

Різак Г.В.

**КУРС ЛЕКЦІЙ З
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

КНИГА 1

**ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»
МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ**

Ужгород 2022

УДК 615.357:577.17](075.8)

Р 49 Різак, Галина Вікторівна

Курс лекцій з фармацевтичної хімії : для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Кн. 1 / Г. В. Різак. - Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2022.-194 с.

Укладачка висловлює щирю вдячність за допомогу у виданні
Курсу лекцій з фармацевтичної хімії

**Немировському Олегу Анатолійовичу та
Іванову Петру Олександровичу**

Укладачка:

Різак Галина Вікторівна, доцентка кафедри органічної хімії
Навчально-наукового інституту хімії та екології УжНУ,
кандидатка фармацевтичних наук

Рецензенти:

Торохтін Олександр Михайлович, професор,
доктор медичних наук

Бисага Єлизавета Іванівна,
доцентка, доцентка кафедри фармацевтичних дисциплін УжНУ,
кандидатка фармацевтичних наук

У курсі лекцій з навчальної дисципліни «Фармацевтична хімія» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація» представлені теми, що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою.

Для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація».

ISBN 978-617-7798-93-3

© Різак Галина Вікторівна

Зміст

Вступ	5
Лекція 1. Ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби. Засоби для лікування кашлю (відхаркуючі та протикашльові). Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.....	7
1. Ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби.....	7
2. Засоби для лікування кашлю (відхаркуючі та протикашльові).....	41
Лекція 2. Засоби для наркозу. Наркотичні анальгетики та їх аналози. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	57
1. Засоби для наркозу.....	57
2. Наркотичні анальгетики та їх аналози	74
Лекція 3. Снодійні, седативні засоби. Транквілізатори та антиконвульсанти. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	86
1. Снодійні, седативні засоби	86
2. Транквілізатори та антиконвульсанти	105
Лекція 4. Типові та атипові антипсихотики. Протиблювотні засоби. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	121
1. Типові та атипові антипсихотики.....	121
2. Протиблювотні засоби.....	135
Лекція 5. Засоби, що стимулюють ЦНС: протипаркінсонічні засоби та антидепресанти. Аналептики, ноотропні засоби та засоби проти мігрені. Метилксантини та симпатоміметики центральної дії. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині	148

1. Протипаркінсонічні засоби та антидепресанти	148
2. Аналептики, ноотропні засоби та засоби проти мігрені.....	160
3. Метилксантини та симпатоміметики центральної дії.....	183

Вступ

Курс лекцій розроблено у відповідності до робочої програми вивчення навчальної дисципліни «Фармацевтична хімія» згідно з вимогами освітньо-професійної програми «Фармація» другого магістерського рівня галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація», навчального плану УжНУ.

Навчальна дисципліна «Фармацевтична хімія» належить до обов'язкових дисциплін циклу професійно-орієнтованої підготовки фахівців спеціальності «Фармація». Фармацевтична хімія, як наука, що базується на загальних закономірностях хімічних наук, вивчає методи одержання та створення, будову, хімічні і фізичні властивості лікарських засобів, взаємозв'язок між хімічною будовою та дією на організм, методи контролю якості та змін, що відбуваються при зберіганні. Дисципліна «Фармацевтична хімія» є основою для вивчення лікарських засобів, розуміння їх дії та практичної діяльності фахівців фармацевтичних спеціальностей.

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична хімія» є: надати системні знання щодо структури лікарських засобів, методів їх добування, ідентифікації і кількісного визначення, фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей, хімічних факторів фармакологічної дії, закономірностей взаємозв'язку структура – біологічна/фармакологічна активність та метаболічних перетворень, дослідження чистоти, застосування і зберігання, а також підходів до створення нових синтетичних лікарських засобів та біологічно активних речовин.

Основними завданнями вивчення дисципліни «Фармацевтична хімія» є: набуття навичок в галузі надання якісної фармацевтичної опіки пацієнтам з урахуванням знань щодо фізичних, фізико-хімічних та хімічних властивостей лікарських препаратів, основних закономірностей залежності «структура-активність», уникнення можливої взаємодії лікарських засобів в процесі їх виготовлення та застосування, встановлення доброякісності індивідуальних лікарських засобів, їх багатокомпонентних сумішей та забезпечення їх належного зберігання, набуття знань з основних методів синтезу лікарських засобів чи добування з природної сировини; в галузі фармацевтичного аналізу.

У курсі лекцій представлені теми, що передбачені до вивчення робочою навчальною програмою дисципліни для студентів.

Курс лекцій сприятиме більш успішному вивченню дисципліни і є актуальним для студентів медичного факультету спеціальності «Фармація».

Укладачка висловлює подяку
професору, доктору –медичних наук Торохтіну О.М.
та доцентці, кандидатці фармацевтичних наук
Бисазі Є.І. за рецензування видання.

Лекція 1

Ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби. Засоби для лікування кашлю (відхаркуючі та проти кашльові). Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби.

2. Засоби для лікування кашлю (відхаркуючі та проти кашльові).

Анальгетики — лікарські засоби, які мають специфічну здатність зменшувати вираженість або усувати біль, тобто препарати, домінуючим ефектом яких є анальгезія, що настає в результаті резорбтивної дії і в терапевтичних дозах не супроводжується втратою свідомості та вираженими порушеннями рухових функцій.

Сучасні анальгетики поділяють на такі групи:

I. Опіюїдні (наркотичні) анальгетики:

1) агоністи опіюїдних рецепторів — морфіну гідрохлорид, промедол, омнопон, фентаніл, кодеїн;

2) агоністи-антагоністи і часткові агоністи опіюїдних рецепторів — пентазоцин, бупренорфін, буторфанол.

II. Ненаркотичні анальгетики і нестероїдні протизапальні засоби:

1) кислота ацетилсаліцилова, парацетамол, анальгін, індометацин.

2) бутадіон, ібупрофен, піроксикам, мелоксикам.

3) диклофенак-натрій, кеторолак, кетопрофен.

III. Речовини змішаного механізму дії (опіюїдний та неопіюїдний компоненти): трамадол.

Препарати з групи ненаркотичних анальгетиків характеризуються трьома основними видами дії: анальгезивною, жарознижуючою, протизапальною. На відміну від наркотичних анальгетиків, вони не мають седативної та снодійної дії, не

викликають ейфорії та лікарської залежності.

Ряд препаратів, які мають значну протизапальну активність, що поєднується з анальгетичними та жарознижувачими властивостями, прийнято називати нестероїдними протизапальними засобами (НПЗ). Розподіл препаратів на ненаркотичні анальгетики та НПЗ є дещо умовним і витікає в основному з особливостей їх клінічного застосування. З цих міркувань у поданій вище класифікації анальгезивних засобів препарати цих двох груп об'єднані під однією рубрикою. Всі вони мають однакові фармакодинамічні властивості, за винятком парацетамолу, для якого характерні лише анальгезивний та антипіретичний ефекти.

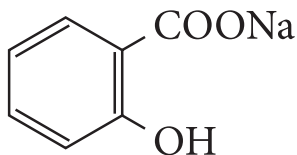
Механізм анальгезивної дії ненаркотичних анальгетиків тісно пов'язаний із синтезом простагландинів. Відомо, що при uszkodженні або подразненні тканин під впливом фосфоліпаз відбувається вивільнення з фосфоліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, з якої за участю циклооксигеназ утворюються ендопероксиди. З останніх, в свою чергу, утворюються ейкозаноїди: простагландини, тромбоксани. Синтез простагландинів каталізується ферментами простагландинсинтетазами. Простагландини можуть виступати медіаторами запальної реакції. Крім того, вони знижують поріг збудливості нервових закінчень до механічних (набряк при запальному процесі) та хімічних (гістамін, серотонін, брадикінін) подразників. Вивільнення простагландинів у центральній нервовій системі може знизити поріг збудливості у системі проведення болю.

Ненаркотичні анальгетики, пригнічуючи активність циклооксигеназ, зменшують синтез простагландинів у периферичних тканинах і в центральній нервовій системі. При цьому знижується чутливість нервових закінчень і гальмуються процеси передачі ноцицептивних імпульсів на рівні структур центральної нервової системи. Болезаспокійлива дія ненаркотичних анальгетиків частково пов'язана з їх протизапальною активністю, тому що, зменшуючи набряк тканин у вогнищі запалення, вони послаблюють механічне стискання у ньому ноцицепторів.

Препарати цієї групи як анальгетики застосовують при головному, зубному болю, радикулітах, невритах, невралгіях,

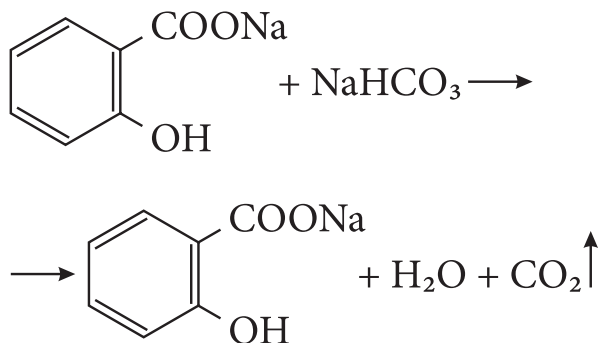
міозитах, міалгіях, артритях, артралгіях. Вони також показані при болю, що пов'язаний з органами малого таза, наприклад, при дисменореї. Ненаркотичні анальгетики можуть бути застосовані при слабкому болю, що локалізується в будь-яких структурах, у тому числі органах грудної і черевної порожнини. Часто застосовують комбінації ненаркотичних анальгетиків із засобами, що здатні потенціювати їхню дію (анальгін з димедролом, анальгін з кодеїном, парацетамол з кодеїном та ін.).

Натрію саліцилат
(*Natrii salicylas*) (ДФУ)



натрію 2-гідроксибензолкарбоксилат

Одержання. Взаємодією кислоти саліцилової з натрію гідроксидом або еквівалентною кількістю натрію гідроксиду:



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору, або дрібні безбарвні кристали, або блискучі пластівці. Легкорозчинний у воді, помірно розчинний 96 %-ному етанолі.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія.
2. Субстанція дає реакції на саліцилати.
3. Субстанція дає реакції на натрій.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі (ДФУ), пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн, $s = 1$.

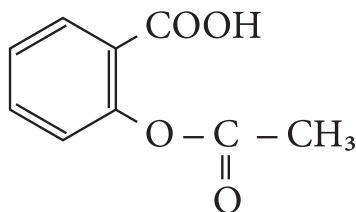
2. Ацидиметрія у присутності ефіру, пряме титрування, індикатор – суміш метилового оранжевого та метиленового синього, $s = 1$.

3. Броматометрія, зворотнє титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла, у сухому місці.

Застосування. Анальгетичний, жарознижувальний та протизапальний засіб.

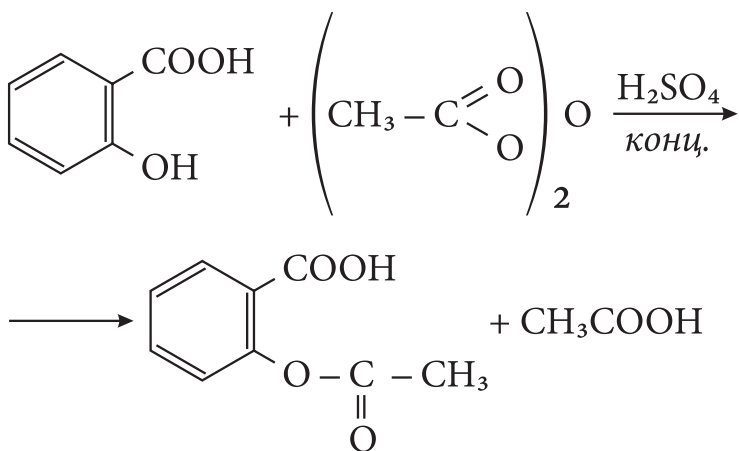
Кислота ацетилсаліцилова (Acidum acetylsalicylicum) (ДФУ)



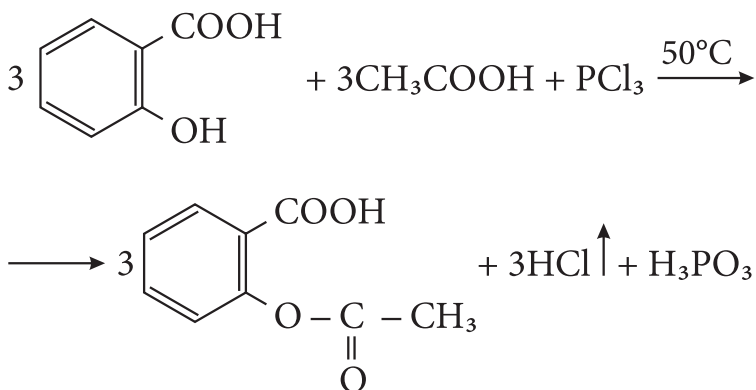
2-(Ацетокси)бензойна кислота

Одержання.

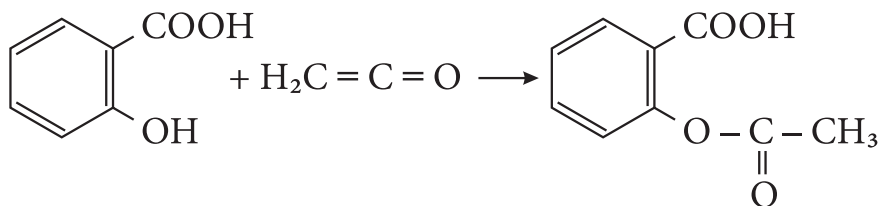
1. Ацетилюванням кислоти саліцилової оцтовим ангідридом:



2. Ацетилюванням кислоти саліцилової кислотою оцтовою в присутності фосфору трихлориду:



3. Взаємодією кислоти саліцилової з кетеном:



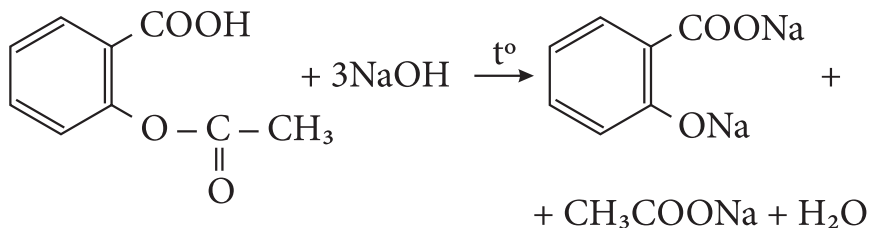
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Лікарський засіб стійкий у сухому повітрі, у вологому поступово гідролізується з утворенням оцтової і

саліцилової кислоти. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-ному етанолі, розчинний в ефірі, розчинах гідроксидів та карбонатів лужних металів.

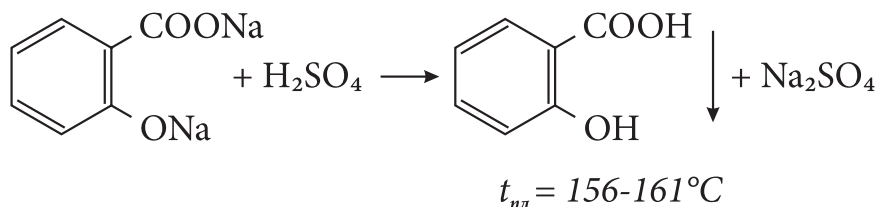
Ідентифікація.

1. ІЧ-спектроскопія.

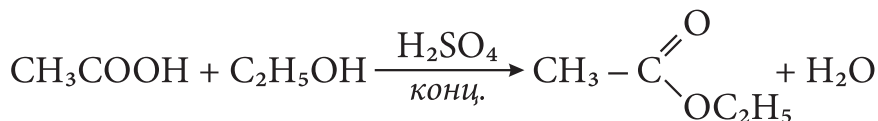
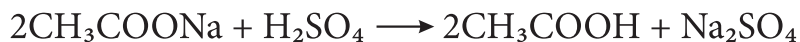
2. Лікарський засіб піддають лужному гідролізу:



Потім підкислюють кислотою сульфатною розведеною – спостерігається утворення білого кристалічного осаду кислоти саліцилової, який ідентифікують за температурою плавлення (ДФУ):



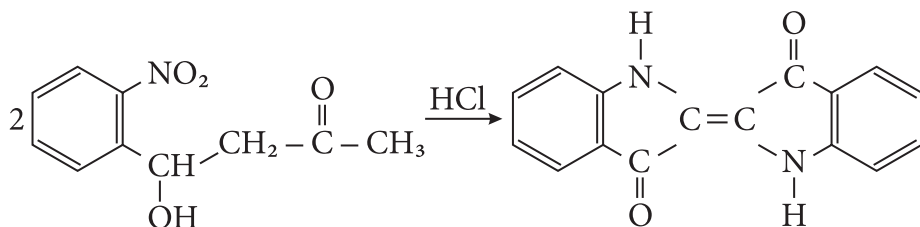
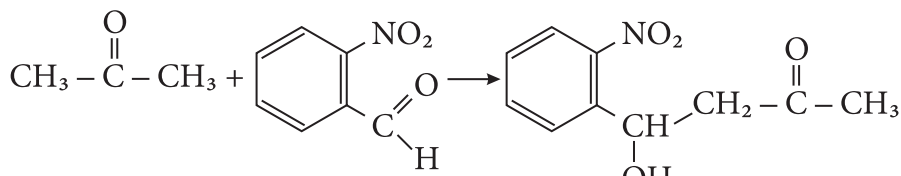
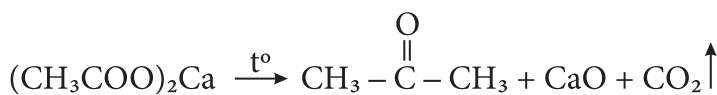
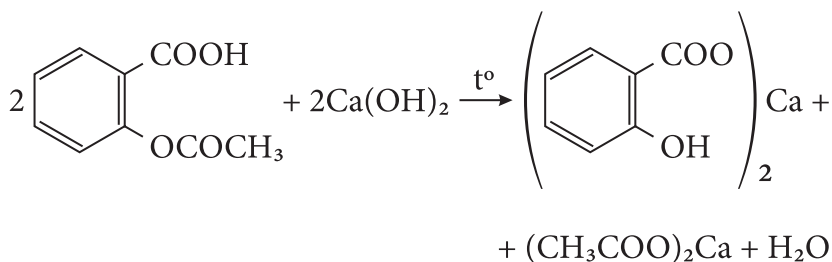
Реакційну суміш фільтрують, до фільтрату додають етанол і кислоту сульфатну концентровану: утворюється етилацетат, який має характерний запах (нефармакопейна реакція):



Кислоту саліцилову, що міститься в осаді, ідентифікують з розчином феруму (III) хлориду за появою фіолетового забарвлення (ДФУ).

3. При прожарюванні з кальцію гідроксидом утворюється ацетон, пари якого забарвлюють фільтрувальний папір, змо-

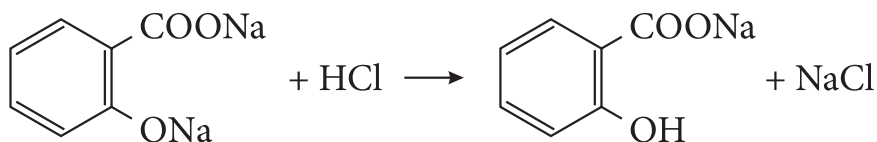
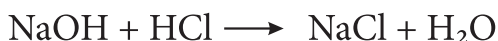
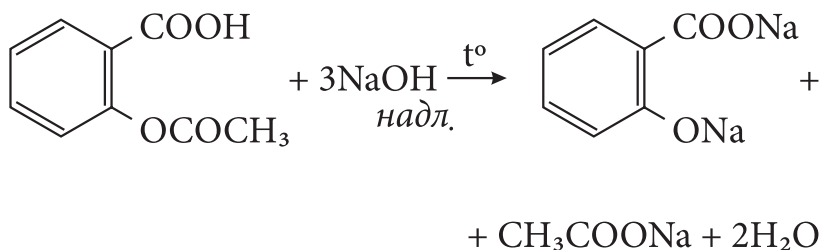
чений *o*-нітробензальдегідом, у жовто-зелений, блакитно-зелений, а при змочуванні розчином кислоти хлористоводневої – блакитний колір (ДФУ):



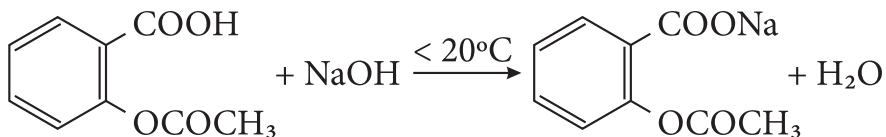
4. Нефармакопейна реакція: кислотний гідроліз. При додаванні кислоти сульфатної концентрованої з'являється запах кислоти оцтової. Якщо потім додати до суміші розчин формальдегіду, виникає рожеве забарвлення (кислота саліцилова).

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, зворотне титрування (ДФУ). Метод ґрунтується на гідролізі субстанції розчином натрію гідроксиду, надлишок якого відтитрують кислотою хлористоводневою індикатор – фенолфталеїн; $s = 1/2$. Паралельно проводять контрольний дослід:



2. Алкаліметрія, пряме титрування в нейтралізованому за фенолфталеїном етанолі, $s = 1$:



При температурі вище 20°C лікарська речовина може частково гідролізуватися.

3. Броматометрія після кислотного гідролізу.

Зберігання. У закупореній тарі.

Механізм дії. Головним механізмом дії ацетилсаліцилової кислоти є інактивація ферменту ЦОГ (циклооксигенази), внаслідок чого зменшується продукція медіаторів запалення: простагландинів, простагландинів і тромбоксану.

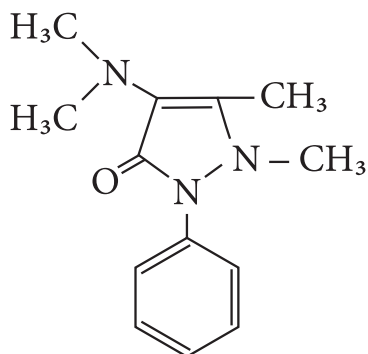
Застосування. Протиревматичний, протизапальний, жарознижувальний, безпечний засіб, а також для попередження утворення тромбів, при тромбозі судин сітківки, порушенні мозкового кровообігу, для попередження ускладнень і зменшення приступів стенокардії при ішемічній хворобі серця.

Протипоказання. Виразкова хвороба шлунка, дванадцяти-

палої кишки, при порушеннях зсідання крові, у перші три місяці вагітності.

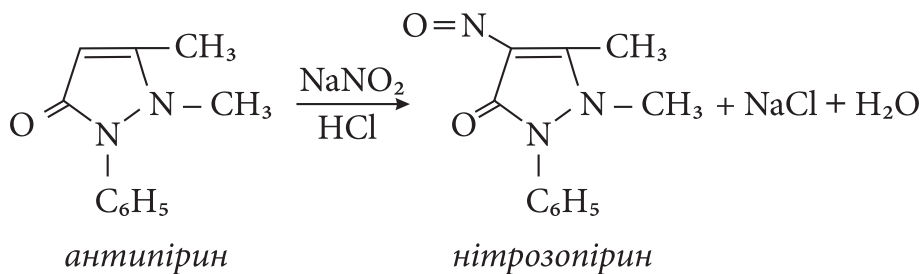
Лікарські форми. Цитрамон, Седальгін, Алька-Прим, Тромбо-АСС та інші.

**Амідопірин
(Amidopyrinum)**

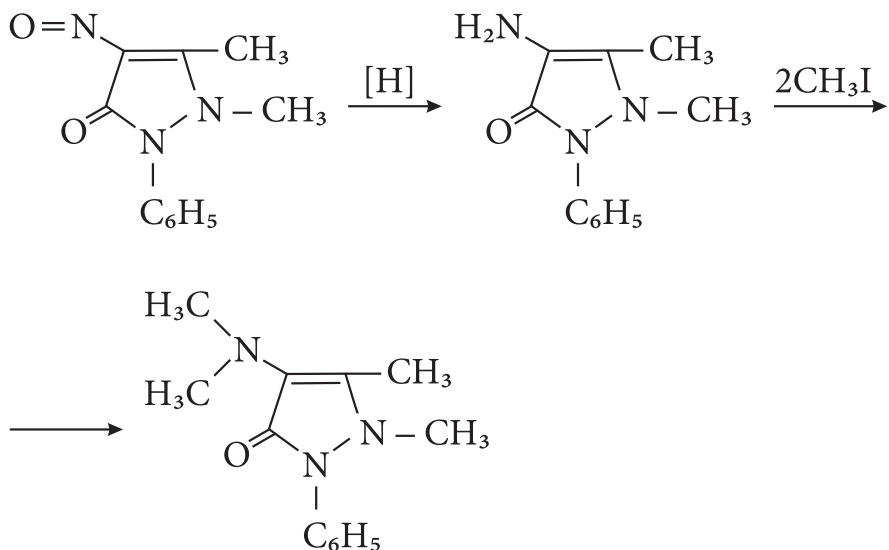


1-Феніл-2,3-диметил-4-диметиламінопіразолон-5

Одержання.



Спершу одержують нітросопірин, потім його відновлюють і одержують амінопірин, який метилюють та одержують амідопірин:



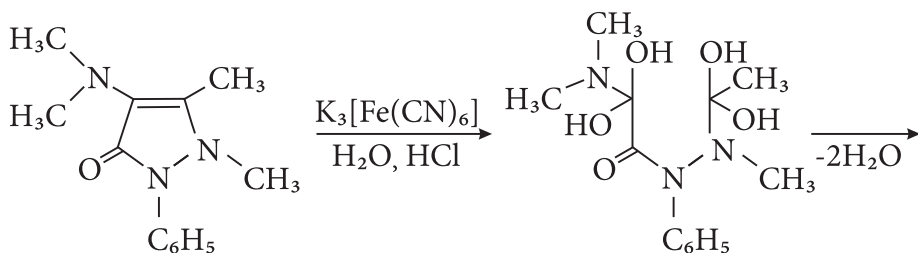
Властивості. Білі кристали або білий кристалічний порошок без запаху, слабгіркого смаку. Повільно розчинний у воді (1:20), розчинний у 96% - етанолі, дуже легко розчинний у хлороформі.

