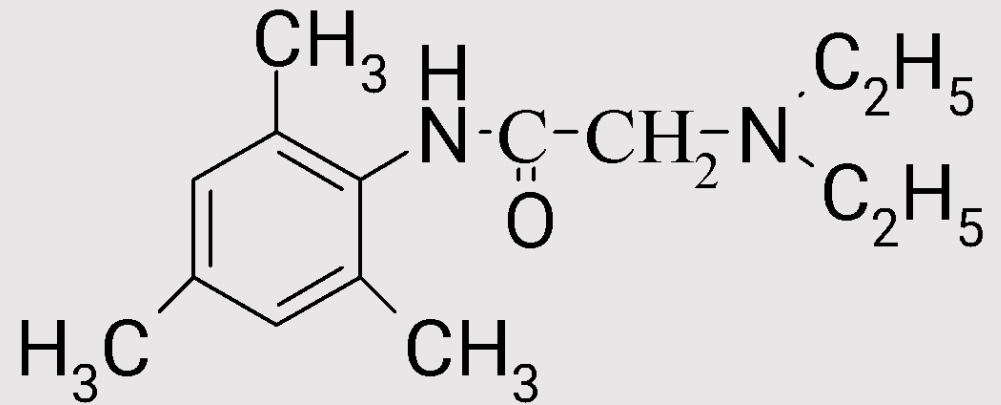
2. Реакція з нітратом аргентуму на хлорид-іони для новокаїну гідрохлориду та дикаїну гідрохлориду.

3. Реакція на естерну групу для анестезину – лужний гідроліз з подальшим визначенням етанолу (див. фарм. аналіз).

Амідні анестетики

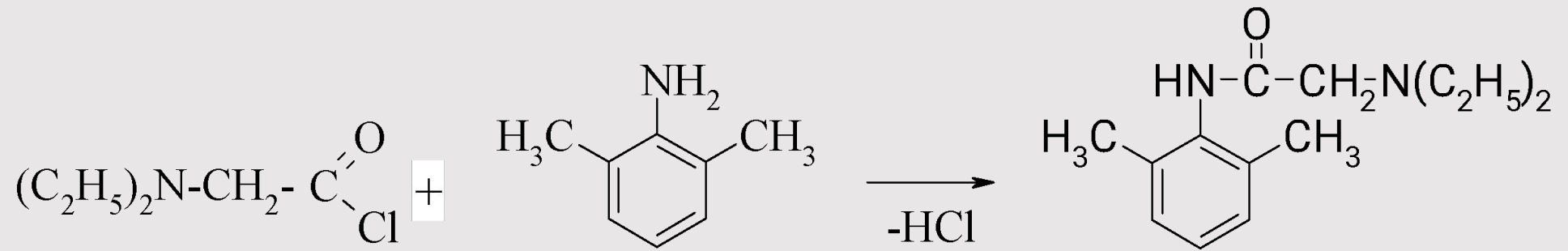


Лідокаїн (1943 р. Н. Лофгрен, Б. Лундквіст)



Тримекаїн

Метод одержання лідокаїну



Лідокаїн

застосовується у
вигляді хлоргідрату

Метод аналізу амідних анестетиків

Лідокаїн та тримекаїн – білі або злегка жовтуваті кристалічні речовини, гіркі на смак, легко розчинні у воді, етанолі та хлороформі, нерозчинні у діетиловому етері.

Для визначення справжності препаратів застосовують

Фізичні константи (температуру плавлення)

Хімічні реакції на функціональні групи:

1. Лужний гідроліз препаратів з наступним визначенням первинної аміногрупи
(утворення оранжево-червоного барвника)
2. Реакція з нітратом аргентуму на хлорид-іони.
3. Взаємодія з пікриною кислотою (осаджуючий реактив) – утворюються пікрати з характерними температурами плавлення).