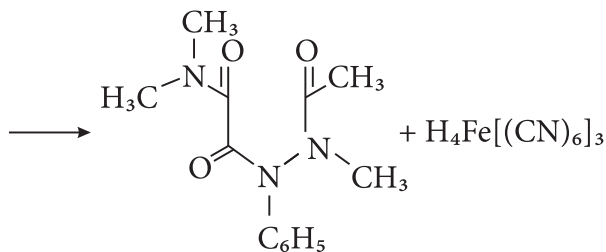
Ідентифікація.

1. Із FeCl_3 – синьо-фіолетове забарвлення, що не зникає від додавання мінеральної кислоти (на відміну від анальгіну).

2. Із AgNO_3 – спочатку з'являється синьо-фіолетове забарвлення, потім випадає сірий осад відновленого срібла.

3. При додаванні $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ у кислому середовищі, а потім FeCl_3 – синє забарвлення внаслідок утворення берлінської лазури:

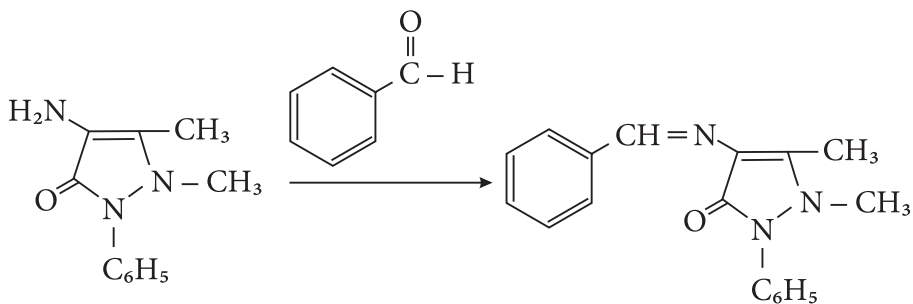




Випробовування на чистоту.

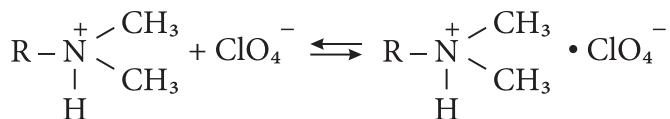
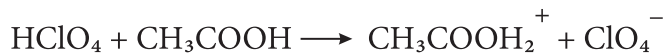
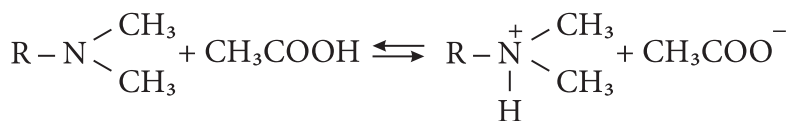
1. Температура плавлення.
2. Прозорість та кольоровість.
3. Загальна недопустима домішка: хлориди.
4. Загальна допустима домішка: сульфатна зола та важкі метали.

Специфічна допустима в межах еталону – аміноантипирин, який можна виявити за помутнінням водного розчину препарату при додаванні розчину бензальдегіду:

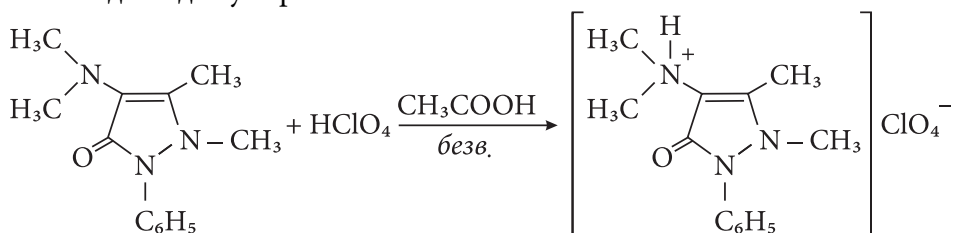


Кількісне визначення.

Метод кислотно-основного титрування у неводних середовищах. Амідопирин як слабка основа титрується в безводній оцтовій кислоті перхлоратною кислотою:



Індикатор тропеолін-00, $s = 1$. В КТТ спостерігається яскраво-фіолетове забарвлення. Паралельно проводять контрольний дослід. Сумарно:

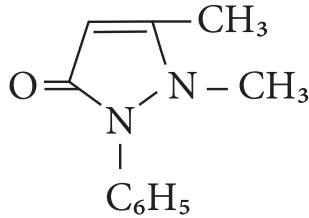


Зберігання. У захищеному від світла місці.

Механізм дії. Заснований на принципі інгібування (блокування) процесів біосинтезу активних простагландинів.

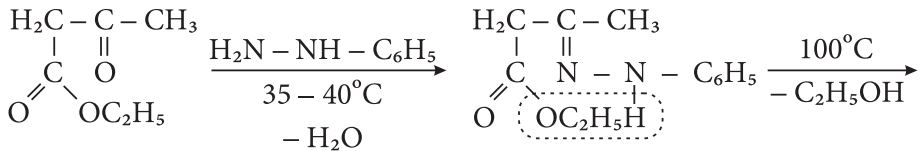
Застосування. Має жарознижувальну, болезаспокійливу та протизапальну дію. За фармакологічними властивостями амідопірин близький до антипірину, але активніший за нього. Застосовують при головному болю, невралгіях, артритах, міозитах, хорей, іноді при гострому суглобовому ревматизмі.

Феназон (Phenazone)
Антипірин (Antipyrinum)



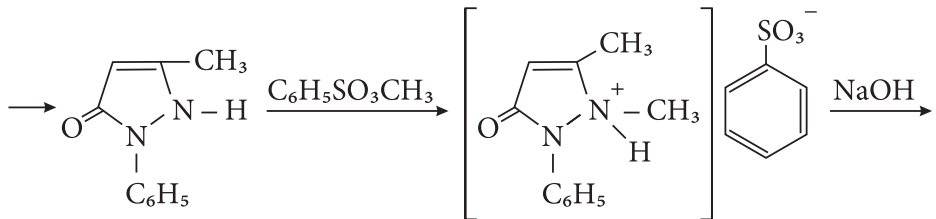
1,5-Диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-он

Одержання. Уперше антипірин синтезовано Кнорром у 1883 році. Отримують його при конденсації ацетооцтового естеру з фенілгідазином з подальшим метилюванням продукту конденсації метиловим естером бензолсульфоїкислоти за схемою:



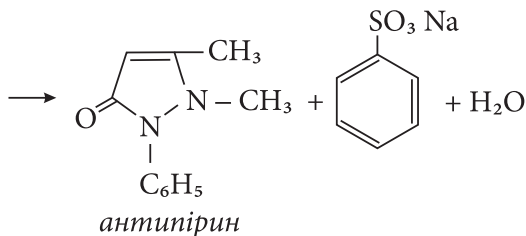
ацетооцтовий естер

фенілгідазон ацетооцтового естеру



2-феніл-5-метил-3-піразолон

сіль

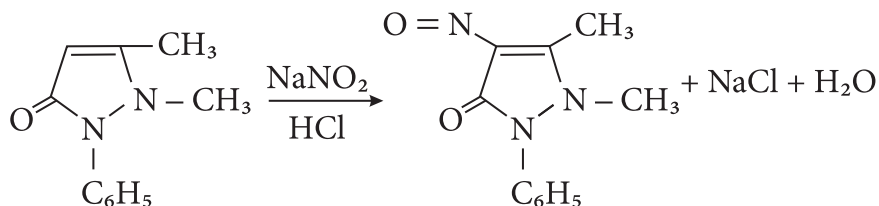


Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Дуже легко розчинний у воді, легкокорозинний в етанолі, хлороформі, важкорозчинний в ефірі.

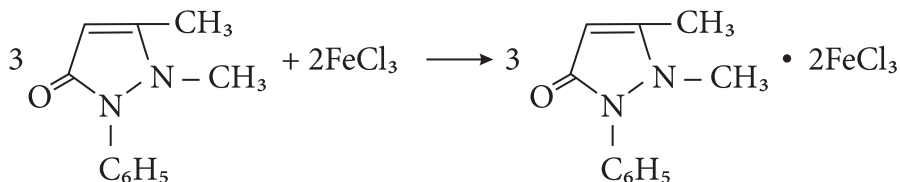
Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія.

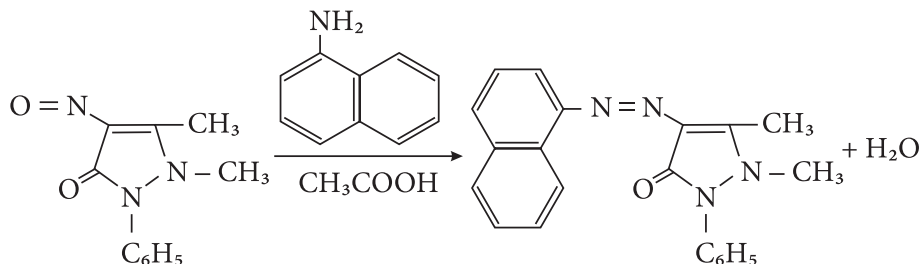
2. З розчином натрію нітриту в кислому середовищі утворюється нітрузоантипирин смарагдово-зеленого кольору:



3. Розчин антипирину від додавання феруму (III) хлориду забарвлюється в інтенсивний червоний колір внаслідок утворення комплексу ферипіріну:



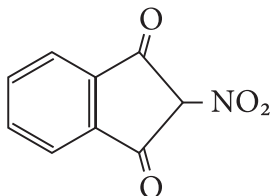
4. Утворення піразолонового барвника. Спочатку отримують нітрузоантипирин, який з розчином α -нафтиламіну утворює фіолетово-червоне забарвлення:



Серед похідних піразолу цю реакцію дає тільки антипирин.

5. Із загальноалкалоїдними реактивами антипирин утворює осаді (наявність третинного Нітрогену).

6. Специфічною і дуже чутливою реакцією на антипирин є реакція з 2-нітроіндантіоном (1:20 000):

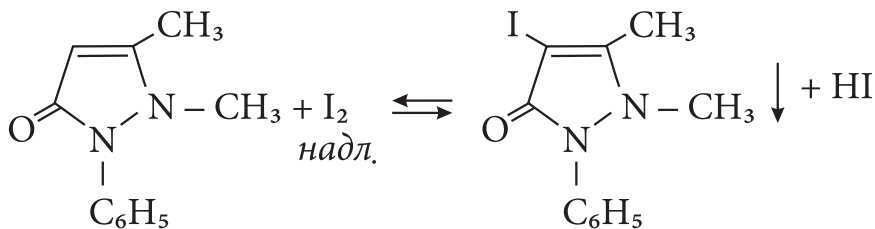


При цьому утворюється оранжове забарвлення, що зникає від додавання амоніаку.

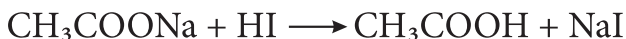
Випробування на чистоту. Специфічною домішкою в антипирині є натрію бензолсульфонат, який виявляють за розчиненням речовини в дихлоретані – розчин має бути безбарвним і прозорим.

Кількісне визначення. Йодометрія, зворотне титрування з контрольним дослідом, індикатор – крохмаль, $s = 1$.

До розчиненої наважки лікарської речовини додають титрований розчин йоду, натрію ацетат і хлороформ. Надлишок йоду відтитровують розчином натрію тіосульфату:



Додавати натрію ацетат у реакційну суміш необхідно для зв'язування кислоти йодидної, яка може окиснюватися киснем повітря до вільного йоду, а також для попередження оборотності процесу йодування:



Йодопірин, що утворюється, нерозчинний у воді і може адсорбувати на своїй поверхні деяку кількість вільного йоду, у зв'язку з чим для розчинення осаду додають хлороформ.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

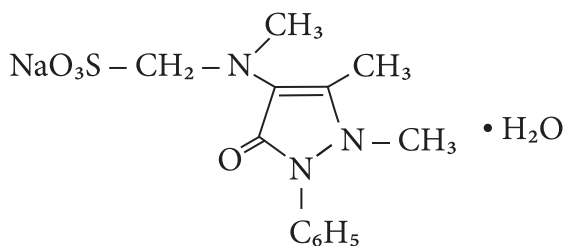
Механізм дії. Як і інші похідні піразолону, антипірин має безпечну, жарознижувальну та тією чи іншою мірою протизапальну дію. За анальгетичну та жарознижувальну активність препарати цієї групи близькі до похідних саліцилової кислоти. Похідні піразолону зменшують проникність капілярів та перешкоджають розвитку запальної реакції. Механізм цієї дії не з'ясований.

Застосування. Безпечний, жарознижувачий і протизапальний засіб. При місцевому застосуванні (10–20 %-ні розчини) виявляє деяку кровоспинну дію (носова, паренхіматозна кровотеча).

Метамізолу натрієва сіль (Metamizolum natricum) (ДФУ)

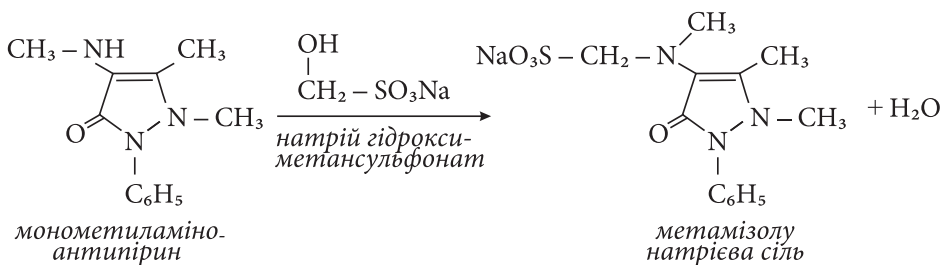
Анальгін (Analginum)

Metamizole Sodium *



[(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-N-метиламіно]метансульфонат

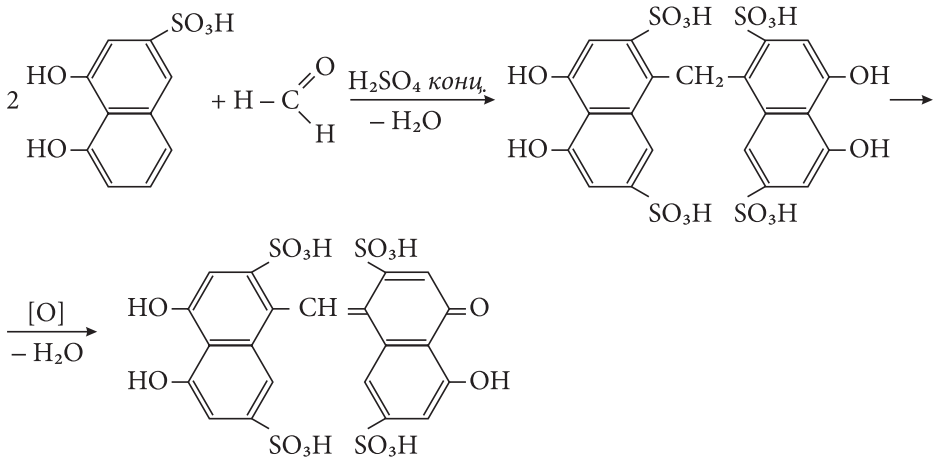
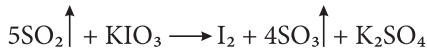
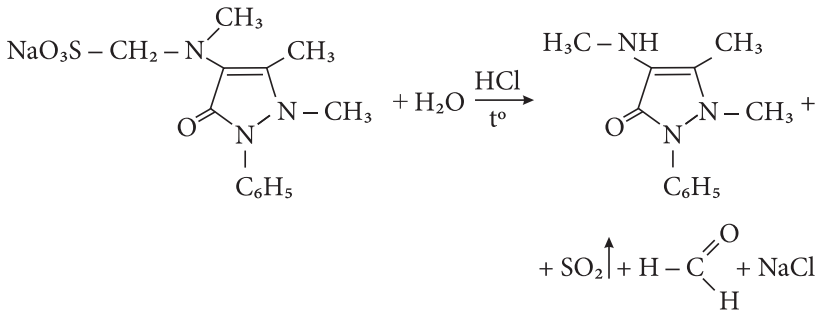
Одержання. Здійснюють за такою схемою:



Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. У присутності вологи розкладається. Водні розчини при стоянні жовтіють. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96 %-ному етанолі.

Ідентифікація.

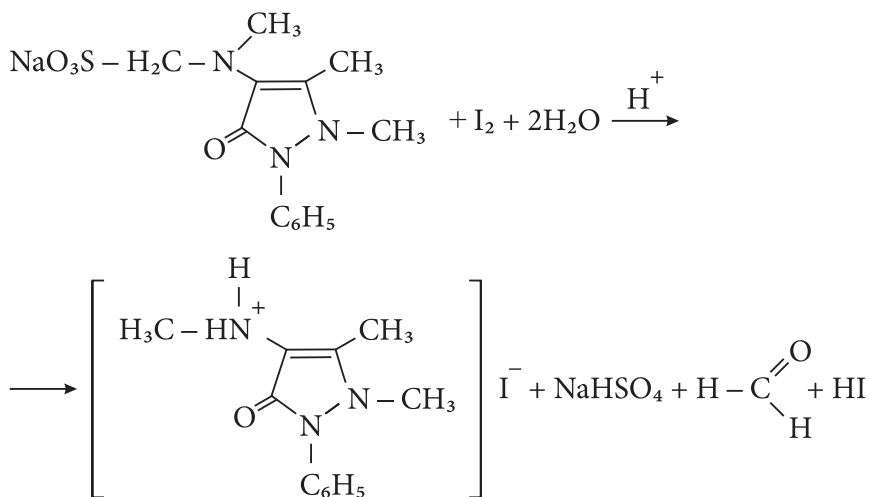
1. ІЧ-спектроскопія.
2. Субстанція з розчином гідрогену пероксиду концентрованого дає синє забарвлення, яке швидко зникає і через декілька хвилин переходить в інтенсивно-червоне.
3. З іншими окисниками (FeCl₃, хлорне вапно, HNO₃ конц.) анальгін також утворює забарвлені продукти окиснення.
4. Підкислений розчин субстанції обережно нагрівають. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим розчином калію йодату та розчином крохмалю. Пари сульфуру (IV) оксиду, що виділяються, забарвлюють фільтрувальний папір у синій колір. Формальдегід, що виділяється, з розчином натрієвої солі кислоти хромотропової у кислоті сульфатній дає синьо-фіолетове забарвлення:



5. Субстанція дає реакції на іони натрію.

6. Нефармакопейна реакція. Підкислений спиртовий розчин субстанції при додаванні розчину калію йодату забарвлюється в малиновий колір (проміжні продукти окиснення), а при подальшому додаванні реактиву забарвлення посилюється і виділяється бурий осад йоду.

Кількісне визначення. Йодометрія (ДФУ), пряме титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$. Підкислений розчин субстанції титрують розчином йоду до появи блакитного забарвлення, що не зникає протягом 2 хвилин. Температура розчину у процесі титрування не повинна перевищувати 10°C :

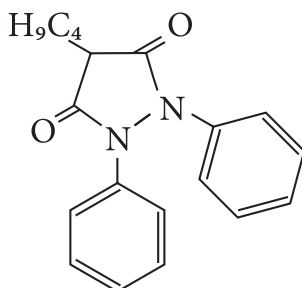


Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

Механізм дії. Зумовлений інгібуванням циклооксигенази, що спричиняє зниження синтезу простагландинів, які зумовлюють у вогнищі запалення розвиток болю, підвищення температури та збільшення тканинної проникності.

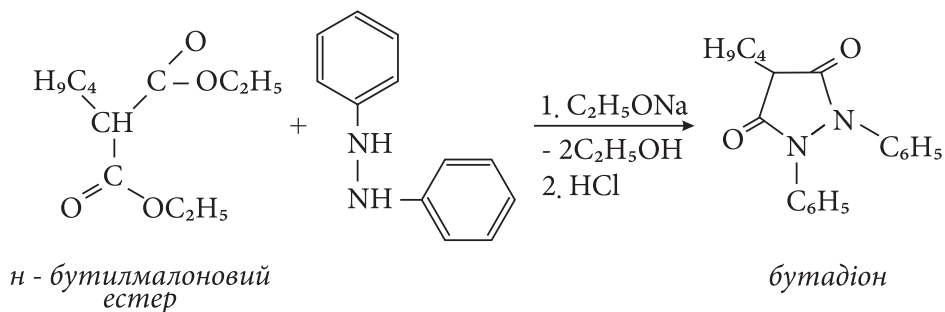
Застосування. За активністю та швидкістю дії анальгін перевершує антипірін. Його розчинність сприяє швидкому всмоктуванню, а також полегшує виведення з організму. Він особливо зручний у тих випадках, коли необхідно терміново створити в крові високу концентрацію лікарської речовини.

Бутадіон (Butadionum) Phenylbutazone *

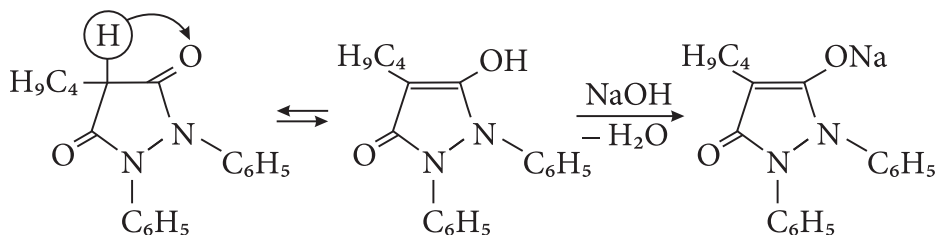


1,2-Дифеніл-4-бутилпіразолідиндіон-3,5

Одержання. Конденсацією *n*-бутилмалонового естеру з гідрозобензолом у присутності натрію етилату:



Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі, легкорозчинний у розчині натрію гідроксиду, хлороформі, ефірі й ацетоні, практично нерозчинний у кислотах розведених. Розчинність бутадіону в гідроксидах лужних металів пояснюється його кислотними властивостями, зумовленими здатністю до keto-енольної таутомерії:



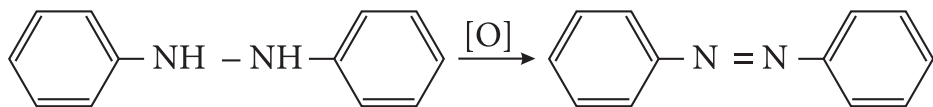
Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

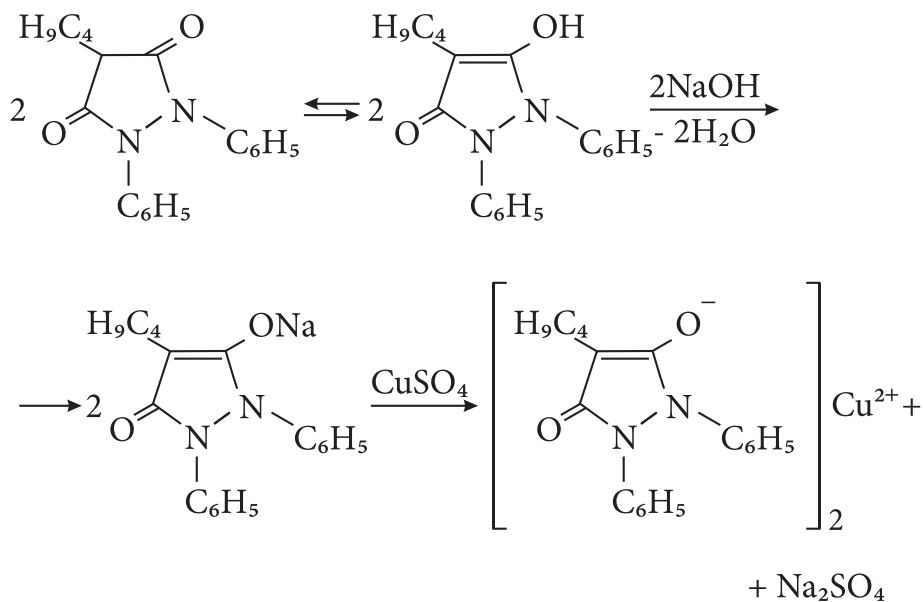
2. Після нагрівання субстанції із сумішшю кислот оцтової і хлористоводневої концентрованих додають натрію нітрит – з'являється жовте забарвлення. До одержаного розчину додають лужний розчин β-нафтолу; спостерігається випадіння коричнево-червоного осаду.

3. При окисненні розчином натрію нітриту в кислоті сульфатній концентрованій з'являється оранжеве забарвлення, яке перехо-

дять у вишневе. Одночасно спостерігається виділення бульбашок газу. В жорстких умовах бутадіон як похідна гідрозобензолу окиснюється до похідних азобензолу:



4. З розчинами солей важких металів субстанція утворює нерозчинні забарвлені солі. Після нейтралізації гідроксидами лужних металів бутадіон з розчином купруму (II) сульфату дає осад сіруватого кольору, який переходить у блідо-блакитний:



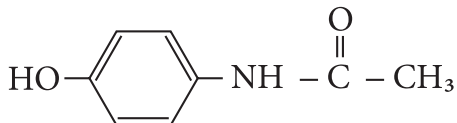
Випробування на чистоту. Гідрозобензол – недопустима домішка. Виявляють окисненням розчином феруму (III) хлориду в кислоті сульфатній концентрованій. Не повинно з’являтися вишнево-червоне забарвлення.

Кількісне визначення. Алкаліметрія в середовищі ацетону, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

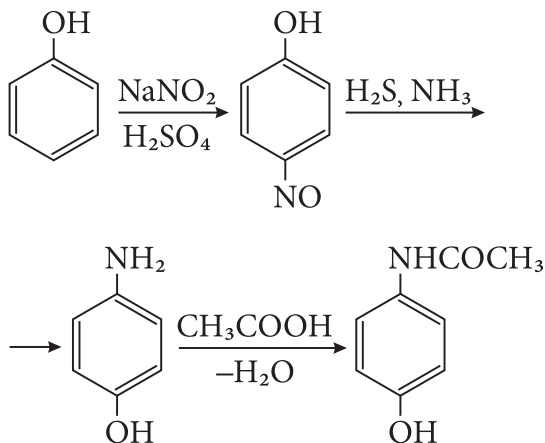
Застосування. Болезаспокійливий, протизапальний і жарознижувачий засіб.

Парацетамол(Paracetamol) (ДФУ)
Paracetamol*



N-(4-Гідроксифеніл)ацетамід

Одержання. Фенол нітروزують натрію нітритом у кислому середовищі. Утворений *p*-нітрософенол відновлюють гідрогенсульфідом в амоніачному середовищі до *p*-амінофенолу, який ацетилюють:

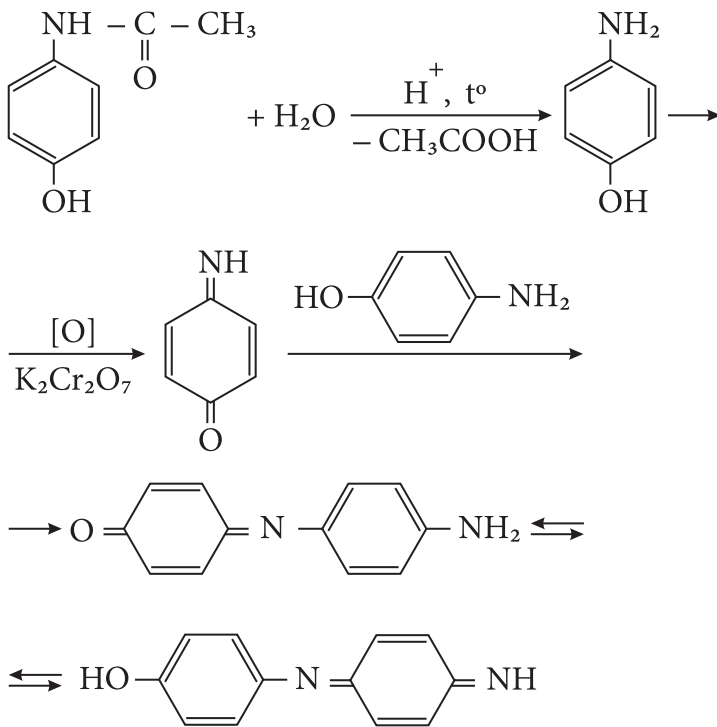


Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легкорозчинний у 96 % етанолі, дуже мало розчинний у метиленхлориді. Завдяки фенольному гідроксиду розчиняється в лугах.

Ідентифікація.

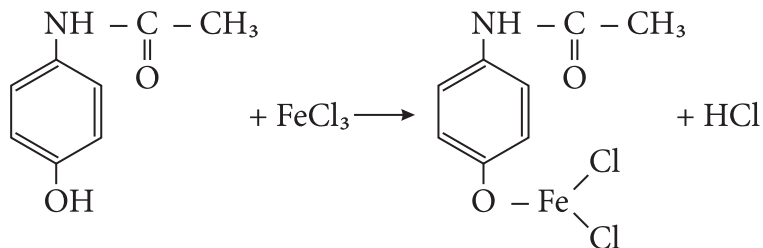
1. Фізико-хімічні методи: температура плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. При кислотному гідролізі утворюється *p*-амінофенол, який окиснюється калію дихроматом до індофенолу фіолетового кольору, що не переходить у червоний:



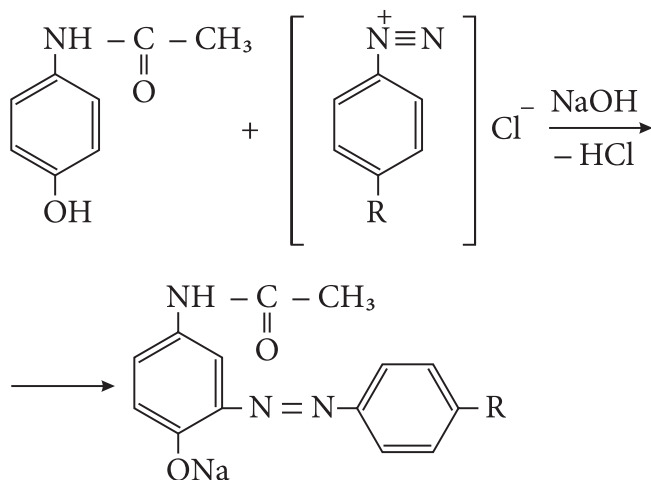
3. Субстанція дає реакцію на ацетил. Нагрівання проводять на відкритому полум'ї.

4. Нефармакопейні реакції: а) з розчином феруму (III) хлориду утворюється синьо-фіолетове забарвлення:

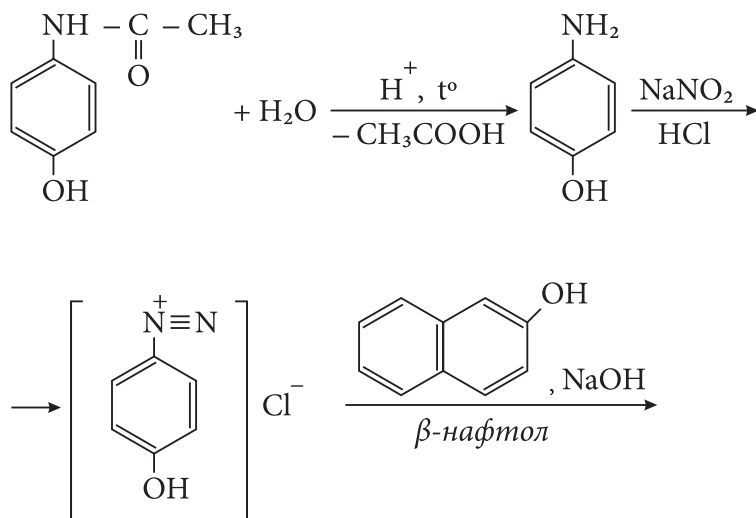


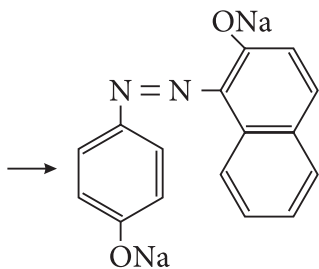
б) наявність у молекулі фенольного гідроксилу зумовлює ре-

акцію парацетамолу із солями діазонію – утворюється азобарвник червоного кольору:



в) після кислотного гідролізу, під час якого утворюється первинна ароматична аміногрупа, яка дає реакцію діазотування з наступним азосполученням:

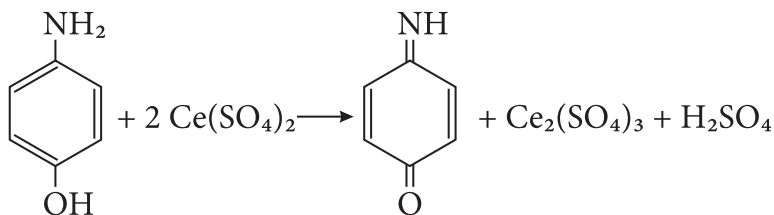
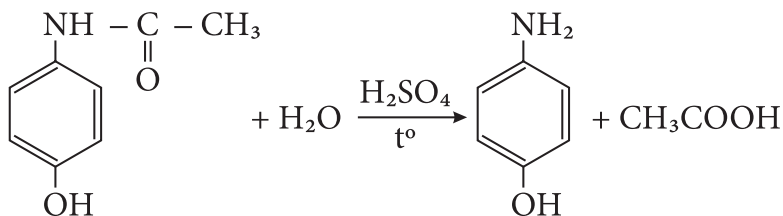




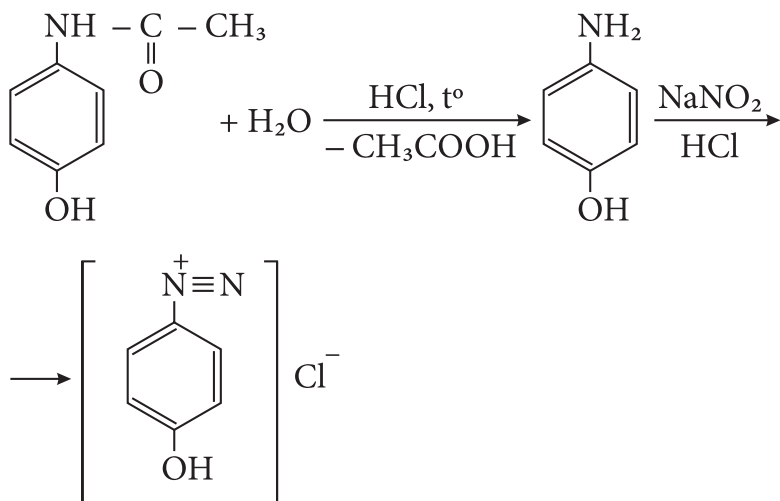
азобарвник

Кількісне визначення.

1. Цериметрія (ДФУ) після попереднього гідролізу субстанції кислотою сульфатною розведеною. Утворений *p*-амінофенол титрують розчином церію (IV) сульфату, індикатор – фероїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1/2$. В кінцевій точці титрування червоне забарвлення змінюється на синє.



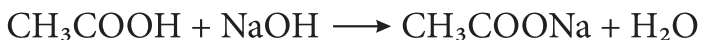
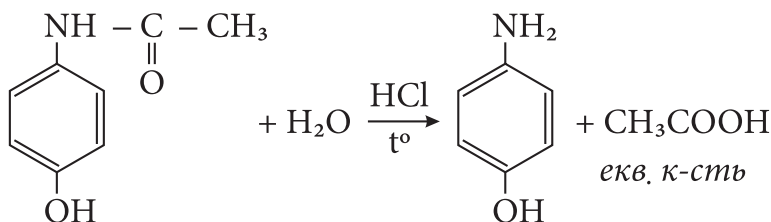
2. Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, пряме титрування, індикатор – йодкрохмальний папір, $s = 1$:



Точку еквівалентності визначають за посинінням йодкромального паперу від надлишкової краплі титранту:



3. Алкаліметрія, пряме титрування після кислотного гідролізу, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



В КТТ – зміна забарвлення Ind

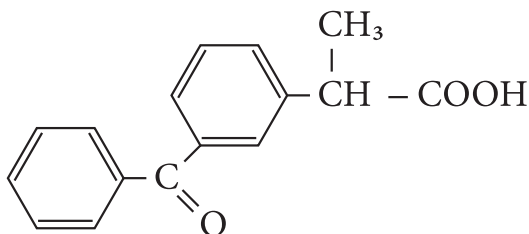
Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Механізм дії. Зумовлений пригніченням синтезу простагландинів та переважним впливом на центр терморегуляції у гіпоталамусі.

Застосування. Жарознижувальний і беззаспокійливий засіб зі слабкою протизапальною дією. Не пошкоджує слизові

оболонки шлунку, тому призначають хворим з виразковою хворобою.

Кетопрофен (Ketoprofenum)



(2RS)-2-(3'-Бензоїлфеніл)пропанова кислота

Властивості. АФІ синтетичного походження. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчинний в ацетоні, етанолі, метилхлориді. $T_{пл.} = 94-97\text{ }^{\circ}\text{C}$. УФ-спектр: $\lambda_{max} = 260\text{ нм}$ у водному розчині кислоти; 262 нм у водному розчині натрію гідроксиду. ІЧ-спектр, см^{-1} : 1656, 1693, 1284, 714, 690, 1226 (в KBr).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ. Проводять реакцію із заліза (III) хлоридом.

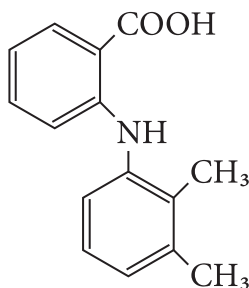
Кількісне визначення. Алкаліметрія. Титрування розчину препарату 0,1 М розчином NaOH з потенціометричною індикацією точки еквівалентності.

Фармакологічні ефекти. Протизапальний, жарознижувальний, анальгезивний, антиагрегантний.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

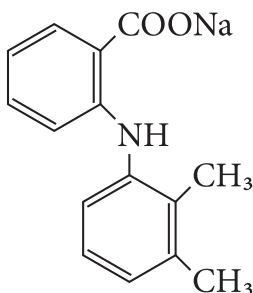
Застосування. Суглобний синдром, біль у хребті, невралгії, міалгії, неускладнені травми, посттравматичний біль.

**Кислота мефенамінова
(Acidum mefenaminicum)**



N-(2,3-Диметилфеніл)антранілова кислота

**Мефенаміну натрієва сіль
(Mefenaminum natrium)**



Натрію *N*-(2,3-Диметилфеніл)антранілат

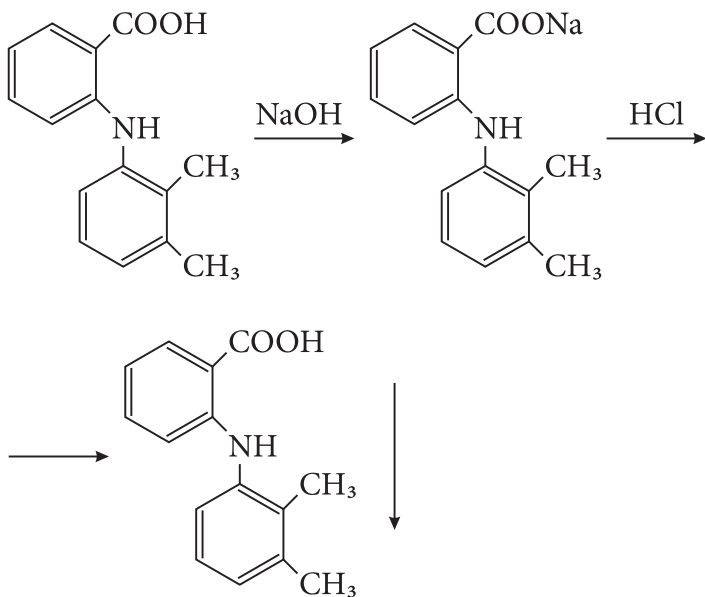
Властивості. Кислота мефенамінова (мефенамова) – кристалічний порошок сірувато-білого кольору без запаху, гіркий на смак. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний в етанолі.

Мефенаміну натрієва сіль – дрібнокристалічний порошок сірувато-білого кольору без запаху. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі.

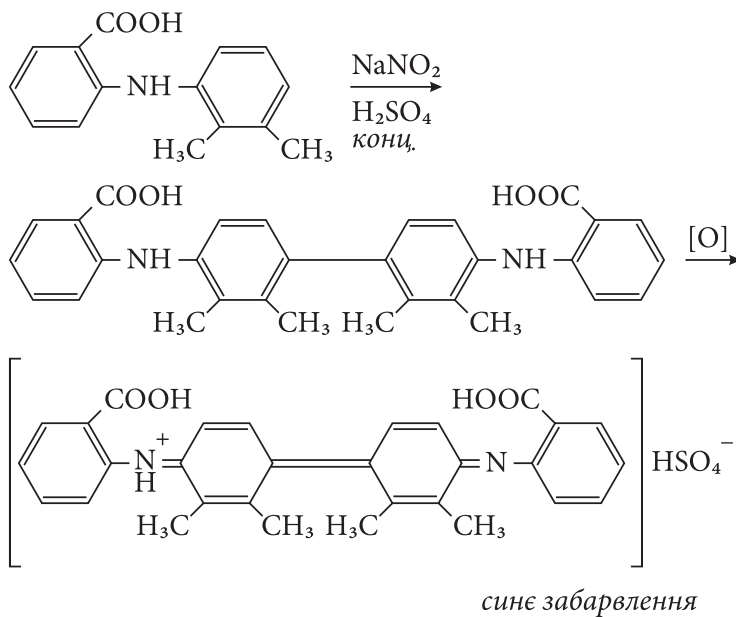
Ідентифікація.

1. За характером УФ-спектрів у суміші метанолу та 1 М розчину кислоти хлористоводневої.

2. Реакція на карбоксильну групу. Препарат розчиняють у 1% натрію гідроксиді, потім додають розведену кислоту хлористоводневу, випадає білий осад.



3. Наявність дифеніламіну в молекулах цих лікарських речовин підтверджують реакцією з нітрит-іонами в присутності кислоти сульфатної концентрованої:

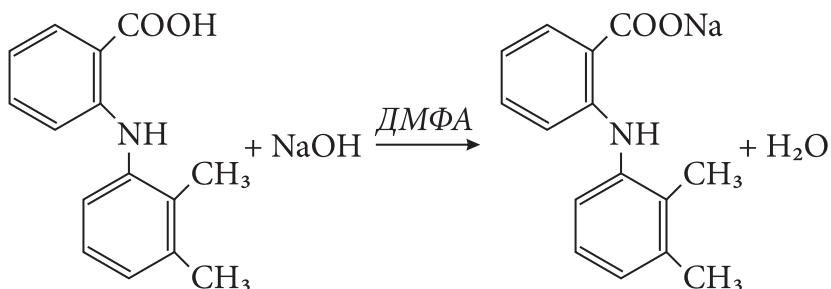


4. Мефенаміну натрієва сіль дає реакції на натрій.

5. Розчин кислоти мефенамінової в хлороформі в УФ-світлі має блідо-блакитну флуоресценцію.

6. Розчин кислоти мефенамінової в кислоті сульфатній концентрованій після нагрівання набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією.

Кількісне визначення. Кислоту мефенамінову визначають алкаліметрично в неводному середовищі. Розчинник – диметилформамід, титрант – розчин натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу, індикатор – тимоловий синій, $s = 1$:

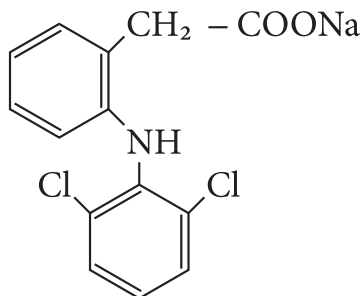


Натрієву сіль кислоти мефенамінової кількісно визначають гравіметричним методом.

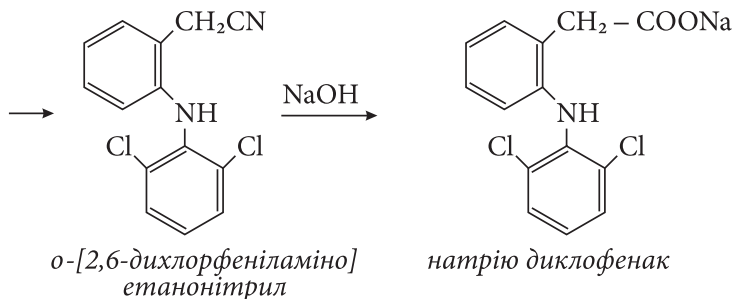
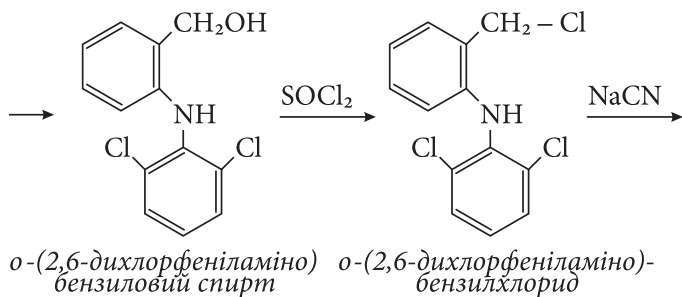
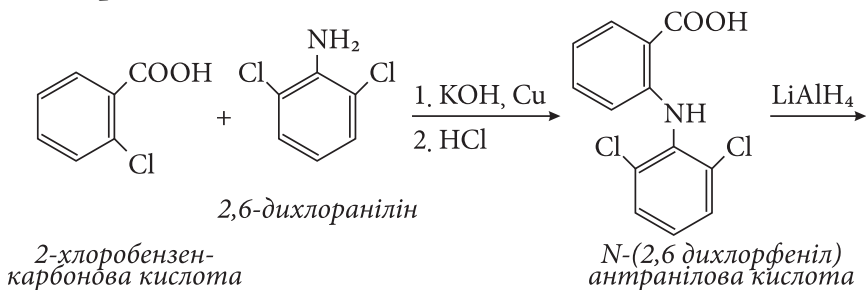
Зберігання. У сухому захищеному від світла місці.

Застосування. Кислоту мефенамінову застосовують як анальгезуючий, протизапальний, жарознижувальний засіб. Натрієву сіль призначають зовнішньо при пародонтозах, виразкових ураженнях слизової оболонки порожнини рота.

Натрію диклофенак (Diclofenacum Natricum) (ДФУ) Вольтарен



Одержання. Здійснюють за такою схемою:



Властивості. Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольором, малогігроскопічний. Помірно розчинний у воді, легкорозчинний у метанолі, розчинний у 96 %-ному етанолі, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 280 °С із розкладанням.

Ідентифікація.

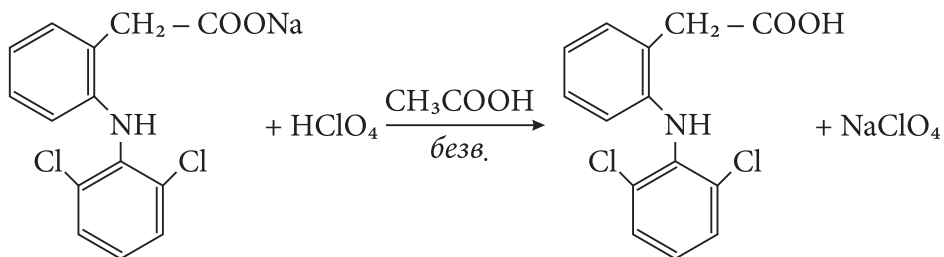
1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. З розчином калію фериціаніду і розчином феруму (III) хлориду у присутності кислоти хлористоводневої поступово з'яв-

ляється синє забарвлення і утворюється синій осад.

3. Субстанція дає реакції на натрій.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі потенціометрично, $s = 1$:

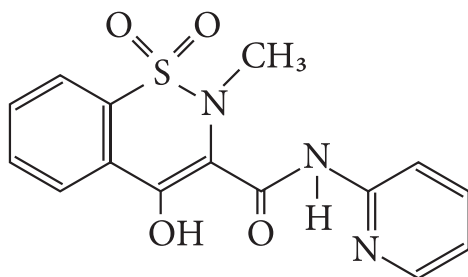


Зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. У недоступному для дітей місці.

Механізм дії. Основним механізмом дії диклофенаку натрію вважається гальмування біосинтезу простагландинів. Простагландини відіграють важливу роль у генезі запалення, болю та лихоманках.

Застосування. Запальні і дегенеративні форми ревматичних захворювань (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, спондилоартрити); больові синдроми з боку хребта; ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин; гострі напади подагри; посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряками, наприклад після стоматологічних та ортопедичних втручань; гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея або аднексит; тяжкі запальні захворювання ЛОР-органів, які супроводжуються відчуттям болю, наприклад фаринготонзиліт, отит - як допоміжний засіб.

**Піроксикам
(Piroxicamum)**



4-Гідрокси-2-метил-N-піридин-2-іл-2H-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид

Властивості. Білий або злегка жовтуватий порошок, практично нерозчинний у воді, розчинний у хлорметані, помірно розчинний в етанолі, ІЧ-спектр, см^{-1} : 1573, 1524, 1298, 1180, 1147, 770 (KBr).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; розчин субстанції в суміші 1 М розчину хлоридної кислоти і метанолу в межах від 220 і 420 нм, повинен мати два максимуми поглинання; методом ТШХ на силікагелі в системі льодяна оцтова кислота — толуен (10:90).

Кількісне визначення. Неводним титруванням в оцтовому ангідриді та оцтовій кислоті з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, паралельно проводять контрольний дослід.

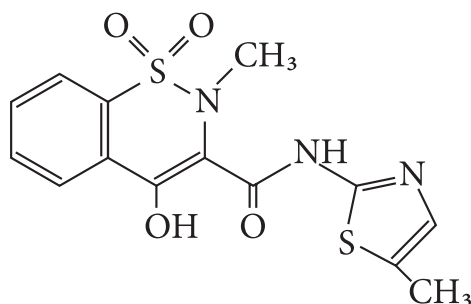
Зберігання. У щільно закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

Механізм дії. Зумовлюється вираженим і тривалим, але оборотним гальмуванням синтезу простагландинів шляхом пригнічення циклооксигенази. Має пригнічувальну дію на агрегацію тромбоцитів.

Застосування. Суглобовий синдром (ревматоїдний артрит, ревматизм, остеоартроз, анкілозивний спондилоартрит, подагра), біль у хребті, невралгії, міалгії, травматичне запалення м'яких тканин і опорно-рухового апарату, біль післяоперацій-

ний і потстравматичний, при спортивних травмах; біль та набряк суглобів; дисменорея у пацієток віком >12 років.

Мелоксикам
(Meloxicamum)



4-гідрокси-2-метил-N-(5-метилтіазол-2-іл)-2H-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид

Механізм дії. Препарат належить до нестероїдних проти-запальних лікарських засобів класу оксикамів, є селективним інгібітором ЦОГ-2. Виявляє протизапальну, анальгезуючу та жарознижувальну дію. Механізм дії пов'язаний зі зниженням біосинтезу простагландинів внаслідок пригнічення ферментативної активності ЦОГ-2, що бере участь у синтезі простагландинів у вогнищі запалення; незначно впливає на ЦОГ — 1, що зменшує ризик розвитку побічної дії.

Зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. У недоступному для дітей місці.

Застосування. Початкове та короткочасне симптоматичне лікування болю при остеоартритах (артрози, дегенеративні захворювання суглобів). Симптоматичне довгострокове лікування ревматоїдного артриту (хронічного поліартриту), анкілозивного спондиліту (хвороба Бехтерева).

2. Засоби для лікування кашлю (відхаркуючі та протикашльові).

Протикашльові засоби - це лікарські препарати, які різними механізмами усувають кашель. У більшості випадків кашель є реакцією організму, яка спрямована на видалення з дихальних шляхів сторонніх тіл або харкотиння.

Нейрорефлекторна дуга кашльового рефлексу включає периферичні кашльові рецептори, аферентні волокна блукаючого і верхнього гортанного нервів, центральні ланки кашльового рефлексу у довгастому мозку та еферентні волокна блукаючого, діафрагмального нервів і спінальних гангліїв, по яких проходять імпульси до мускулатури, що бере участь у кашльовому акті. Будь-який вплив на аферентну частину рефлекторної дуги може спровокувати кашель. Кашльові рецептори розміщені як у дихальних шляхах (слизова оболонка гортані, задньої стінки глотки, біфуркації трахеї, розгалужень великих бронхів, гайморових пазух), так і поза ними (у зовнішньому слуховому проході, плеврі, перикарді, діафрагмі, шлунку).

Види і головні причини кашлю подані у таблиці.

Кашель	Гострий	Хронічний
Продуктивний	Гострий бронхіт, запалення легень	Хронічний бронхіт, бронхоектази, бронхіальна астма, туберкульоз легень, рак бронха, муковісцидоз, застійна лівошлуночкова недостатність

Непродуктивний	Респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів, алергічний риніт, гострий синусит, тромбоемболія легеневої артерії, серцева астма, сухий плеврит, зовнішній отит, пневмоторакс, аспірація сторонніх тіл, перикардити	Кашльовий варіант бронхіальної астми, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічні запальні процеси носоглотки (риніт, синусит), інтерстиціальні захворювання легень, прийом антагоністів АПФ, невротичний кашель, процеси у середостінні, кашлюк
----------------	--	---

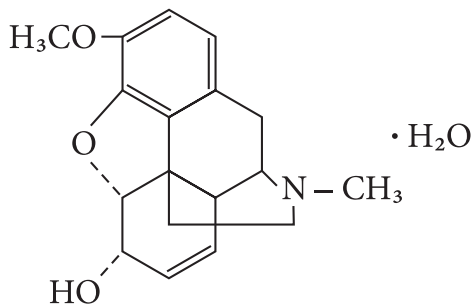
Протикашльові засоби поділяються на препарати центральної (кодеїн, глауцину гідрохлорид, тусупрекс) та периферичної дії (лібексин). Для перших характерний пригнічуючий вплив на центральні ланки кашльового рефлексу. Засоби периферичної дії зменшують кашель за рахунок зниження чутливості до подразників слизової оболонки дихальних шляхів.

При вологому кашлі, якщо харкотиння відходить погано, необхідно призначати препарати, які полегшують його виділення, - відхаркуючі засоби. Речовини цієї групи змінюють якість харкотиння: воно стає менш в'язким, що сприяє його відходженню.

Усі відхаркуючі препарати поділяють на 2 групи: 1) секретомоторні; 2) бронхосекретолітичні, або муколітики.

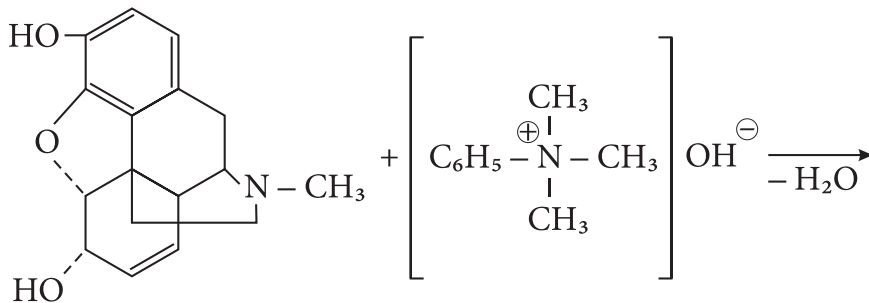
Секретомоторні засоби збільшують фізіологічну активність миготливого епітелію бронхів, перистальтичні рухи бронхіол, що сприяє пересуванню харкотиння з нижніх у верхні дихальні шляхи та його відходженню. Цей ефект звичайно поєднується з підвищенням секреторної активності бронхіальних залоз і деяким розрідженням харкотиння. Секретомоторні препарати поділяються на засоби рефлекторної і прямої дії. До перших належать препарати термопсису, алтеї та інших лікарських рослин, до других - йодиди, натрію гідрокарбонат.

Кодеїн
(Codeinum) (ДФУ)



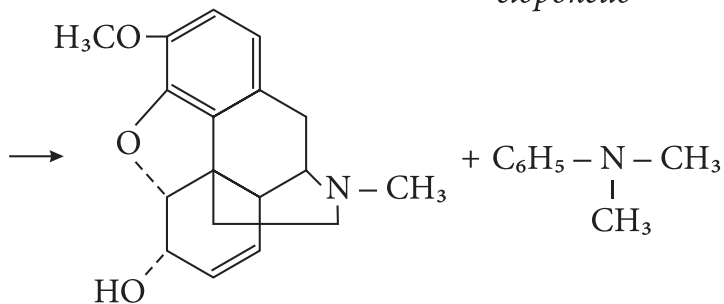
4,5α-Епокси-3-метокси-17-метил-7,8-дидегідроморфінан-6α-ол моногідрат

Одержання. Напівсинтетичний метод – метилювання морфіну. Як метилюючі агенти необхідно підбирати такі, які б не реагували з третинним азотом.



морфін

триметилфеніламоній гідроксид



кодеїн

диметиланілін

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Розчинний у киплячій воді, легкокорозинний у 96 %-ному етанолі, розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, УФ- та ІЧ- спектроскопія.

2. При нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється синє забарвлення, яке переходить у червоне при додаванні однієї краплі кислоти нітратної розведеної.

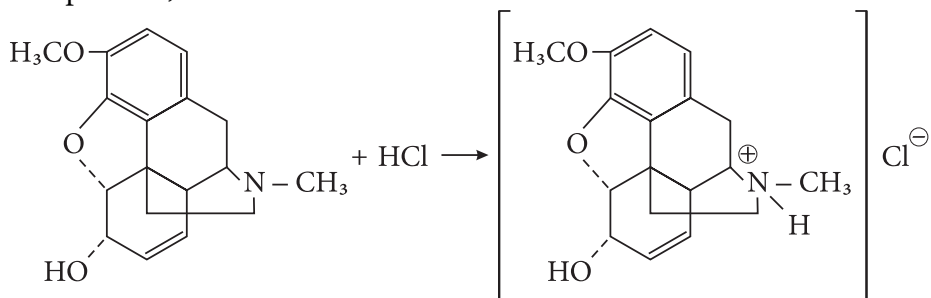
3. Нефармакопейні реакції: а) з реактивом Маркі – синьо-фіолетове забарвлення, яке посилюється при стоянні;

б) з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі (ДФУ). Наважку субстанції розчиняють в суміші кислоти оцтової безводної та діоксану, титрують розчином кислоти хлорної, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

2. Кодеїн як досить сильну основу можна визначати ацидиметрично у водно-спиртовому середовищі, індикатор – метиловий червоний, $s = 1$:

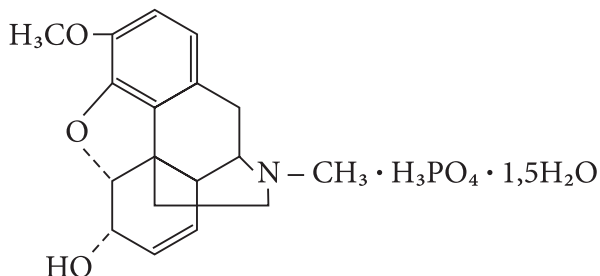


Зберігання. У захищеному від світла місці.

Механізм дії. Кодеїн є слабким анальгетиком центральної дії. Кодеїн чинить свою дію, взаємодіючи з опіюїдними рецепторами, хоча він має до них низьку спорідненість, знеболювальний ефект кодеїну зумовлений його перетворенням у морфін. Активно гальмує кашльовий центр.

Застосування. Анальгезуючий (наркотичний) і протикашльовий засіб.

**Кодеїну фосфат
(Codeini phosphas)**



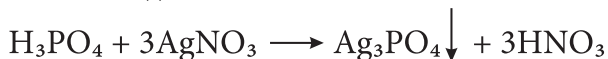
Властивості. Білий кристалічний порошок, без запаху, гіркий на смак. На повітрі вивітрюється. Легкорозчинний у воді, мало розчинний в етанолі, дуже мало розчинний в ефірі та хлороформі.

Ідентифікація.

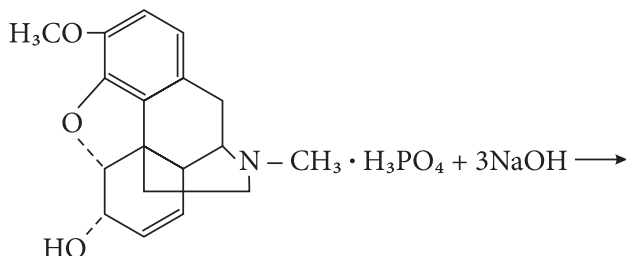
1. Субстанція дає ті ж реакції, що і кодеїн.

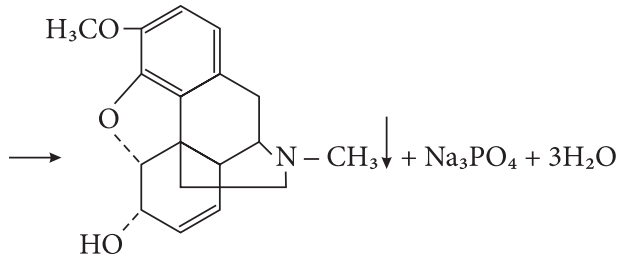
2. Кодеїну фосфат ідентифікують також:

а) за реакцією на фосфати з розчином аргентуму нітрату – випадає жовтий осад:



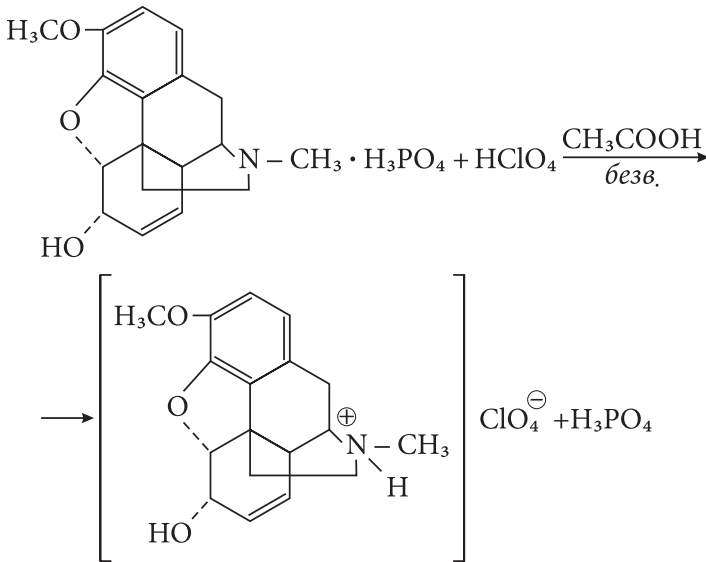
б) за температурою плавлення основи кодеїну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду (154–157 °C):





Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, $s = 1$:



2. Алкаліметрія в присутності спирто-хлороформної суміші, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$:

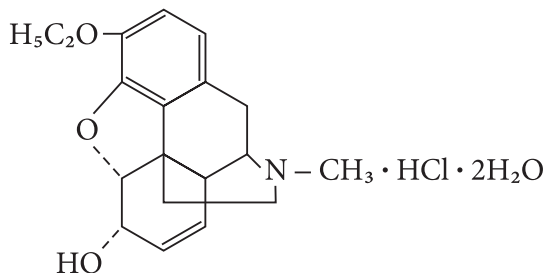


Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Механізм дії. Протикашльовий засіб центральної дії; алкалоїд фенантренохінолінового ряду. У меншій мірі, ніж морфін, пригнічує дихання, рідше викликає міоз, нудоту, блювоту та запори (активація опіоїдних рецепторів у кишечнику спричиняє розслаблення гладких м'язів, зниження перистальтики та спазм усіх сфінктерів).

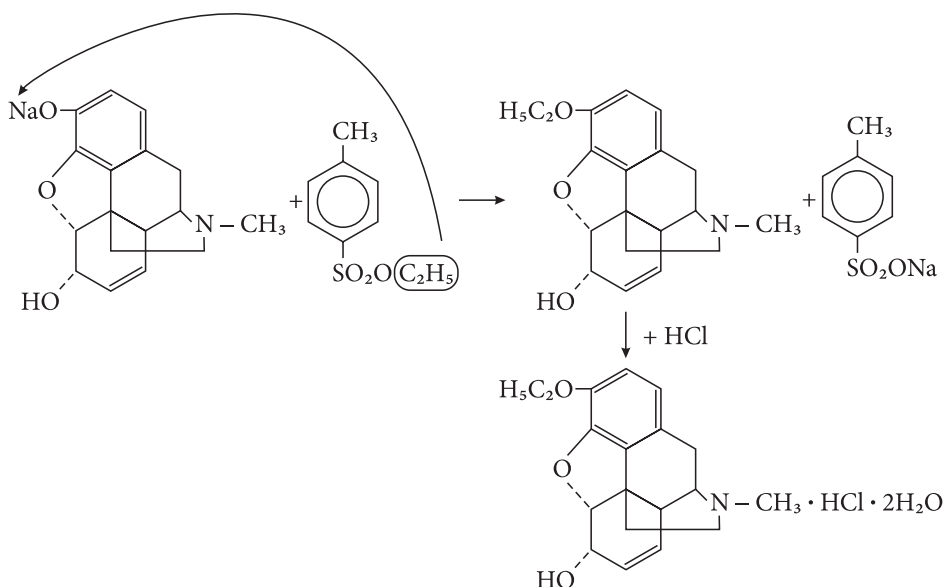
Застосування. Анальгезуючий (наркотичний) і протикашльовий засіб.

Етилморфіну гідрохлорид
(Aethylmorphini hydrochloridum) (ДФУ)
Діонін (Dioninum)



(5R,6S)-4,5α-Епокси-3-етокси-N-метилморфін-7-ен-6α-олу
гідрохлорид дигідрат

Одержання. Етилювання натрію морфінату етиловим естером *p*-толуолсульфокислоти:



Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді і 96 %-ному етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія.

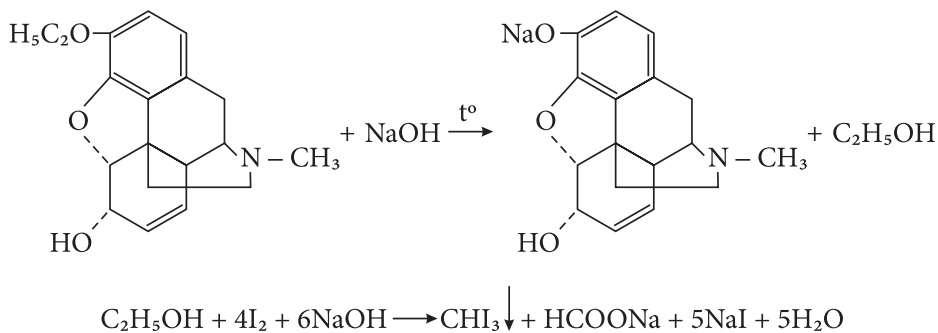
2. За температурою плавлення основи етилморфіну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду.

3. При нагріванні субстанції з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється блакитне забарвлення, що переходить у червоне після від додавання кислоти нітратної концентрованої.

4. Субстанція дає реакції на хлориди.

5. Нефармакопейні реакції.

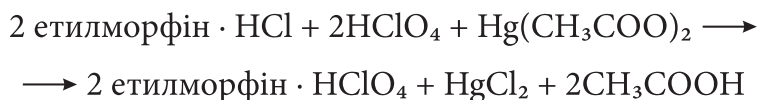
а) йодоформна проба. При нагріванні до кипіння суміші субстанції, кристалічного йоду та розчину натрію гідроксиду з'являється характерний запах йодоформу:



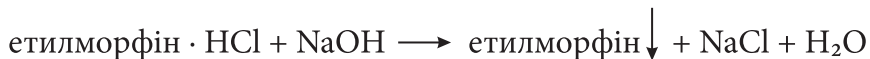
б) з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення; в) УФ-спектрофотометрія.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, кінець титрування визначають потенціометрично, s = 1:



2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі з додаванням хлороформу, $s = 1$:

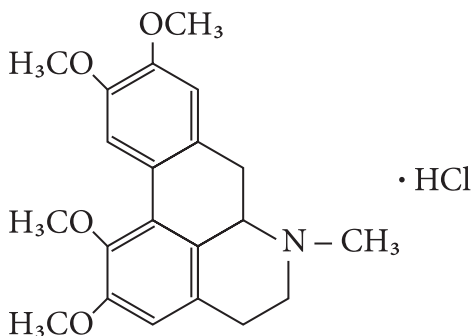


Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

Механізм дії. Загальною дією на організм близький до кодеїну. Знеболювальні властивості виражені слабо. Виражена здатність знижувати збудливість кашльового центру довгастого мозку. Помірно гальмує моторику ШКТ.

Застосування. Анальгезуючий (наркотичний) і протикашльовий засіб. Для лікування очей як протизапальний засіб.

Глауцину гідрохлорид (Glaucini hydrochloridum)



4,5,7,8-Тетраметоксиапоморфіну гідрохлорид

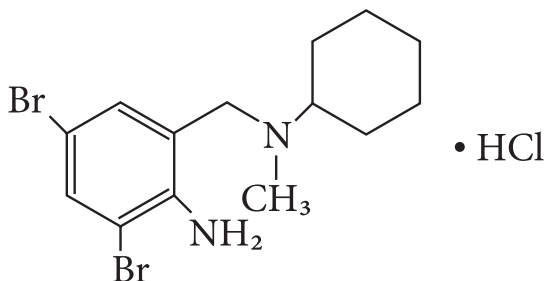
Алкалоїд із трави мачка жовтого.

Властивості. Білий або світло-кремовий дрібнокристалічний порошок. Розчинний у воді, важко розчинний у спирті.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Протикашльовий засіб; на відміну від кодеїну не пригнічує дихання, не викликає звикання і пристрасті, проявляє помірну гіпотензивну дію.

Бромгексину гідрохлорид
(**Bromhexini hydrochloridum**)



N-(2-аміно-3,5-дибромфенілметил)-*N*-метилциклогексиламіну
гідрохлорид

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, дуже малорозчинний у воді, малорозчинний в етанолі та метиленхлориді.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; за реакцією з розчином хлораміну в присутності кислоти сірчаної концентрованої та метиленхлориду — органічний шар забарвлюється у коричнево-жовтий колір; субстанція дає характерні реакції на хлориди.

Кількісне визначення. Методом алкаліметрії у суміші спирту етилового і 0,01 *M* розчину кислоти хлористоводневої потенціометрично.

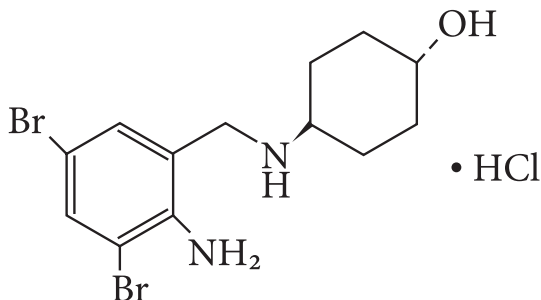
Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Механізм дії. Полягає у деполімеризації та руйнуванні кислих мукополісахаридів бронхіального секрету; посиленням секреції глікопротеїнів, що мають у складі нейтральні мукополісахариди; активації руху війок миготливого епітелію дихальної системи; шляхом безпосереднього впливу на II тип пневмоцитів у альвеолах та на клітини бронхіол сприяє стимуляції виділення легеневого сурфактанту. Усі ці ефекти призводять до полегшення відходження мокротиння без суттєвого збільшення його кількості та зменшення кашлю.

Застосування. Захворювання дихальних шляхів, які супро-

воджуються утворенням секрету, що важко відділяється: трахеобронхіт, хронічний бронхіт із бронхообструктивним компонентом, бронхіальна астма, муковісцидоз, хронічна пневмонія, як муколітичний засіб. Проявляє відхаркуючу та слабку проти-кашльову дію.

Амброксолу гідрохлорид
(Ambroxoli hydrochloridum)



*транс-4-[(2-аміно-3,5-дибромбензил)аміно]циклогексанолу
гідрохлорид.*

Властивості. Білий або жовтуватий кристалічний порошок, помірно розчинний у воді, розчинний в метанолі, практично нерозчинний в метиленхлориді. УФ-спектр: $\lambda_{\max} = 245$ нм, $\lambda_{\max} = 310$ нм в 0,05 М розчині кислоти сірчаної.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; УФ-спектр розчину речовини в 0,05 М розчині кислоти сірчаної має два максимуми $\lambda_{\max} = 245$ нм і $\lambda_{\max} = 310$ нм, відношення оптичної густини при 245 нм до оптичної густини при 310 нм повинно бути від 3,2 до 3,4; методом ТШХ; субстанція дає характерні реакції на хлориди та первинні ароматичні аміни.

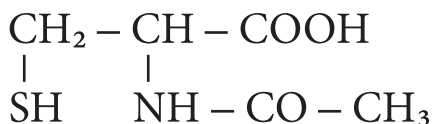
Кількісне визначення. Методом алкаліметрії у суміші спирту етилового і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Муколітична дія базується на деполімеризації та розрідженні мукопротеїнових і мукополісахаридних волокон. Стимулює синтез сурфактанту, полегшує відходження мокротиння з дихальних шляхів.

Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. При гострих та хронічних бронхітах, пневмоніях, при бронхіальній астмі як муколітичний засіб, що полегшує виділення мокроту. Проявляє відхаркуючу та слабку протикашльову дію.

Ацетилцистеїн
(Acetylcysteinum)



(R)-2-ацетамідо-3-меркаптопропанова кислота

Властивості. Білий кристалічний порошок або безбарвні кристали зі слабким специфічним запахом, легкорозчинний у воді й етанолі, дуже малорозчинний в ефірі, практично нерозчинний у метиленхлориді, $T_{\text{пл}} = 104\text{--}110\text{ }^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} =$ від 21,0 до 26,0°.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; за $T_{\text{пл}}$; методом рідинної хроматографії; за реакцією з розчином натрію нітропрусиду у присутності розчину аміаку концентрованого за утворенням темно-фіолетового забарвлення; з розчином заліза (III) хлориду субстанція утворює синє забарвлення, яке швидко зникає; при додаванні до водного розчину субстанції натрію нітриту утворюється червоне забарвлення; субстанція дає характерні реакції на ацетил.

Кількісне визначення. Методом йодометрії у кислому середовищі у присутності калію йодиду (індикатор крохмаль).

Фармакологічні ефекти. Завдяки вільним сульфгідрильним групам розриває дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів мокротиння, що призводить до деполімеризації мукопротеїдів, зменшення в'язкості слизу. Розріджуючи мокротиння та збільшуючи його об'єм, полегшує його виділення, сприяє відхаркуванню, зменшує прояви запалення. Також здатен розріджувати

гній. Проявляє також антиоксидантні та пневмопротекторні властивості, що пов'язано з інактивацією вільних радикалів за допомогою сульфгідрильних груп. Чинить дезінтоксикаційний, гепатопротекторний ефект, оскільки сприяє посиленню синтезу глутатіону — важливого фактора детоксикації. Тому є антидотом при отруєнні парацетамолом, альдегідами, фенолами та ін.

Зберігання. У добре закупореній тарі у захищеному від світла місці.

Застосування. При захворюваннях органів дихання, що супроводжуються підвищенням в'язкості мокротиння та приєднанням гнійної інфекції (гострий та хронічний бронхіт, трахеїт, пневмонія, бронхоектатична хвороба, муковісцидоз та ін.), для запобігання ускладнень при оперативних втручаннях на органах дихання, при проведенні бронхоскопії. У поєднанні з бронхолітиками — при інфекційно-алергічній бронхіальній астмі, ускладненій бактеріальним бронхітом. Муколітичний ефект посилюється при підвищеному вживанні рідини. Неприпустима комбінація з протикашльовими препаратами, оскільки при пригніченні кашльового рефлексу можливий застій у дихальних шляхах. Також потребує обережності застосування препарату в пацієнтів літнього віку та знесилених хворих, які не можуть активно відкашлювати мокроту.

Амонію хлорид (Ammonii chloridum)



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді.

Ідентифікація. За характерними реакціями на амоній і хлориди.

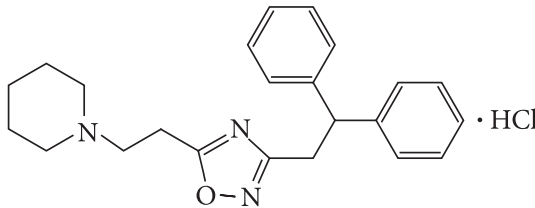
Кількісне визначення. Методом алкаліметрії за замісником. До субстанції додають розчин формальдегіду, а утворену кислоту хлористоводневу титрують розчином натрію гідроксиду (індикатор — фенолфталеїн).

Фармакологічні ефекти. У крові утворює іони амонію, іони водню та хлору, внаслідок чого виникає зсув кислотно-лужного стану в бік ацидозу. Стимулює залози слизових оболонок респіраторних шляхів, що полегшує відхаркування бронхіального секрету. У невеликій кількості підвищується виділення іонів калію, але самостійного значення як діуретик він не має.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Разом із сечогінним засобами, які викликають алкалоз, а також як відхаркувальний препарат при пневмонії, бронхіті тощо.

Лібексин (Libexinum) Prenoxdiazine



3-[(2,2-дифеніл)етил]-5-[(2-піперидиніл)етил]-1,2,4-оксадіазолу
гідрохлорид

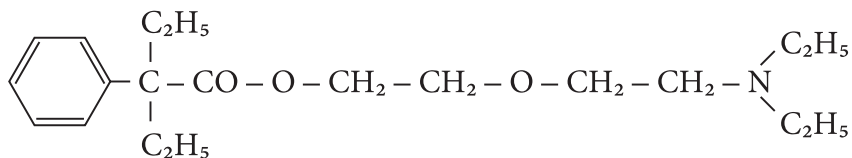
Механізм дії. Бронхолітичної дії: пригнічує барорецептори, які беруть участь у кашльовому рефлексі; - незначне зниження активності дихального центру, але не спричиняє пригнічення дихання. Полегшує дихання та впливає на кількість мокротиння. Протикашльовий ефект триває понад 3-4 години.

Зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, при кімнатній температурі.

Застосування. Гострий або хронічний кашель, головним чином непродуктивний, будь-якого походження (при бронхіті, трахеїті, плевриті, пневмонії або кашель у пацієнтів з серцевою недостатністю). Медикаментозна підготовка до бронхоскопічного або бронхографічного обстеження.

Окселадин (Oxeladinum)

Тусупрек



2'-[(β-діетиламіноетокси)етил]-2-етил-2-фенілбутират

Властивості. Жовта олія, практично нерозчинна у воді, розчинна в етанолі, ацетоні та ефірі (окселадину цитрат — білий кристалічний порошок; $T_{пл} = 90-91$ °С. УФ-спектр: $\lambda_{max} = 252$ нм, 258 нм, 264 нм в 0,1 М НСІ. ІЧ-спектр, $см^{-1}$: 1731; 1128; 1221; 1100; 700; 1080 (в КВr)).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ у системах розчинників: метанол — концентрований розчин амоніаку (100:1,5); циклогексан — толуол — діетиламін (75:15:10); хлороформ — метанол (90:10).

Кількісне визначення. Титруванням розчину препарату 0,1 М НСІО₄.

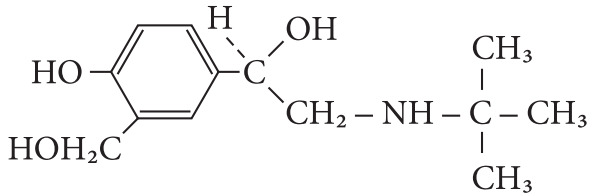
Фармакологічні ефекти. Має протикашльову дію, гальмує кашльовий рефлекс.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Механізм дії. Пригнічує кашльові позиви, впливаючи безпосередньо на кашльовий центр, який знаходиться в довгастому мозку центральної нервової системи. Його чутливість знижується, а рецептори кашельних імпульсів блокуються. Таким способом зупиняється непродуктивний сухий кашель, який не виводить мокротиння з легенів, а лише провокує подразнення дихальних шляхів, слизової і виснажує хворого своєю постійністю, особливо в нічні години. Завдяки відсутності кодеїновмісних компонентів в складі, препарат не впливає гнітюче на дихання, а, навпаки, відновлює його. Не викликає звикання і лікарської залежності.

Застосування. При сухому кашлі, фарингіті, трахеобронхіті, коклюші, кору, застудних та інфекційних захворюваннях; при алергічному кашлі, кашлі курців.

Сальбутамол
(Salbutamolum)



(R,S)-2-трет-бутиламіно-1-[4'-гідрокси-3'-(гідроксиметил) феніл]етанол

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, дуже малорозчинний у воді, ефірі, розчинний в етанолі. $T_{пл} = 155\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з розкладанням). УФ-спектр: $\lambda_{max} = 276\text{ нм}$ в 0,1 М розчині кислоти хлоридної.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції, УФ-спектр розчину субстанції в кислоті хлоридної має $\lambda_{max} = 276\text{ нм}$; при взаємодії із феруму (III) хлоридом утворює червоно-фіолетове забарвлення; при додаванні розчину натрію гідроксиду випадає осад і виділяється газ, при додаванні кислоти сульфатної утворюється прозорий розчин; за $T_{пл}$ речовини.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, точку еквівалентності визначають потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Чинить бронхолітичну (знижує тонус та секрецію бронхів), токолітичну дію (зменшує тонус міометрію).

Зберігання. У добре закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

Застосування. Бронхіальна астма, хронічний бронхіт та хронічно обструктивна хвороба легень, загроза передчасних пологів.

Лекція 2

Засоби для наркозу. Наркотичні анальгетики та їх аналоги. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Засоби для наркозу.
2. Наркотичні анальгетики та їх аналоги.

1. Засоби для наркозу.

Наркоз - стан, який характеризується втратою свідомості, больових відчуттів, пригніченням рефлексів та розслабленням скелетних м'язів, що досягається застосуванням наркозних засобів.

Засоби для наркозу поділяють на такі групи:

I. Засоби для інгаляційного наркозу.

1. Леткі рідини: ефір для наркозу, фторотан, метоксифлуран, енфлуран, ізофлуран, етилхлорид.

2. Газу: азоту закис, циклопропан.

II. Засоби для неінгаляційного наркозу.

1. Барбітурати: гексенал, тіопентал-натрій.

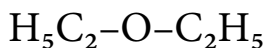
2. Небарбітурові препарати: кетаміну гідрохлорид, пропанідид, пред- іон, натрію оксибутират, етомідат, пропофол.

На відміну від місцевоанестезуючих речовин, наркозні засоби викликають виключення больової чутливості шляхом впливу на різні структурні елементи центральної нервової системи (ЦНС), насамперед на висхідну ретикулярну формацію та кору головного мозку.

Важливим нейрофізіологічним ефектом усіх засобів для наркозу є підвищення порогу генерації потенціалу дії. При цьому знижується синаптична та аксональна передача нервових імпульсів, що відбувається за рахунок порушення механізмів транспорту іонів через мембрани нервових клітин. У процесі дослідження молекулярних механізмів цього явища було запропоновано багато теорій (ліпоїдна, протейінова, термодинамічна, водних мікрокристалів), які доповнюють одна одну.

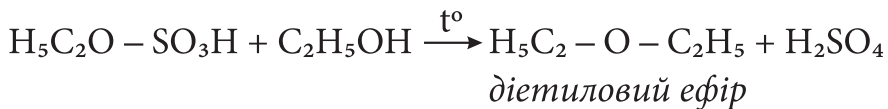
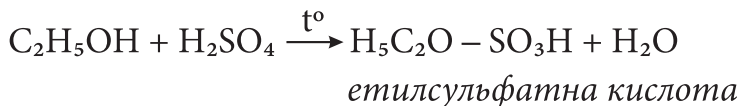
На сучасному етапі вважають, що наркозні речовини викликають стабілізацію мембран клітин ЦНС із погіршенням їх проникності для іонів, насамперед Na^+ і K^+ , що призводить до блокади виникнення потенціалу дії - генерації нервового імпульсу. Досліджено також, що засоби для наркозу можуть впливати на вивільнення нейромедiatorів у синапсах ЦНС (норадреналіну, ацетилхоліну, дофаміну, серотоніну), активізувати ендогенну опіоїдну систему (яка протидіє больовим відчуттям), впливати на бензодіазепінові рецептори (які є частиною механізмів, що полегшують гальмування у ЦНС).

Ефір медичний (Aether medicinalis)
Ефір для наркозу (Aether anaestheticus) (ДФУ)



Діетиловий ефір

Одержання. Нагріванням до $135\text{ }^\circ\text{C}$ суміші етилового спирту і кислоти сульфатної концентрованої в етерифікаторах:



Отриманий діетиловий ефір відганяють через холодильник до приймача.

Для отримання максимального виходу ефіру необхідно підтримувати оптимальний температурний режим ($130\text{--}140\text{ }^\circ\text{C}$). При недотриманні технологічного режиму утворюються побічні продукти, які за хімічними властивостями можна розділити на чотири групи:

— кислоти (CH_3COOH , H_2SO_3 і H_2SO_4 , яка не прореагувала);

- пероксиди (гідрогену пероксид, діоксиетилу пероксид, гідроксиетилу гідропероксид, етилідену пероксид);
- ненасичені сполуки (етилен, вініловий спирт);
- альдегіди (оцтовий альдегід).

При зберіганні діетилового ефіру (особливо при недотриманні умов зберігання) під впливом світла і кисню повітря утворюються подібні побічні продукти. Крім того, ефір може містити домішки води та етанолу.

При зберіганні і роботі з діетиловим ефіром необхідно дотримуватися правил техніки безпеки (*Вогнебезпечно! Вибухонебезпечно!*).

Існують два лікарських засоби діетилового ефіру: ефір медичний і ефір для наркозу (*Aether pro narcosi*), які відрізняються ступенем чистоти.

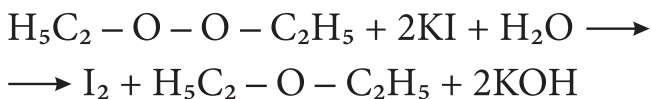
Властивості. Прозора, безбарвна рідина. Летка, дуже рухлива, дуже вогнебезпечна. Пари ефіру з повітрям, киснем і нітрогену (I) оксидом утворюють у певних концентраціях вибухову суміш. Розчинний у 15 частинах води, змішується з 96 %-ним етанолом, бензолом, хлороформом, петролейним ефіром, жирними та ефірними оліями.

Ідентифікацію і визначення ступеня чистоти лікарських засобів проводять за допомогою фізичних констант: відносної густини і температури кипіння. Перед визначенням температурних меж перегонки і нелеткого залишку спочатку визначають вміст домішки пероксидів – при наявності пероксидів указані визначення проводити не можна.

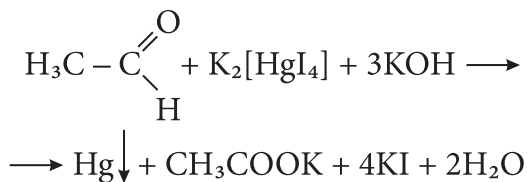
Випробування на чистоту. В обох лікарських засобах визначають такі домішки:

кислоти – алкаліметрично за бромтимоловим у спиртовому розчині;

пероксиди – при додаванні розчину крохмалю й калію йодиду розчин не повинен забарвлюватися. Якщо пероксиди присутні – відбувається реакція:



альдегіди – з лужним розчином калію тетраїодмеркурату (реактив Несслера):



У нижньому шарі має спостерігатися лише слабка опалесценція. У лікарській речовині також визначають речовини зі стороннім запахом, нелеткий залишок, воду.

Кількісне визначення не проводять.

Зберігання. У добре закупорених флаконах із темного скла, у захищеному від світла і вогню прохолодному місці.

Застосування. Як розчинник для приготування настоянок, екстрактів, деяких зовнішніх лікарських форм. Застосовується також в аналітичній практиці. Ефір для наркозу використовують дуже обмежено.

Фторотан (Phthorotanium) Halothane*



1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-брометан

Одержання. Бромованням 1,1,1-трифтор-2-хлоретану:



Властивості. Прозора, безбарвна, важка, легколетка рідина із запахом, що нагадує хлороформ, солодка і пекуча на смак, не займається.

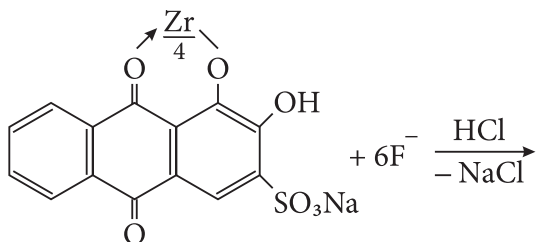
Містить 0,01 % тимолу, що додається як стабілізатор. Малорозчинний у воді, змішується з безводним етанолом, ефіром, хлороформом, трихлоретиленом, ефірними та жирними оліями.

Ідентифікація.

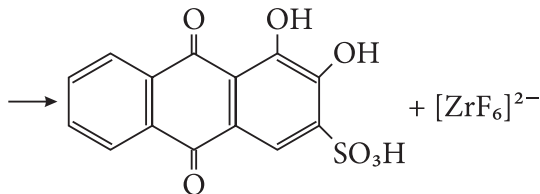
1. За фізичними константами (густиною, температурою кипіння, показником заломлення).

Маючи велику густину (1,865–1,870), фторотан, на відміну від хлороформу і трихлоретилену, при додаванні кислоти сульфатної концентрованої знаходиться в нижньому шарі.

2. Для визначення Флюору лікарський засіб сплавляють з металічним натрієм. Фторид-іони відкривають сумішшю цирконію (IV) нітрату та алізаринового червоного – червоний колір розчину переходить у світло-жовтий:



цирконій-алізариновий реактив



3. ІЧ-спектр порівнюють зі спектром стандартного зразка.

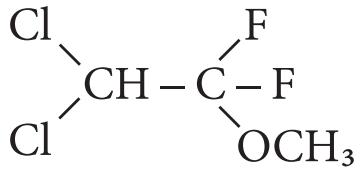
Вміст тимоли визначають колориметрично за реакцією з титану (IV) оксидом, порівнюючи зі стандартним розчином.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

Після закінчення кожних 6 місяців зберігання лікарський засіб піддають повторній перевірці.

Застосування. Засіб для інгаляційного наркозу. Може використовуватися з киснем і ефіром. Не вибухонебезпечний.

Метоксифлуран
(Methoxyfluranum)



2,2-дихлор-1,1-дифтор-1-метоксиетан

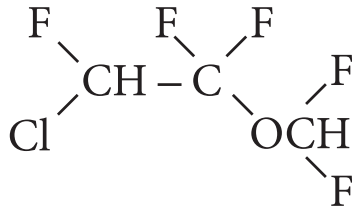
Властивості. Малорозчинний у воді, але добре розчиняється в органічних розчинниках (ацетон, ефір, етанол, хлороформ), добре розчиняється в жирах і має здатність накопичуватися в жировій тканині.

Механізм дії. Синтетичний препарат, який за хімічною структурою є галогенованим етером. Застосовувався як засіб для інгаляційного наркозу, а зараз належить до групи ненаркотичних анальгетиків. Точний механізм дії метоксифлурану не встановлено, сучасні теорії пояснюють механізм дії препарату у механізмах синаптичної передачі, внутрішньоклітинного обміну речовин, стан конформації біохімічних рецепторів та провідності іонних каналів.

Є єдиним рідким інгаляційним анестетиком, який призводить до виникнення глибокої аналгезії без появи сонливості та пригнічення свідомості.

Застосування. Спочатку застосовувався як засіб для інгаляційного наркозу, але у зв'язку з повільним розвитком наркотичного ефекту та ймовірністю нефротоксичності та гепатотоксичності, на даний момент метоксифлуран застосовується як знеболюючий препарат. Може застосовуватися для знеболювання пацієнтів з травмами, для пацієнтів з кишковою колікою, під час транспортування хворих, під час обробки ран, при ендоскопічних обстеженнях (фіброгастроуденоскопія, колоноскопія), коронарографії, онкологічних захворюваннях, а також для використання для знеболювання в умовах катастроф або стихійних лих, та для самостійного знеболювання військово-службовців під час бойових дій.

Енфлуран
(Enfluranum)

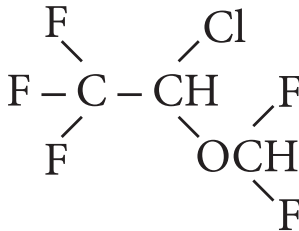


2-хлор-1,1,2-трифторетил-дифторметиловий ефір

Фармакологічна дія. Має наркотизуючу, аналгетичну та виражену міорелаксуючу дію.

Застосування. Використовують для загального знеболювання при короткочасних хірургічних втручаннях, в акушерстві – при кесаревому перетині.

Ізофлуран
(Isofluranum)

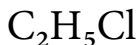


2-хлор-2-(дифторметокси)-1,1,1-трифторетан

Застосування. Засіб для інгаляційного наркозу. Застосовується разом із киснем, і навіть з киснем і закисом азоту з допомогою спеціальних наркозних апаратів. В даний час поступово заміщується севофлураном та десфлураном, а також засобами для неінгаляційного наркозу. Наркотизуючий ефект розвивається швидко (хірургічна стадія наркозу настає через 7-10 хв), вихід із наркозу після припинення інгаляції також не тривалий. У попередніх випробуваннях показана висока ефек-

тивність глибокого наркозу ізофлураном при резистентних депресіях, подібна до ефективності електросудомної терапії, але при менших побічних ефектах.

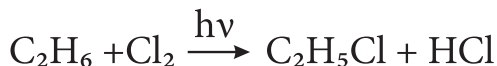
Етилхлорид
(Aethylii chloridum)



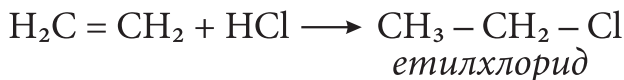
Хлоретан

Одержання.

1. Хлоруванням етану при ультрафіолетовому опроміненні:

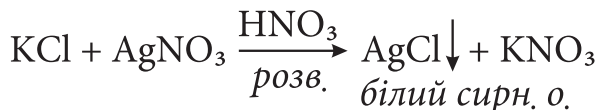
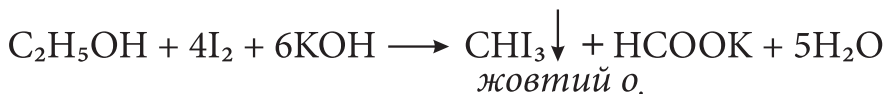
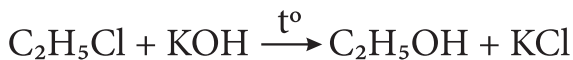


2. Гідрохлоруванням етилену:



Властивості. Безбарвна, дуже летка рідина. Легко займається, горить зеленим полум'ям. Температура кипіння 12,5 °С.

Ідентифікація. Після нагрівання з калію гідроксидом проводять реакції на спирт етиловий та хлориди.



Доброякісність підтверджують за допомогою фізичних констант – температури кипіння та густини.

Випробування на чистоту. Специфічну домішку етилового спирту визначають за реакцією утворення йодоформу (див. вище).

Зберігання. У ампулах або склянках зі спеціальним затвором, у прохолодному, захищеному від світла місці.

Застосування. Для нетривалого загального наркозу або місцевого знеболювання внаслідок охолодження тканин.

**Азоту закис (Нітрогену (I) оксид)
(Nitrogenium oxydulatum)**



Одержання. Термічним розкладом амонію нітрату:



Отриманий нітрогену (I) оксид скраплюють при 15–23 МПа (150– 225 атм).

Властивості. Безбарвний газ, важчий за повітря, з характерним запахом, солодкуватий на смак. *Не займається*, підтримує горіння. Один об'єм азоту закису при 15–20 °С розчиняється приблизно у двох об'ємах води.

Ідентифікація.

1. Тліюча скіпка при внесенні в посуд із нітрогену (I) оксидом займається яскравим полум'ям.

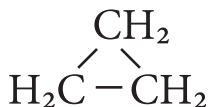
2. При змішуванні нітрогену (I) оксиду з рівним об'ємом нітрогену (II) оксиду не повинен з'являтися червоний дим (відмінність від кисню).

Випробування на чистоту. Відповідно до вимог АНД в лікарському засобі не допускається наявність домішок: карбону (II) та (IV) оксидів, арсину, фосфіну, гідрогенсульфіду, галогенів, відновників та окисників, основ та кислот.

Зберігання. Нітрогену (I) оксид зберігають у балонах об'ємом 10 літрів, пофарбованих у сірий колір.

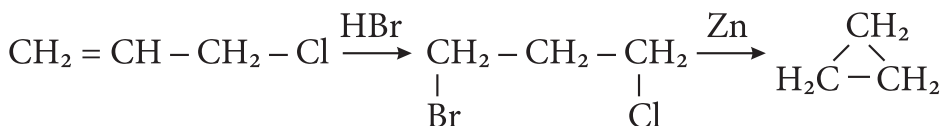
Застосування. Як інгаляційний засіб для наркозу в суміші з киснем (нітрогену (I) оксиду – 80 %, кисню – 20 %).

Циклопропан
(Cyclopropanum)



Триметилен

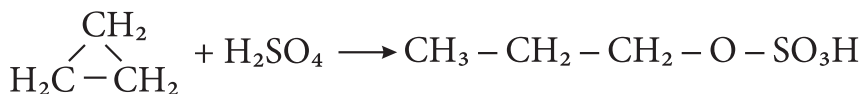
Одержання. У промислових масштабах з алілхлориду:



Властивості. Безбарвний горючий газ з характерним запахом, що нагадує запах петролейного ефіру, їдкий на смак. Температура кипіння (при 760 мм рт. ст.) 34,5 °С. З повітрям, киснем, нітрогену (I) оксидом утворює суміші, що вибухають при контакті з полум'ям, іскрою та іншими джерелами займання. Ці суміші можуть мимоволі вибухати також під високим тиском.

Випробування на чистоту. Досліджують на наявність домішок кислот або лугів, карбону (II) оксиду, етанолу, води, ненасичених сполук, галогенів.

Кількісне визначення. Циклопропан визначають у приладі Гемпеля, поглинальним розчином є сульфатна кислота, з якою газ активно взаємодіє з розкриттям циклу:



За об'ємом поглиненого кислотою газу визначають кількісний вміст циклопропану. Повинно поглинутися не менше 99 % газу.

Перед проведенням випробування на чистоту і кількісний вміст балон із циклопропаном витримують протягом 6 годин при 25 °С.

Зберігання. У прохолодному місці в сталевих балонах місткі-

натрію хлориду або на стерильній воді для ін'єкцій безпосередньо перед вживанням. Біла піноподібна маса. На повітрі під впливом вуглекислого газу та пари води розкладається. Гігроскопічний.

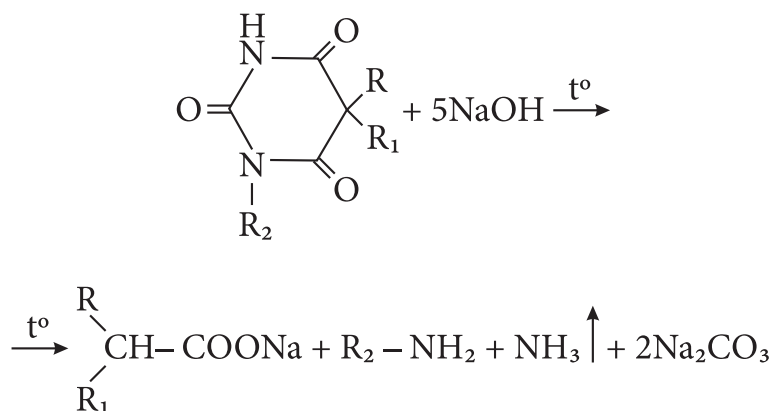
Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

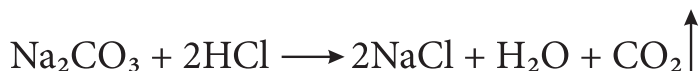
2. Субстанція дає реакції на натрій.

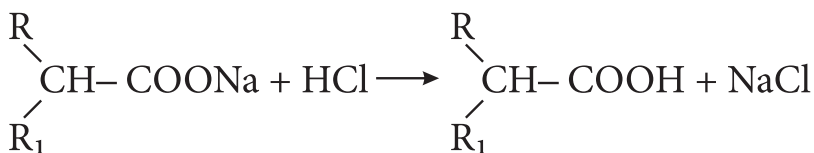
3. Утворення комплексних солей з катіонами важких металів: з аргентуму нітратом – білий осад; з купрум (II) сульфатом в присутності калію гідрокарбонату і калію карбонату (специфічна реакція) - блакитне забарвлення, що переходить в яскраво-синє, після чого випадає білий осад.

4. Реакція сплавлення з натрію гідроксидом з утворенням солей дизаміщених похідних оцтової кислоти, метиламіну, амоніаку і натрію карбонату:

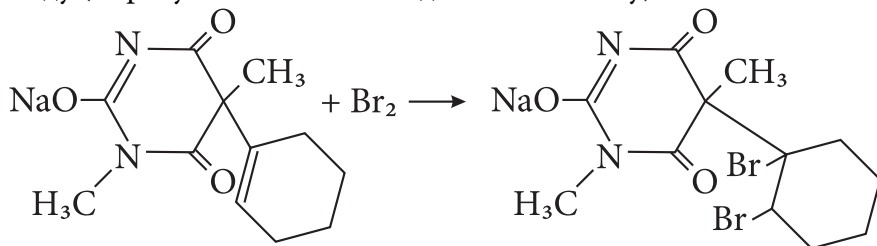


При подальшому підкисленні виділяються бульбашки газу (CO₂) і відчувається характерний запах похідних оцтової кислоти:

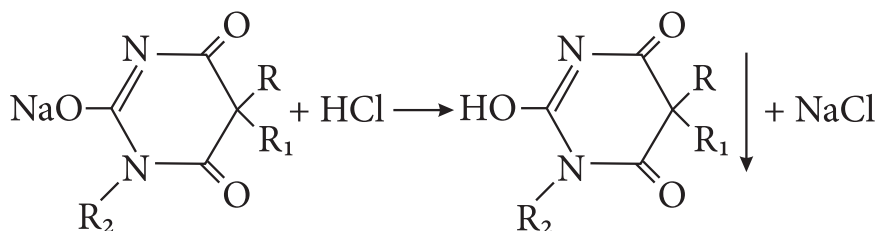




5. Гексенал знебарвлює розчин калію перманганату і бромну воду (за рахунок наявності подвійного зв'язку):



6. Після додавання кислоти хлористоводневої утворюється кислотна форма, яку ідентифікують за температурою плавлення:



Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія у водному середовищі, пряме титрування, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1$ (див. вище).

При цьому титрується і домішка вільного лугу. Вміст натрієвої солі барбітурату (%) у перерахунку на суху речовину розраховують за формулою:

$$\% = \frac{V_{\text{HCl}} \cdot \text{КП} \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \% \text{ вологу})} - \% \text{ лузу} \cdot K,$$

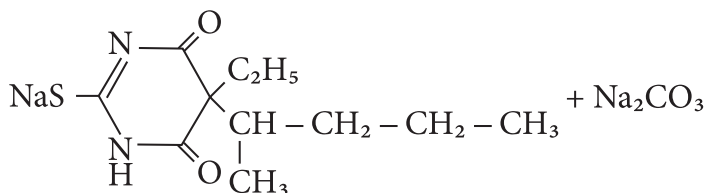
де: % лузу – відсотковий вміст вільного лузу в речовині;

K – коефіцієнт, який розраховують як співвідношення M_M солі до M_M натрію гідроксиду.

Зберігання. Зберігати розчини можна більше години. До застосування придатні лише абсолютно прозорі розчини.

Застосування. Гексенал має снодійну та наркотичну дію. Застосовують гексенал для внутрішньовенного наркозу. Після внутрішньовенного введення водного розчину гексеналу швидко настає наркотична дія, що продовжується після одноразової дози близько 30 хв.

Тіопенталу натрієва сіль і натрію карбонат (Thiopenthalum natricum et natrii carbonas)

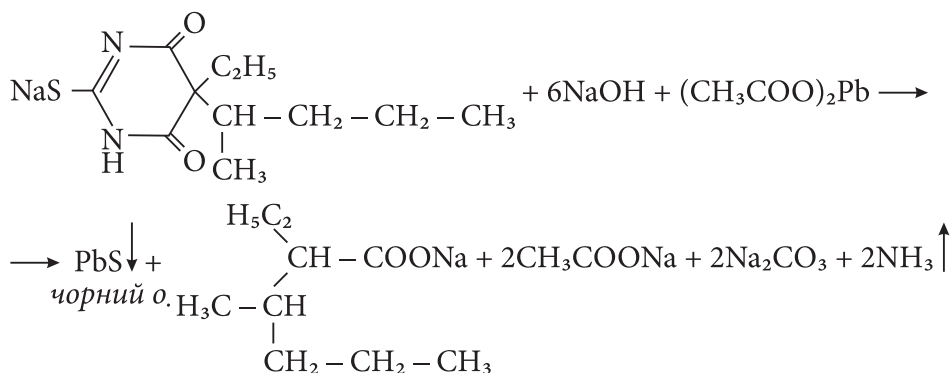


суміш 5-етил-5-(1'-метилбутил)-2-тіобарбітурату натрію з безводним натрію карбонатом

Властивості. Суха пориста маса ледь жовтого або жовто-зеленого кольору із своєрідним запахом, гігроскопічна; легкокорозинна у воді, нерозчинна в бензені та ефірі.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають температуру плавлення субстанції; проводять ідентифікацію методом ТШХ (у системі розчинників: концентрований розчин амоніаку — етанол — хлороформ (5:15:80), детекцію плям проводять в УФ-світлі ($\lambda = 254$ нм)); після осадження кислотної форми визначають температуру

плавлення 5-етил-5-(1-метилбутил)-2-тіобарбітурової кислоти (156–161°C); субстанція дає характерні реакції на натрій; при сплавленні з лугами виділяється аміак й утворюється плав червоного кольору; при нагріванні у присутності натрій гідроксиду та п्लумбум (II) ацетату утворюється чорний осад п्लумбум (II) сульфід:



При змішуванні розчинів препарату, калій гідрогенкарбонату, калій карбонату та купрум (II) сульфату з'являється жовто-зелене забарвлення. З кобальту (II) нітратом у присутності кальцію хлориду – синьо-фіолетове забарвлення та осад (групова реакція на барбітурати, за винятком N-заміщених) (ДФУ).

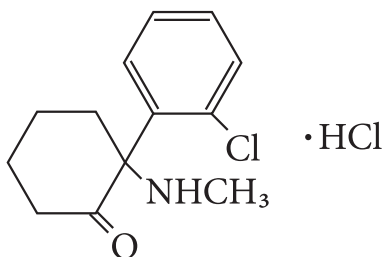
Кількісне визначення. Методом ацидиметрії у водному середовищі, пряме титрування із контрольним дослідом, індикатор - метиловий оранжевий, $s = 1$.

Фармакологічні ефекти. Спричиняє загальноанестезуючу, протисудомну та снодійну дію. Пролонгує час відкриття ГАМК-залежних хлорних каналів на постсинаптичній мембрані нервових клітин головного мозку, подовжує час входу іонів хлору всередину нейрона і здійснює гіперполяризацію мембрани. У високих дозах активує ГАМК_A-рецептори. Підвищує поріг подразливості нейронів і блокує проведення й розповсюдження судомного імпульсу по головному мозку (протисудомна дія). Пригнічує полісинаптичні ефекти і гальмує проведення імпульсу по вставних нейронах спинного мозку, що викликає міорелаксацію. Прискорює процес засинання.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці.

Застосування. Вступний наркоз, короткочасний наркоз при недовготривалих хірургічних операціях (не більше 15 хв), вступний і базисний наркоз при сбалансованій анестезії із застосуванням анестетиків і міорелаксантів; судомні напади й епілептичний статус, наркоаналіз і наркосинтез у психіатрії, захист нейронів від гіпоксії при штучному кровообігу та нейрохірургічних операціях на судинах головного мозку, профілактика гіпоксії мозку при черепно-мозкових травмах, підвищений внутрішньочерепний тиск.

Кетаміну гідрохлорид
(Ketamini hydrochloridum)



*(RS)-2-(2-хлорфеніл)-2-(метиламіно)циклогексанону
гідрохлорид*

Властивості. Білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді та метанолі, розчинний в етанолі. $T_{пл.} = 260\text{ }^{\circ}\text{C}$. УФ-спектр: $\lambda_{max} = 269\text{ нм}$ у водному розчині кислоти. ІЧ-спектр, см^{-1} : 1696, 747, 1142, 1120, 712, 1027 (в KBr). $[\alpha]$ від $-0,2^{\circ}$ до $+0,2^{\circ}$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; проводять реакцію на хлорид-іони; проводять реакцію на оксогрупу з 2,4-динітрофенілгідразином (жовто-оранжеве забарвлення); питоме оптичне обертання.

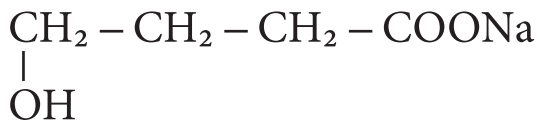
Кількісне визначення. Алкаліметрія. Титрування розчину препарату 0,1 М розчином NaOH (з потенціометричною фіксацією точки еквівалентності).

Фармакологічні ефекти. Наркозний, анальгезивний.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці.

Застосування. Вступний і базисний наркоз при короткочасних хірургічних втручаннях із застосуванням м'язової релаксації; при проведенні болісних інструментальних і діагностичних маніпуляцій, знеболення при транспортуванні хворих, обробці опікової поверхні.

Натрію оксибутират
(*Natrii oxybutyras*)



натрієва сіль γ -гідроксимасляної кислоти

Властивості. Білий або білий із жовтуватим відтінком кристалічний порошок, іноді блискучий, зі слабким специфічним запахом, гігроскопічний, легкорозчинний у воді, розчинний у 96% етанолі.

Ідентифікація. За показником заломлення γ -бутиролактону, утвореного після додавання кислоти хлористоводневої та ефіру; реакціями на натрій.

Кількісне визначення. Методом неводної ацидиметрії (індикатор — розчин нафтолбензеїну).

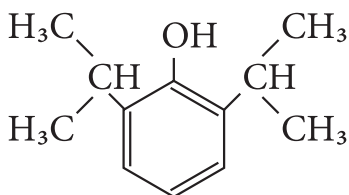
Фармакологічні ефекти. Має ноотропну активність. За хімічною будовою і фармакологічними властивостями близький до ГАМК — основного гальмівного медіатора в ЦНС. На відміну від ГАМК, легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. У відповідних дозах чинить седативну, снодійну, наркотичну та міорелаксуючу дію. Виявляє антигіпоксичний вплив.

Зберігання. У щільно закритому контейнері без доступу повітря.

Застосування. В анестезіологічній практиці — для неінгалаційного однокомпонентного наркозу при непорожнинних малотравматичних операціях із збереженням спонтанного ди-

хання. Для проведення вступного та базисного наркозу. Післяопераційний психоз. Тяжкий ступінь гіпоксії. У офтальмології — при первинній відкритокутовій глаукомі для активації окислювальних процесів. У неврології й психіатрії — при токсичному і травматичному ушкодженні ЦНС, невротичних розладах, психозах, порушеннях сну.

**Пропофол
(Propofolum)**



2,6-діізопропілфенол

Механізм дії. Синтетичний лікарський засіб, що є похідним фенолу. Механізм дії препарату полягає в активації α -субодиниці ГАМК_A-рецепторів головного мозку шляхом активації хлорних іонних каналів, унаслідок чого відбувається гіперполяризація нейронів та зниження їхньої збудливості, а також сповільнення міжнейронної передачі імпульсів. Наслідком цього є настання анестезувального та седативного ефекту. Практично не має анальгезивного ефекту.

Застосування. В анестезіології для вступного наркозу, при короткочасних оперативних втручаннях, або болючих діагностичних чи лікувальних маніпуляціях, седації при проведенні штучної вентиляції легень.

2. Наркотичні анальгетики та їх аналоги.

Терміном *опіати* звичайно позначають речовини, які отримують з опію (природні сполуки, алкалоїди), - морфін, кодеїн, а також напівсинтетичні сполуки, які одержують на основі цих

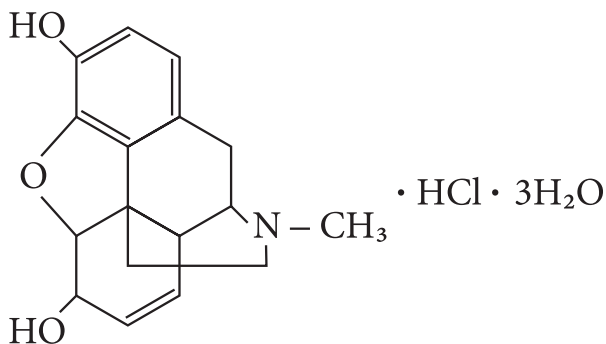
алкалоїдів або тебаїну, що також міститься в опії.

Опіоїдами називають усі речовини природного або синтетичного походження, що взаємодіють з опіоїдними рецепторами та подібні до морфіну за фармакологічними властивостями.

Опій отримують з незрілих голівок снодійного маку. Історія його застосування сягає у сиву давнину (він використовується більше 18 століть. Суміш гідрохлоридів алкалоїдів опію застосовується під назвою *Отпоропит*.

Усі алкалоїди опію поділяються на похідні піперидинфенантрону, які мають вплив на центральну нервову систему (морфін), та похідні ізохіноліну, які розслаблюють гладеньку мускулатуру (папаверин).

Морфіну гідрохлорид (Morphini hydrochloridum)

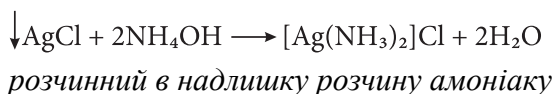
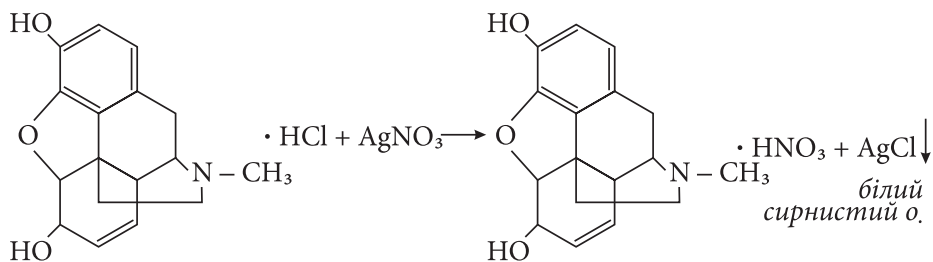


*4,5α-Епокси-3-гідрокси-17-метил-7,8-дидегідроморфінан-6α-олу
гідрохлорид*

Властивості. Білі голчаті кристали або білий кристалічний порошок, який жовтіє при зберіганні. Повільно розчинний у воді, важко розчинний в етанолі, дуже мало розчинний у хлороформі та ефірі.

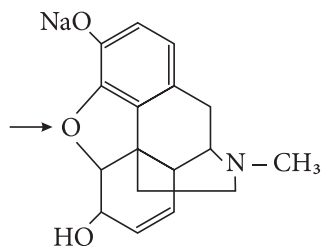
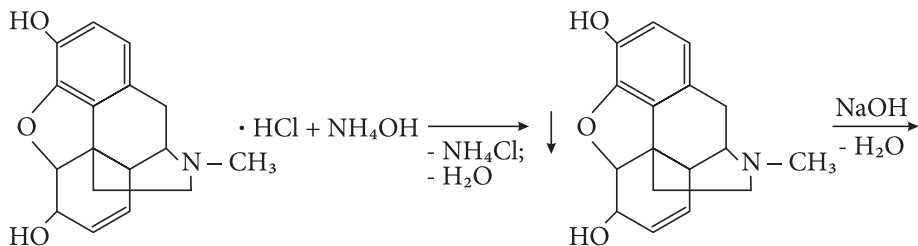
Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакцію на хлориди:



2. З реактивом Фреде – фіолетове забарвлення, що переходить у синє, при стоянні – в зелене.

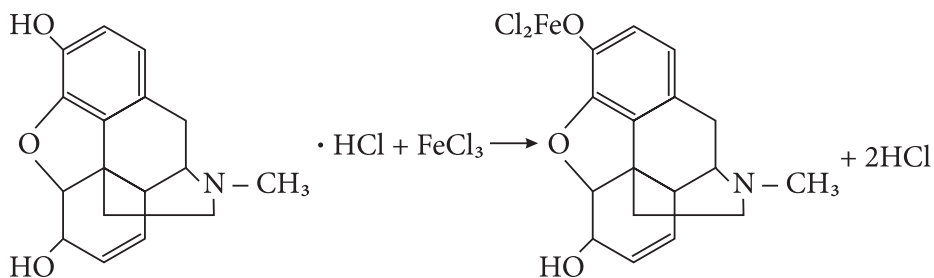
3. При додаванні до розчину субстанції амоніаку виділяється білий кристалічний осад, що розчиняється в розчині натрію гідроксиду (внаслідок утворення натрієвої солі за фенольним гідроксилом):



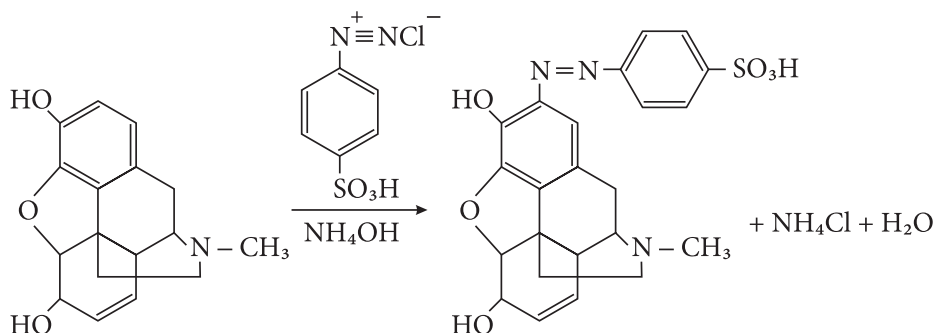
4. З реактивом Маркі – пурпурове забарвлення, що швидко переходить у синьо-фіолетове (відмінність від кодеїну).

5. Питоме обертання від -97° до -99° (2 % водний розчин).

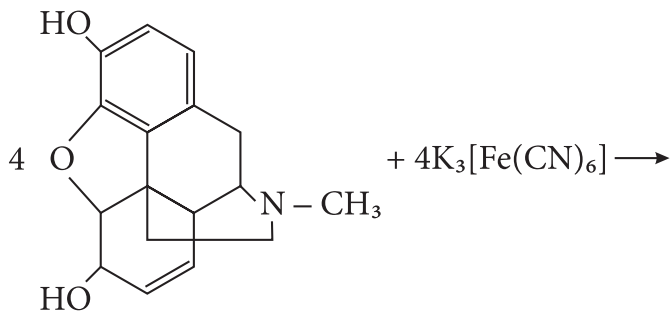
6. З розчином феруму (III) хлориду – синє забарвлення (реакція на фенольний гідроксил):

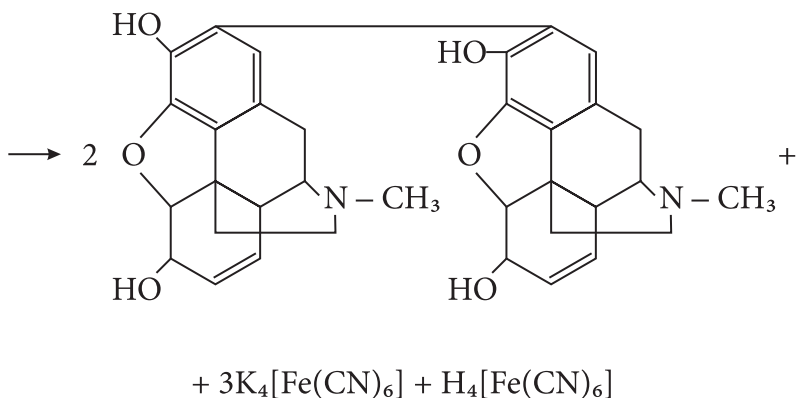


7. З солями діазонію утворює азобарвник:

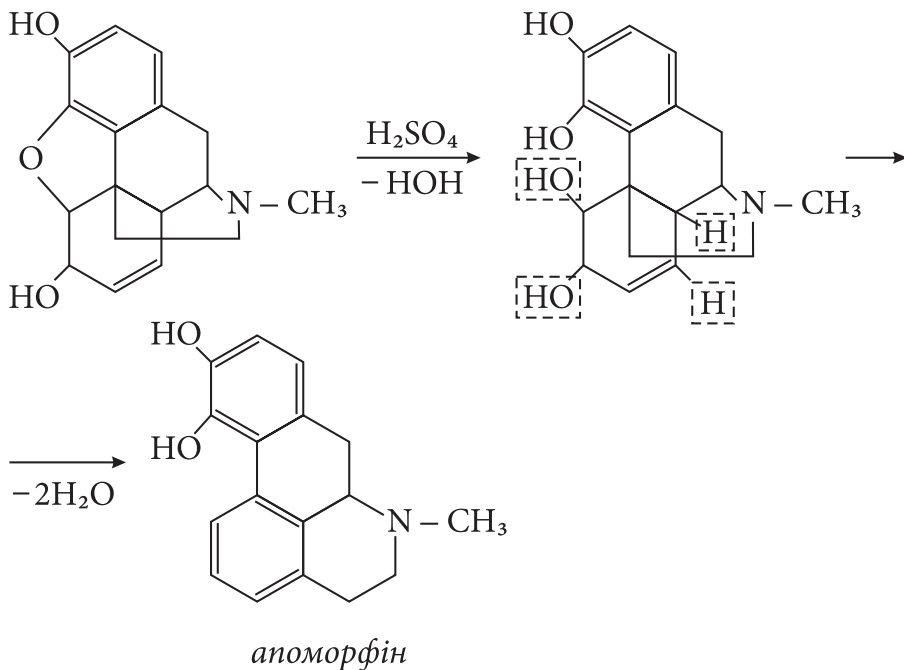


8. Реакція окиснення калію гексаціанофератом (III) у кислому середовищі з утворенням оксидиморфіну. При подальшому додаванні до реакційної суміші розчину феруму (III) хлориду утворюється “берлінська блакить” (синє забарвлення):



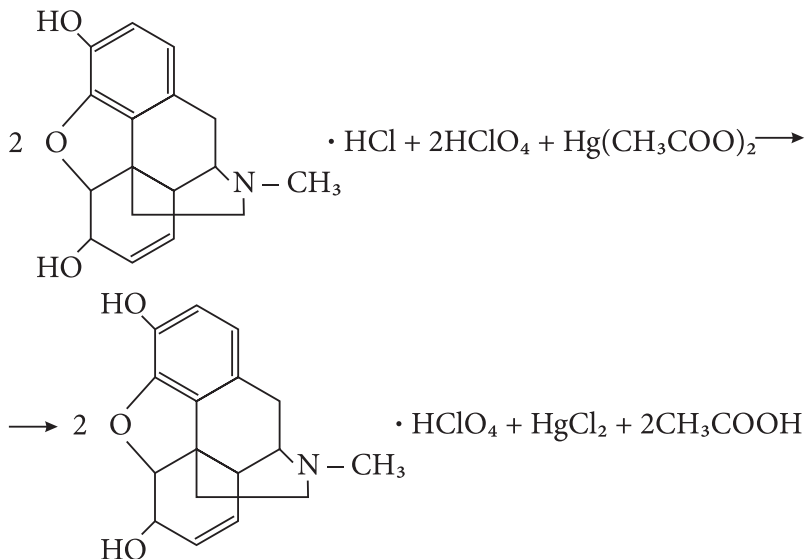


9. При взаємодії з кислотами сульфатною або хлористо-водною концентрованими утворюється апоморфін, який від додавання кислоти нітратної концентрованої набуває інтенсивно-червоного забарвлення:

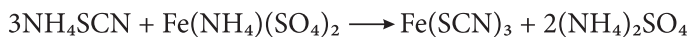
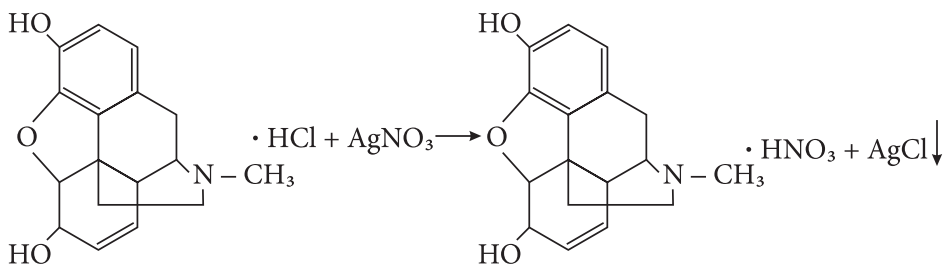


Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$:



2. Аргентометрія за методом Фольгарда, $s = 1$:

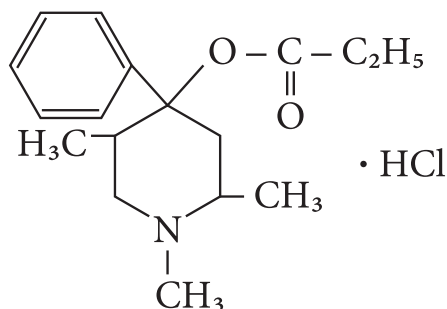


Зберігання. У добре закупореній тарі із темного скла, у захищеному від світла місці.

Застосування. Анальгетичний (наркотичний) засіб.

Пролонгованим препаратом морфіну є морфілонг – 0,5 %-ний розчин морфіну гідрохлориду в 30 %-ному водному розчині полівінілпіролідону.

Промедол (Promedolum)
Trimeperidini Hydrochloridum *



1,2,5-Триметил-4-пропіонілокси-4-фенілпіперидину гідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким запахом. Легкорозчинний у воді і хлороформі, розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі та бензолі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Утворення пікрату жовтого кольору.
3. Хлороформний розчин субстанції обережно додають по стінках пробірки до реактиву Маркі (розчин формальдегіду в кислоті сульфатній концентрованій) – на межі двох фаз з'являється кільце червоного кольору.
4. При взаємодії з амонію ванадатом у кислоті сульфатній концентрованій з'являється зелене забарвлення.

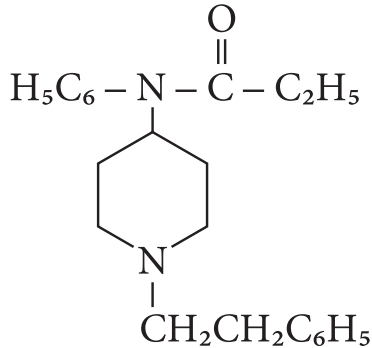
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування, $s = 1$.
3. Йодометрія, зворотне титрування, $s = 1/3$.
4. Алкаліметрія у присутності органічного розчинника, пряме титрування, $s = 1$.
5. УФ-спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

Застосування. Анальгетик (наркотичний).

Фентаніл
(Fentanylum)



N-феніл-*N*-[1-(β-фенілетил)піперидин-4-іл]пропанамід

Властивості. Білий або майже білий порошок, практично нерозчинний у воді, легкорозчинний в етанолі та метанолі. Використовують розчинний у воді фентанілу цитрат: білі гранули або білий кристалічний порошок. Розчинний у воді (1:40), етанолі (1:140), хлороформі (1:350), метанолі (1:10), малорозчинний в етері. $T_{пл} = 83-84\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції.

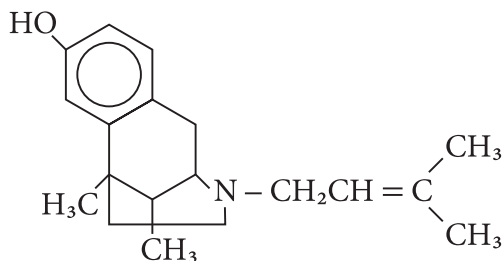
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі в суміші оцтовий ангідрид — метилетилкетон (1:7), пряме титрування, індикатор — нафтолбензеїн, $s = 1$.

Фармакологічні ефекти. Виявляє сильну центральну анальгезуючу, седативну, потенціюючу дію.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Для нейролептональгезії (премедикації) у сполученні з нейролептиками (дроперидолом). Для усунення гострого болю при інфаркті міокарда, стенокардії, інфаркті легень, ниркових та печінкових коліках, а також болю при онкологічних хворобах.

Пентазоцин (Pentazocinum)

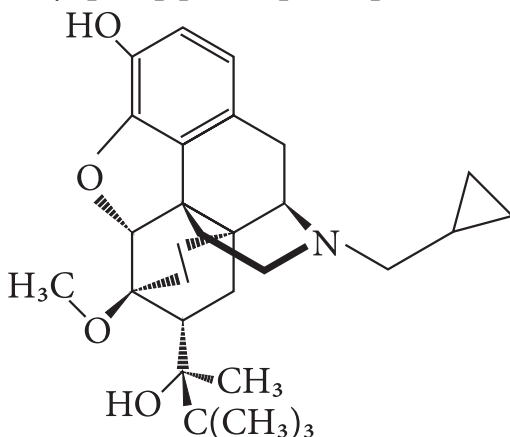


(1S,9S,13S)-1,13-диметил-10-(3-метилбут-2-ен-1-іл)-10-азатрицикло[7.3.1.0]тридека-2,4,6-трієн-4-ол

Механізм дії. Полягає в стимулюванні κ-підвидів опіатних рецепторів та у слабкому інгібуванні μ-підвидів опіатних рецепторів.

Застосування. Використовують як анальгетик; хоча він також здатний викликати залежність, її ризик нижчий, ніж при лікуванні морфіном та іншими стимуляторами μ-рецепторів. Очевидно, при вживанні ймовірність зловживання препаратом нижча, тому пентазоцин намагаються призначати внутрішньо. Пентазоцин застосовується як перорально, так і парентерально, внутрішньовенно і внутрішньом'язово.

Бупренорфін (Buprenorphinum)



2S)-2-[17-(циклопропілметил)-4,5α-епокси-3-гідрокси-6-метокси-6α,14-етано-14α-морфінан-7α-іл]-3,3-диметилбутан-2-ол

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, дуже малорозчинний у воді, легкокорозинний в ацетоні, розчинний у метанолі, малорозчинний у циклогексані. Розчиняється у розведених розчинах кислот. $T_{пл} = 217\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції.

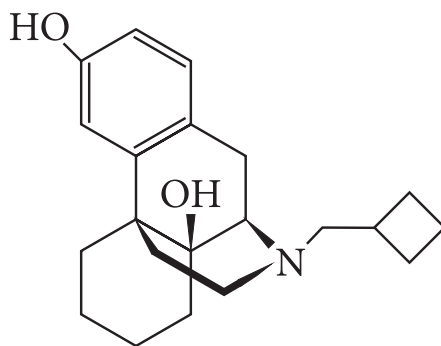
Кількісне визначення. Метод ацидиметрії в неводному середовищі (кислота оцтова безводна), індикатор — кристалічний фіолетовий, пряме титрування, $s = 1$.

Фармакологічні ефекти. Опіодний анальгетик, частковий агоніст μ - і κ -рецепторів. За ефективністю трохи поступається морфіну. Має анальгезивну й седативну дію, викликає слабко виражену ейфорію, пригнічує дихальний, судиноруховий та кашльовий центри, сприяє підвищенню парасимпатичного тону, викликає міоз.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, яка запобігає дії світла.

Застосування. Больові синдроми різного генезу й інтенсивності (після операцій в онкології, при інфаркті міокарда, ниркових коліках, опіках).

Буторфанол (Butorphanolum)



17-(Циклобутилметил)морфінан-3,14-діол
(та у вигляді тартрата)

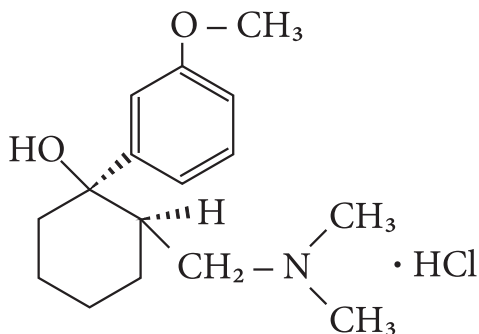
Застосування. Симптоматичне лікування помірного і сильного болю, включаючи біль у післяопераційний період, для знеболювання у щелепно-лицьовій хірургії, при мігрені, для

премедикації перед хірургічною операцією або наркозом як доповнення до збалансованої анестезії, а також для знеболювання пологів.

Механізм дії. Опіоїдний анальгетик, діє як агоніст капа-опіоїдних рецепторів і як змішаний агоніст/антагоніст мю-опіоїдних рецепторів, змінюючи сприйняття больових відчуттів на рівні центральної нервової системи.

Зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Трамадолу гідрохлорид (Tramadolii hydrochloridum)



*RR,SS-транс-2-[(диметиламіно)метил]-1-(м-метоксифеніл)
циклогексанолу гідрохлорид*

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Розчинність при 20 °С (г/100 мл) у воді — 29,8; 0,1 М НСl — 34,9; метанолі — 30,3; хлороформі — 1,96; ацетоні — 0,93; петролейному етері — 0,38. $T_{\text{пл}}$ = 180–184 °С.

Ідентифікація. Методом ІЧ, абсорбційної спектрофотометрії, хроматографічними методами (тонкошарова, рідинна хроматографія та електрофорез на папері), також використовують кольорові, осадові реакції (наявність третинного атома Нітрогену та зв'язаної кислоти хлористоводневої).

Кількісне визначення. Використовують екстракційно-фотометричну, УФ-спектрофотометричну, а також іонометричну методики та метод рідинної хроматографії.

Фармакологічний ефект. Активує опіатні рецептори (μ -, Δ -, κ -) на пре- і постсинаптичних мембранах аферентних волокон ноцицептивної системи в головному мозку і ШКТ (сприяє відкриттю K^+ - і Ca^{2+} - каналів, викликає гіперполяризацію мембран і гальмує проведення больових імпульсів); вплив на μ -рецептори зумовлює супраспінальну анальгезію, ейфорію, фізичну залежність, пригнічення дихання, збудження центрів блюкаючого нерва; стимуляція κ -рецепторів викликає спінальну анальгезію, седативний ефект, міоз; знижує емоційну оцінку болю; може викликати розвиток фізичної залежності та звикання; порівняно з морфіном має слабшу та коротшу знеболювальну дію, при цьому менше пригнічує дихальний центр, а також менше збуджує центр блюкаючого нерва і блювальний центр, не викликає спазму гладких м'язів; переноситься краще, ніж морфін. Уповільнює руйнування катехоламінів, стабілізує їх концентрацію в ЦНС, посилює дію седативних лікарських засобів.

Застосування. Гострий і хронічний больовий синдром сильної та помірної інтенсивності різної етіології (поранення, переломи, сильна невралгія, біль, спричинений наявністю пухлини, біль після діагностичних і терапевтичних процедур).

Лекція 3

Снодійні, седативні засоби. Транквілізатори та антиконвульсанти. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Снодійні, седативні засоби.
2. Транквілізатори та антиконвульсанти.

1. Снодійні, седативні засоби.

Снодійні засоби - це лікарські препарати, які сприяють настанню сну, збільшують його тривалість і глибину. В невеликих дозах вони проявляють седативну дію.

Згідно з сучасними уявленнями, сон - це специфічний активний стан ЦНС, який характеризується чергуванням двох фаз. Одна з них проявляється зменшенням біоелектричної активності мозку, а також частоти серцевих скорочень і дихання, повільним рухом очних яблук. Тому вона визначається терміном "повільний сон" (ортодоксальний, передньомозковий, синхронізований). Він становить близько 75-80 % від загальної тривалості сну. Друга фаза, так званий "швидкий сон" (парадоксальний, задньомозковий, десинхронізований), характеризується посиленням біоелектричної активності мозку, швидкими рухами очей, збільшенням частоти серцевих скорочень і дихання. Під час "швидкого сну" людина бачить сновидіння.

До снодійних препаратів ставиться ряд вимог, серед яких на перший план виступає вплив на структуру сну. Вони повинні повністю відновлювати нормальний сон, тобто не порушувати чергування вказаних двох фаз. Крім того, вони повинні бути ефективними і безпечними для різних груп хворих, здійснювати швидкий ефект, не пригнічувати дихання, не порушувати пам'ять, не викликати звикання, фізичної і психічної залежності.

Вивчення впливу снодійних препаратів на структуру сну показало, що всі вони порушують її, по-різному не задовольняють

інших вимог. Тому пошуки нових снодійних препаратів тривають.

Розрізняють дві основні групи снодійних засобів: а) агоністи бензодіазепінових рецепторів і б) снодійні засоби з наркотичним типом дії. До агоністів бензодіазепінових рецепторів відносять похідні бензодіазепіну (нітразепам, сибазон, феназепам і ін.) і деякі препарати інших хімічних структур (золпідем і зопіклон), а до снодійних засобів із наркотичним типом дії - похідні барбітурової кислоти (фенобарбітал, етамінал-натрій) і деякі аліфатичні сполуки (хлоралгідрат). Крім того, снодійна дія притаманна транквілізаторам, деяким протигістамінним препаратам (димедролу), натрію оксибутирату тощо.

Встановлення механізмів дії снодійних засобів стримується недостатністю інформації щодо сутності як фізіологічного сну, так і безсоння. В загальному плані слід вважати, що сон як активний процес проявляється циклічною взаємодією гіпнотичних структур головного мозку, зокрема таламуса, гіпоталамуса і каудальних відділів ретикулярної формації, з одного боку, і активуючої висхідної ретикулярної формації - з іншого. Під час сну активність гіпногенних (синхронізуючих) структур підвищується, а активуючої висхідної ретикулярної формації, навпаки, знижується. Ймовірно, під впливом снодійних засобів взаємодія цих систем зменшується на користь гіпногенної, що сприяє настанню і перебігу сну. Зокрема, встановлено, що ряд снодійних засобів, наприклад, похідні барбітурової кислоти, мають властивість пригнічувати активуючу ретикулярну формацію стовбура мозку, що сприяє появі сну. Інші гіпнотичні препарати, зокрема, засоби бензодіазепінового ряду, на цю структуру мозку майже не впливають, але діють на лімбічну систему головного мозку і її зв'язок з іншими відділами його, що забезпечує циклічну зміну вказаних фаз сну.

Крім того, відомо, що снодійні засоби проявляють пригнічуючий вплив на міжнейронну (синаптичну) передачу імпульсів у тих структурах головного мозку, які беруть участь у появі сну, тобто в корі великих півкуль, аферентних шляхах передачі імпульсів, лімбічній системі тощо. Причому кожній групі снодій-

них засобів характерна своя локалізація дії в нервових структурах.

Більшість похідних бензодіазепіну має велику снодійну активність, особливо нітразепам, сибазон (діазепам), феназепам та ін. Ці препарати відрізняються значним спектром фармакологічної дії. Крім гіпнотичної, для них характерна анксиолітична (транквілізуюча), седативна, протисудомна і міорелаксанта дія. Основним в їх ефектах є, перш за все, усунення психічної напруги. Це значною мірою сприяє розвитку сну, анксиолітичних, седативних та інших ефектів.

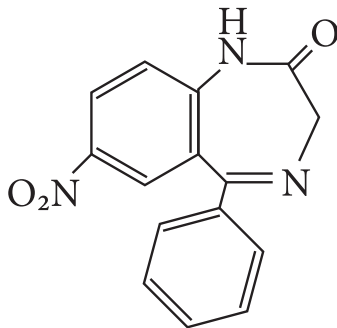
Транквілізуюча і снодійна їх дія зумовлена пригнічуючим впливом на гіпокамп лімбічної системи, меншою мірою - на активуючу ретикулярну формацію стовбура мозку і кору великих півкуль. М'язоворозслаблююча дія - результат пригнічення полісинаптичних спінальних рефлексів. Механізм протисудомної (протиепілептичної) дії полягає в активізації гальмівних процесів, які реалізуються в мозку через ГАМКергічну систему.

Молекулярний механізм седативного, снодійного і деяких інших ефектів бензодіазепінів реалізується через специфічні рецептори. Вони є макромолекулярним комплексом, який включає рецептори, чутливі до гальмівного медіатора мозку ГАМК (це ГАМК_A-рецептори), чутливі до бензодіазепінових засобів (бензодіазепінові рецептори) і чутливі до барбітуратів (барбітуратні рецептори), а також іонофори (канали) іонів хлору. Бензодіазепіни через взаємодію з бензодіазепіновими рецепторами підвищують афінність ГАМК до ГАМК_A-рецепторів і таким чином підсилюють її гальмівну дію. Настає більш часте відкриття іонофорів хлору, що сприяє збільшенню потоку іонів цього елемента всередину нейронів, росту гальмівного (постсинаптичного) потенціалу. Отже, бензодіазепінові засоби безпосередньо не впливають на ГАМК_D-рецептори. їх позитивний вплив на гальмівний постсинаптичний потенціал здійснюється через свої, тобто бензодіазепінові рецептори, і лише після цього в процес включаються ендогенна ГАМК і її специфічний рецептор.

Снодійні засоби з наркозним типом дії.

Це, перш за все, похідні барбітурової кислоти. Вони, як і бензодіазепінові препарати, проявляють ГАМК-міметичний вплив на ЦНС. Їм властива взаємодія з алостеричною ділянкою ГАМК_D-бензодіазепін-барбітуратного рецепторного комплексу, зокрема його барбітуратного рецептора. Крім того, вони підвищують чутливість ГАМК_A-рецепторів до медіатора ГАМК, що призводить до більш тривалого відкриття нейрональних мембранних каналів, через які іони хлору проникають у нервові клітини. Завдяки цьому значно зростає гальмівний процес, що під впливом барбітуратів проявляється у вигляді седативного і снодійного ефектів. Поряд із цим, барбітурати впливають на функцію інших іонних каналів, зокрема натрієвих, калієвих, кальцієвих. Але роль цих ефектів в механізмі дії барбітуратів ще не визначена.

Нітразепам (Nitrazepamum) (ДФУ)
Radedorm, Eunoclin

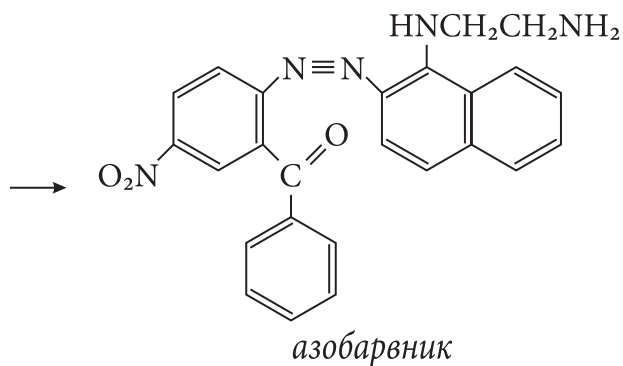
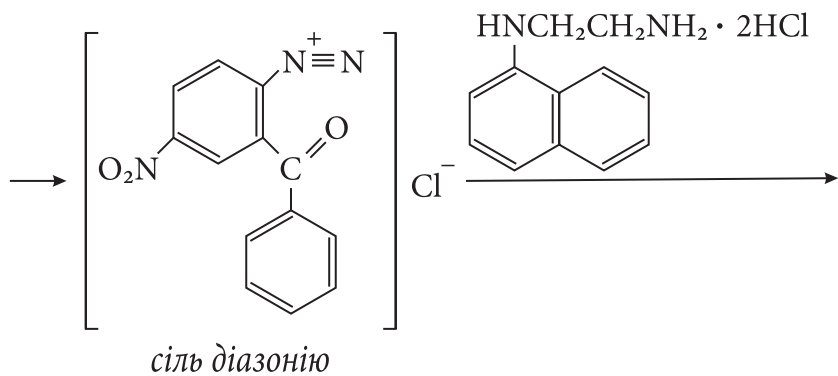
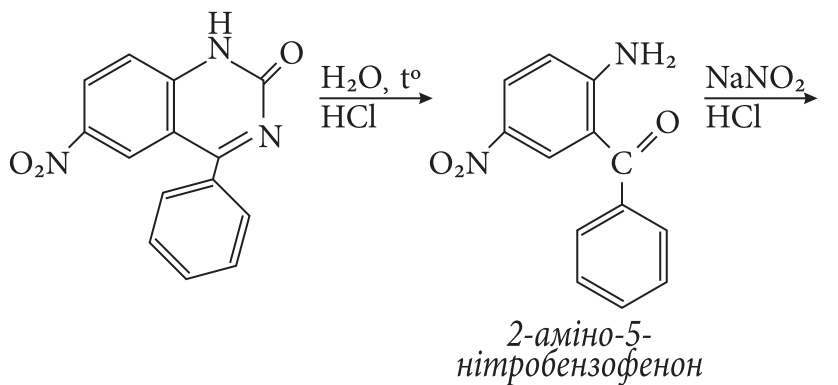


7-Нітро-5-феніл-1,3-дигідро-2Н-1,4-бензодіазепін-2-он

Властивості. Жовтий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, малорозчинний у 96% етанолі (1:120), хлороформі (1:45), ефірі (1:900). $T_{пл} = 226-230\text{ }^{\circ}\text{C}$. рКа 3,5; 10,8 (20 °С).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають $T_{пл}$ речовини; проводять УФ-ідентифікацію в інтервалі $\lambda_{max} = 230-350\text{ нм}$ ($\lambda_{max} = 280\text{ нм}$; $A_{1cm}^{1\%} = 890-950$); після гідролізу препарату проводять реакцію діазотування з наступ-

ним азосполученням із нафтилетилендіаміну дигідрохлоридом (червоне забарвлення):



Гетероциклічний Нітроген виявляють із насиченим розчином пікринової кислоти, утворюється жовтий осад, який ідентифікують за температурою плавлення.

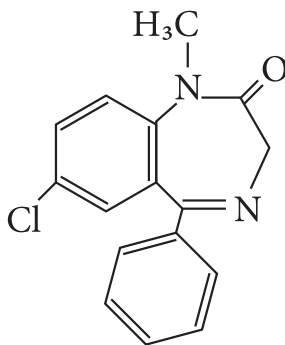
Кількісне визначення. Пряме титрування 0,1 М розчином кислоти хлорної після розчинення препарату в оцтовому ангідриді з потенціометричною індикацією, $s=1$.

Фармакологічні ефекти. Снодійний, анксиолітичний, протисудомний, центральний міорелаксуючий, потенціюючий седативну дію.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла місці.

Застосування. Порушення сну різного генезу, сомнамбулізм, премедикація, деякі форми судомних нападів.

Діазепам (Diazepamum) (ДФУ)
Sibazonum, Seduxen, Valium



7-Хлор-1-метил-5-феніл-2,3-дигідро-1Н-1,4-бензодіазепін-2-он

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, дуже малорозчинний у воді, розчинний у 96% етанолі. $T_{пл} = 131-135\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За $T_{пл}$; УФ-спектр розчину речовини в суміші розчину кислоти сірчаної та метанолу має λ_{max} при 242 нм ($A_{1cm}^{1\%} = 1020$), $\lambda_{max} = 285$ нм, $\lambda_{max} = 366$ нм ($A_{1cm}^{1\%} = 140-155$); за реакцією з кислотою сірчаною концентрованою — розчин при перегляді в УФ-світлі виявляє зеленувато-жовту флюоресценцію; субстанція після мінералізації дає характерні реакції на хлориди під дією аргентуму нітрату. Гетероциклічний Нітроген виявляють із насиченим розчином пікринової кислоти, утворюється

жовтий осад, який ідентифікують за температурою плавлення.

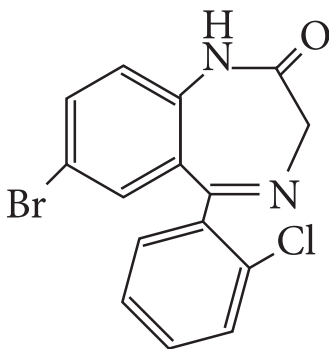
Кількісне визначення. Методом ацидиметрії у неводному середовищі (оцтовий ангідрид), індикатор — розчин нільського синього.

Фармакологічні ефекти. Зумовлені збудженням ГАМК — регуляторів та посиленням гальмівних процесів у ЦНС: анкісіолітична, міорелаксуюча, протисудомна, седативна, помірна снотворна дія. Потенціює ефекти препаратів, що пригнічують ЦНС. Викликає залежність.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка запобігає дії світла.

Застосування. Неврози, гіпертонічна хвороба, виразкова хвороба шлунка, як допоміжний препарат у комплексному лікуванні; спастичні стани, пов'язані з ураженням головного чи спинного мозку, епілептичний статус; правець, порушення сну, абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі, премедикація перед наркозом; як компонент комбінованої анестезії.

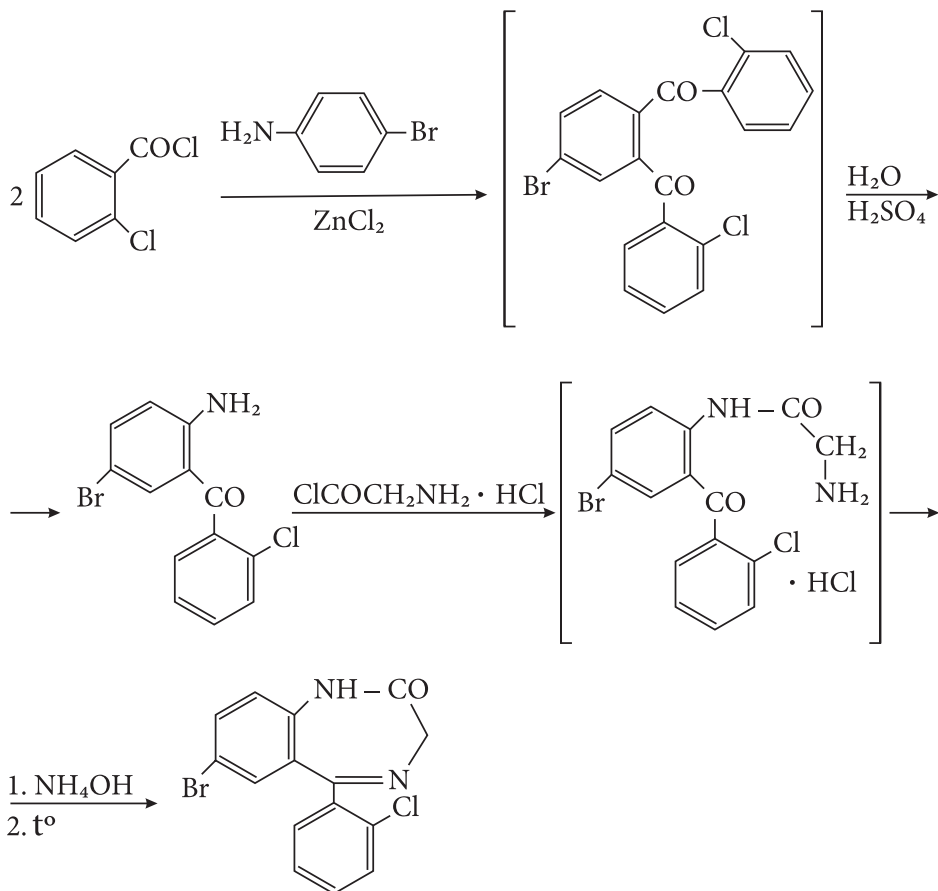
Феназепам
(Phenazepamum) Phenazepam



7-Бром-2,3-дигідро-5-(*o*-хлорфеніл)-1H-1,4-бензодіазепін-2-он

Одержання. Спочатку отримують 2-(*o*-хлорбензоїламіно)-5-бром-*o*-хлорбензофенон ацилюванням *n*-броманіліну хлорангідридом *o*-хлорбензойної кислоти в присутності каталі-

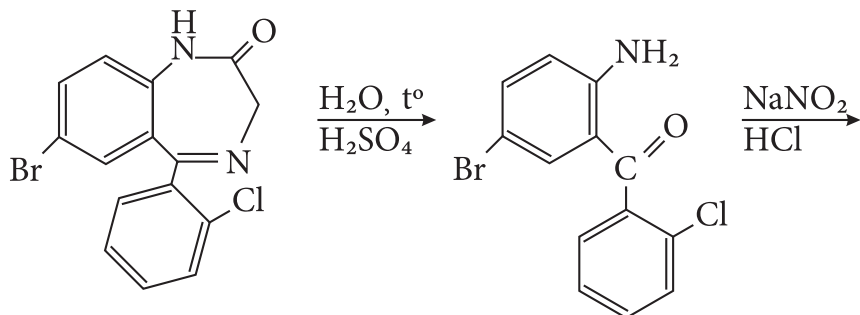
затора - хлориду цинку. 2-(*o*-хлорбензоїламіно)-5-бром-*o*-хлорбензофенон гідролізують розведеною сірчаною кислотою до отримання 2-аміно-5-бром-*o*-хлорбензофенону. 2-аміно-5-бром-*o*-хлорбензофенон ацилюється гідрохлоридом хлорангідриду амінооцтової кислоти в хлороформі. Потім утворюється 2-(амінометилкарбоніламіно)-5-бром-*o*-хлорбензофенону гідрохлорид, який розчином амоніаку переводиться в основу, а потім термічно циклізується у феназепам.



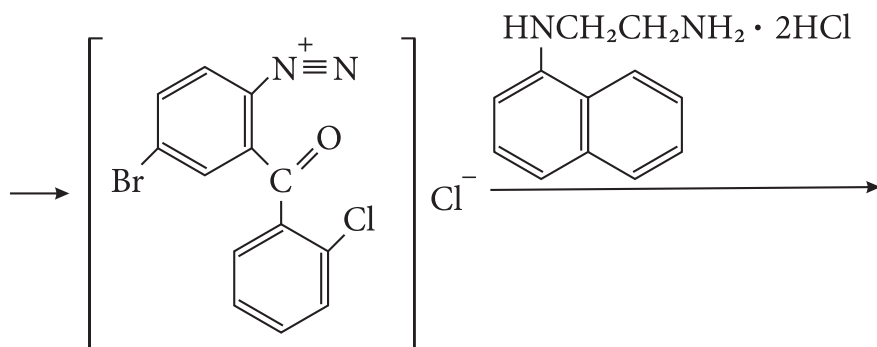
Властивості. Білий кристалічний порошок з жовтуватим або кремовим відтінком, практично нерозчинний у воді, мало-розчинний в етанолі. УФ-спектр: $\lambda_{max} = 320$ нм (у хлороформі).

Ідентифікація. За УФ-спектром поглинання субстанції;

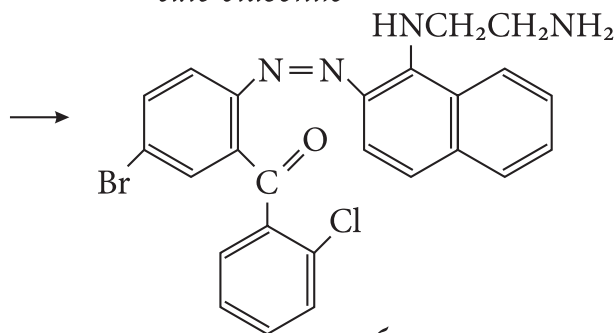
проводять реакції з концентрованими кислотами (H_2SO_4 , HCl , $HClO_4$) (утворюються забарвлені солі, що мають флуоресценцію в УФ-світлі); із загальноалкогоїдними осаджувальними реагентами виявляють гетероциклічний атом Нітрогену; утворення азобарвника після попереднього гідролізу:



2-аміно-5-бром-о-хлорбензофенон



сіль діазонію



азобарвник

При піролізі субстанції утворюється плав зеленого кольору

ру; субстанція дає пробу Бейльштейна; при нагріванні з концентрованою фосфатною кислотою гідролізується з утворенням формальдегіду, який дає фіолетове забарвлення з фуксинсульфітною кислотою.

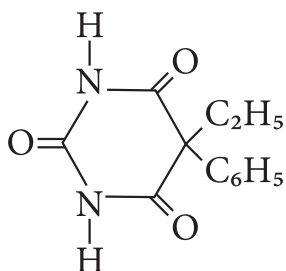
Кількісне визначення. Методом неводного титрування в середовищі оцтового ангідриду (індикатор — кристалічний фіолетовий).

Фармакологічні ефекти. Транквілізуючий, анксиолітичний, седативний, протисудомний, міорелаксуючий та снодійний.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

Застосування. Невротичні, неврозоподібні, психопатичні, психопатоподібні стани, які супроводжуються страхом, неспокійним станом, емоціональним перенапруженням; фобії, іпохондричні синдроми, психогенні психози, панічні реакції, купірування алкогольної абстиненції; інволюційна депресія; для премедикації при підготовці до хірургічних втручань, безсоння, судомні стани, епілепсія.

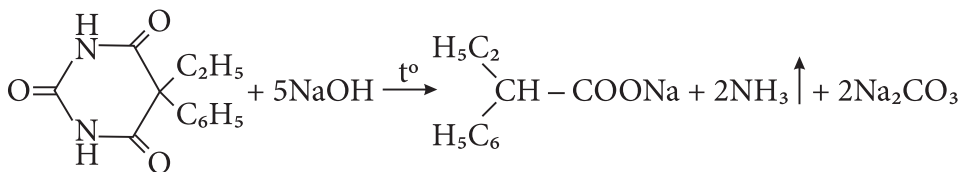
Фенобарбітал (Phenobarbitalum)



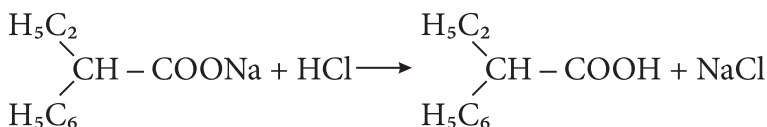
5-етил-5-фенілбарбітурова кислота

Властивості. Білий кристалічний порошок, гіркуватий на смак, без запаху, важкорозчинний у воді, етанолі, ефірі, хлороформі, добре розчинний у розчинах лугів та карбонатів лужних металів. $T_{\text{пл}} = 174\text{--}177\text{ }^{\circ}\text{C}$.

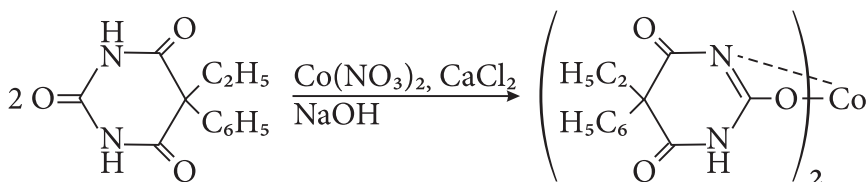
Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають $T_{\text{пл}}$; при плавленні препарату з лугами відчувається запах амоніаку:



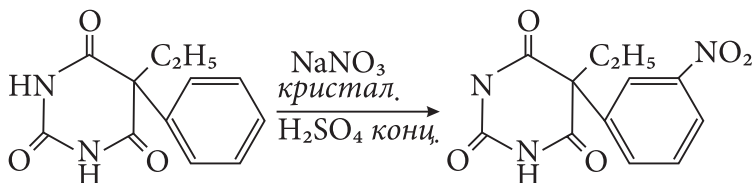
А при наступному підкисленні виділяються бульбашки газу (карбон (IV) оксид) та з'являється характерний запах етил-фенілоцтової кислоти:



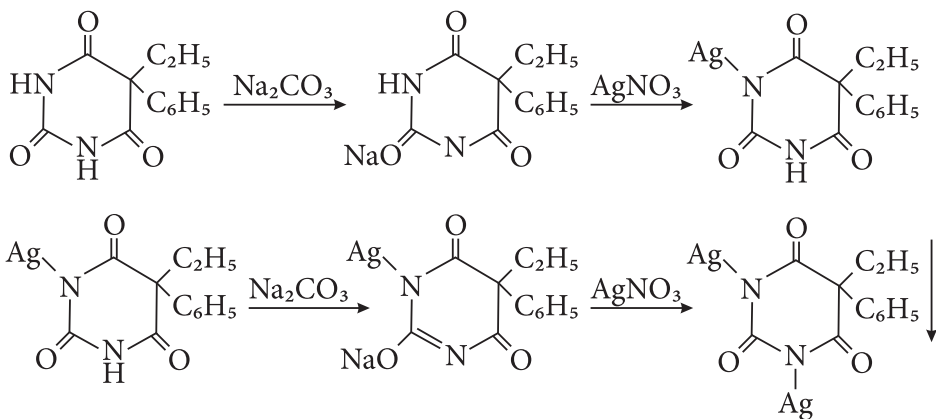
З кальцій хлоридом та кобальту (II) нітратом у присутності натрію гідроксиду виникає синьо-фіолетове забарвлення (групова реакція на барбітурати):



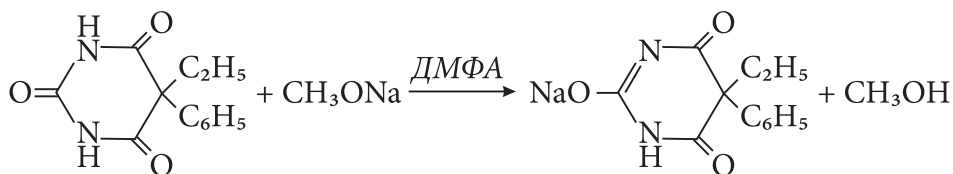
При дії на субстанцію натрію нітрату та кислотою сульфатною концентрованою з'являється жовте забарвлення (реакція на фенільний радикал):



Фенобарбітал реагує з аргентуму нітратом у 2 стадії: 1) утворення монозаміщеної срібної солі, розчинної у надлишку карбонату натрію; 2) одержання нерозчинної дизаміщеної солі при додаванні надлишку реактиву:



Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі. Наважку субстанції розчиняють у диметилформаміді (ДМФА) або суміші диметилформаміду і бензолу, нейтралізованому за тимоловим синім (підсилюють кислотні властивості барбітурату) і титрують розчином натрію метилату або розчином натрію гідроксиду у суміші метанолу і бензолу, індикатор – тимоловий синій, $s = 1$:



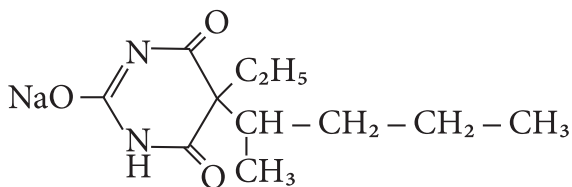
В КТТ - зміна забарвлення Ind

Механізм дії. Похідна барбітурової кислоти. Чинить протисудомну дію: під час його прийому можливе зниження збудження нейронів епілептичної локалізації. Виконує роль індуктора ферментів, підвищує активність монооксигеназної ферментної системи. Проявляє снодійний ефект.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Порушення сну, епілепсія, хорея, спастичні паралічі, судомні спазми (мігрень), лікування та профілактика гемолітичної хвороби новонароджених.

**Етамінал-натрій (Aethaminalum-natrium)
Nembutal*Pentobarbitalum Natricum**

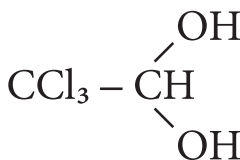


5-етил-5-(2'-аміл)барбітурат натрію

Механізм дії препарату полягає у подовженні періоду відкриття ГАМК-залежних каналів на постсинаптичних мембранах нейронів головного мозку, а також подовжується час виходу іонів хлору всередину нейронів та виникає гіперполяризація мембран.

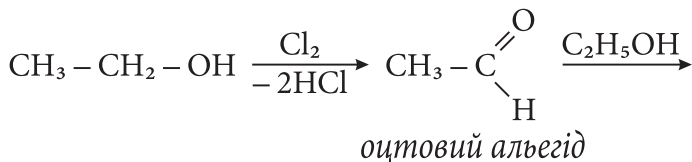
Застосування. Безсоння, психічне збудження, істерія, для знеболювання пологів.

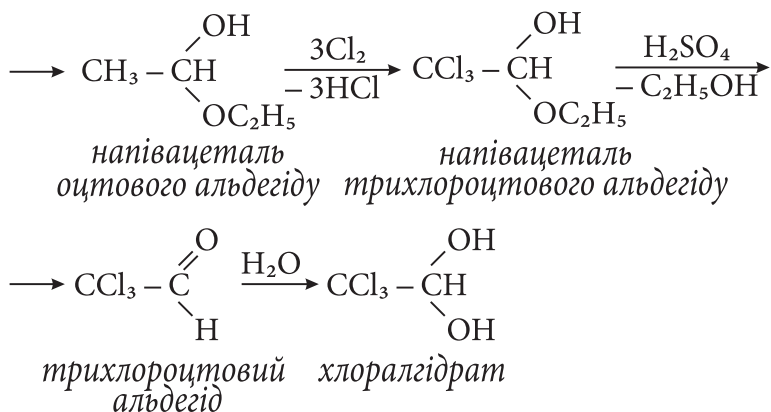
Хлоралгідрат (Chloralum hydratum)



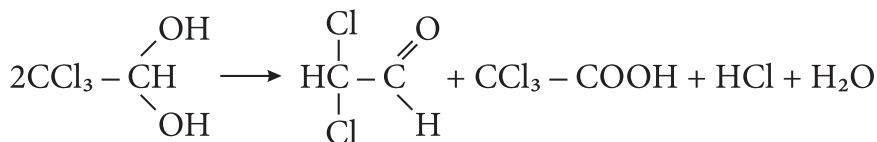
1,1-Дигідрокси-2,2,2-трихлоретан

Одержання. Електрохімічним окисненням етилового спирту в присутності натрію або калію хлоридів:





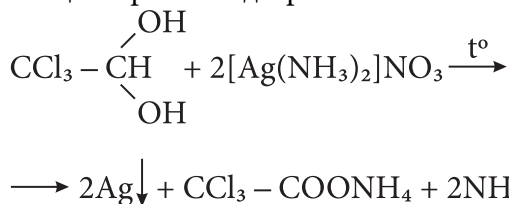
Властивості. Безбарвні прозорі кристали або дрібнокристалічний порошок з характерним різким запахом і ледь гіркуватим своєрідним смаком. Гігроскопічний при підвищеній вологості; на повітрі повільно випаровується. Дуже легко розчинний у воді, етанолі та ефірі. Від дії світла повільно розкладається:



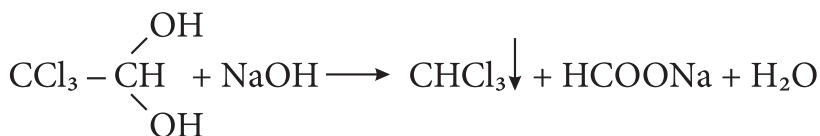
Відсутність продуктів розкладання контролюють перевіркою кислотності.

Ідентифікація.

1. Реакція “срібного дзеркала”:

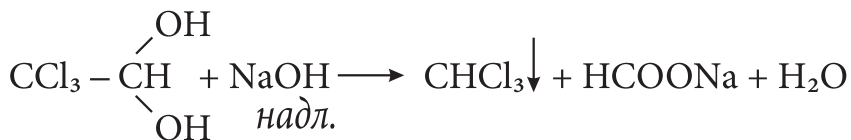


2. Утворення хлороформу при взаємодії з натрію гідроксидом:

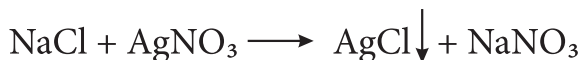


Кількісне визначення.

1. Кислотно-основне зворотне титрування, $s = 1$. До наважки субстанції додають розчин натрію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти сульфатної:



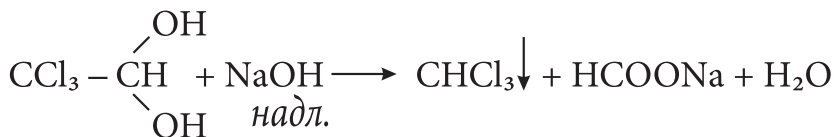
Хлороформ може також прореагувати з розчином натрію гідроксиду з утворенням натрію хлориду, який визначають аргентометрично за методом Мора:



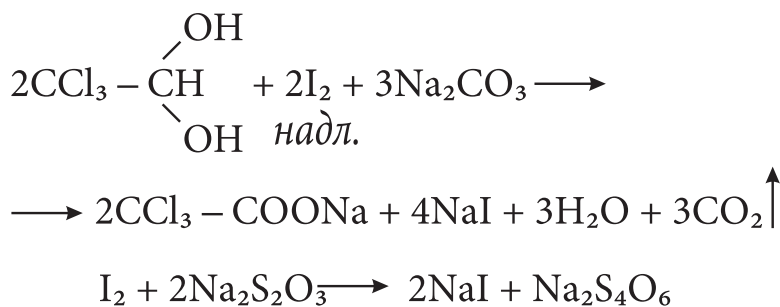
Об'єм титранту знаходять за різницею об'ємів

$$\left[(V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} - V_{\text{H}_2\text{SO}_4} \cdot K_{\text{H}_2\text{SO}_4}) - V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3} \right]$$

2. Алкаліметрія, зворотне титрування, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1$:



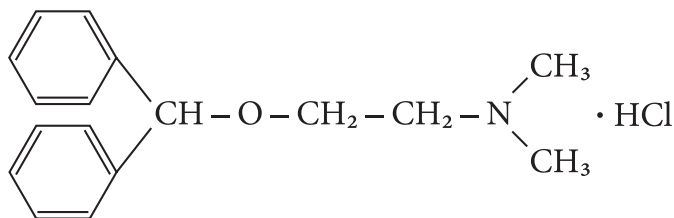
3. Йодометрія, зворотне титрування в присутності натрію карбонату, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла, у прохолодному місці.

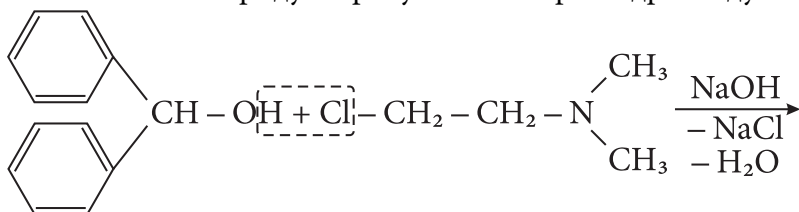
Застосування. Заспокійливий, снодійний та анальгезуючий засіб; у великих дозах, близьких до токсичних, має наркотичні властивості. Використовується при психічних захворюваннях і для усунення судом.

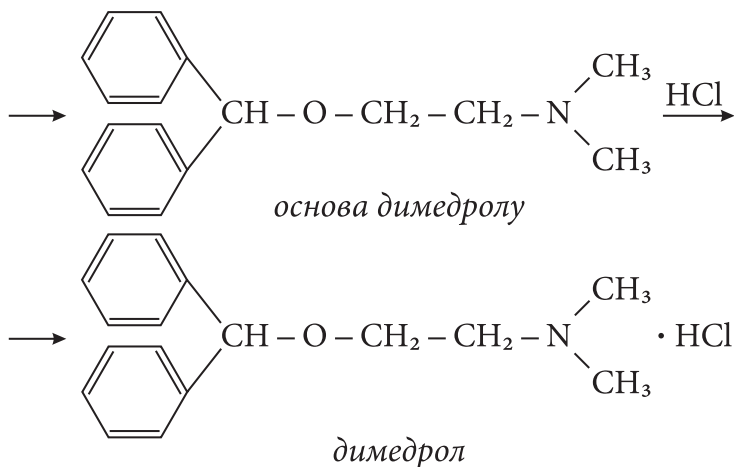
Дифенгідраміну гідрохлорид
(Diphenhydramini hydrochloridum)
(ДФУ) Димедрол (Dimedrolum)



2-(дифенілметокси)-N,N-диметилетанаміну гідрохлорид

Одержання. Взаємодією бензгідролу та гідрохлориду β-диметиламіноетилхлориду в присутності натрію гідроксиду:



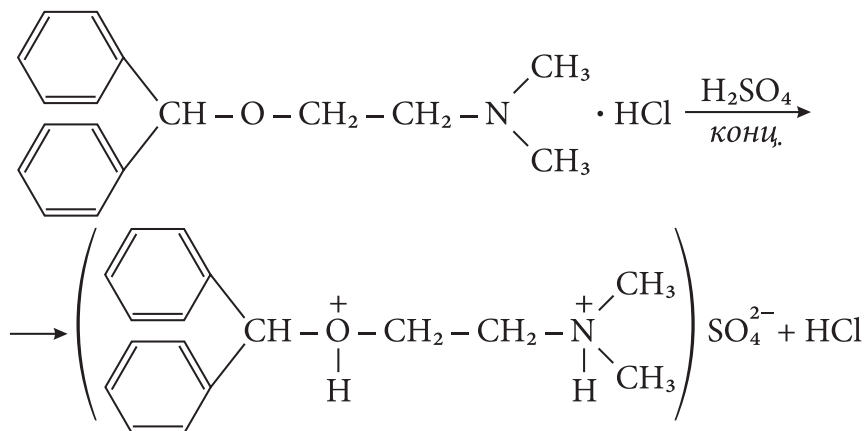


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легкокорозинний у 96 % етанолі.

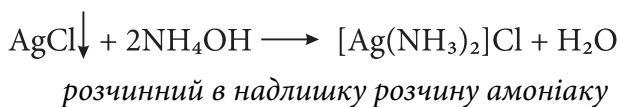
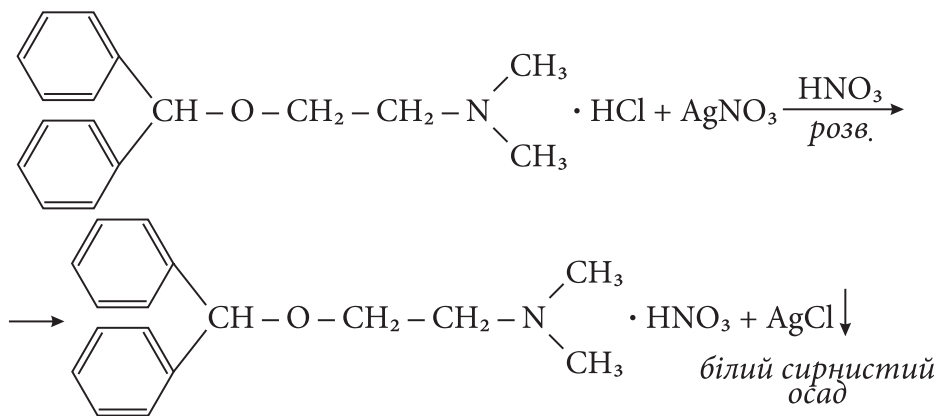
Ідентифікація.

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.

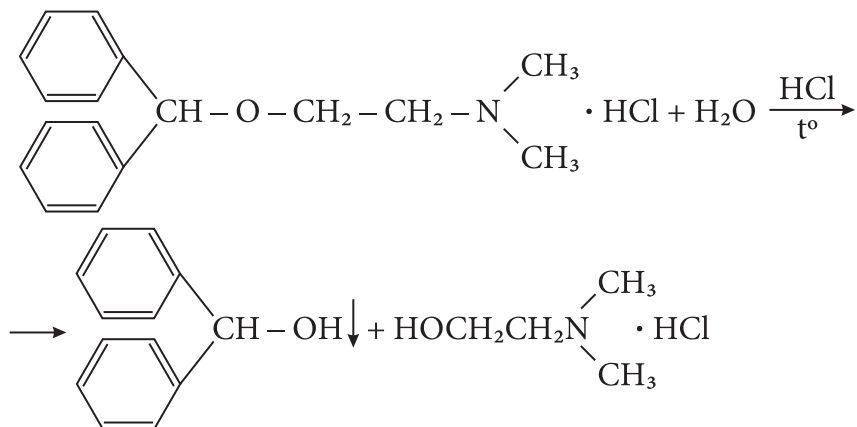
2. Реакція утворення оксонієвої солі при взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою – з'являється інтенсивне жовте забарвлення, що переходить у червоне при додаванні кислоти нітратної концентрованої. Одержаний розчин розбавляють водою, охолоджують і додають хлороформ; хлороформний шар забарвлюється в інтенсивний фіолетовий колір:



3. Субстанція дає реакції на хлориди.



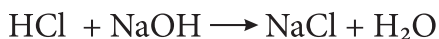
4. Реакція кислотного гідролізу:



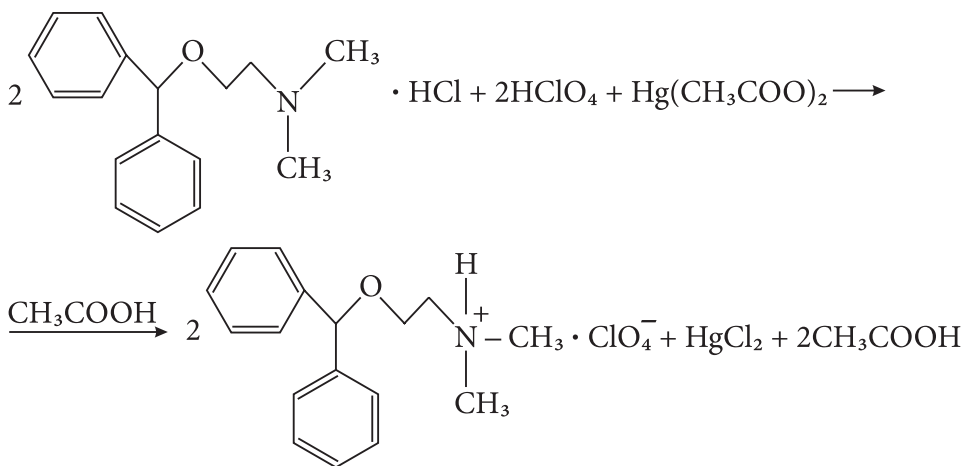
Перевіряють температуру плавлення бензгідролу, який утворився (62–67 °С).

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія в суміші спирту і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, пряме титрування, потенціометрично, $s = 1$. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (ДФУ):

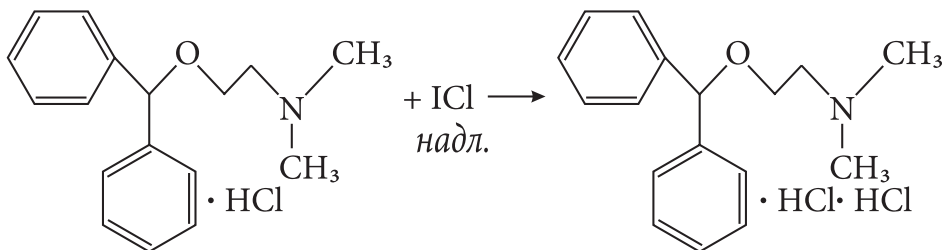


2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Лікарський засіб розчиняють у кислоті оцтовій льодяній, додають розчин меркурію (II) ацетату (для зв'язування хлороводню) і титрують розчином кислоти перхлоратної в кислоті оцтовій льодяній до зеленкувато-блакитного забарвлення, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



Надлишок йодомонохлориду визначають йодометрично:



Паралельно проводять контрольний дослід.

4. Алкаліметрія за зв'язаною HCl у присутності ефіру, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$.

5. Аргентометрія за зв'язаною HCl за методом Фольгарда, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла і вологи, оскільки лікарський засіб гігроскопічний і може поступово гідролізуватися.

Застосування. Протигістамінний (протиалергічний) засіб, який блокує H_1 -рецептори. Знімає спазм гладкої мускулатури, зменшує проникність капілярів, запобігає та послаблює алергічні реакції, має місцевоанестезуючий, протиблювотний, седативний ефекти, помірно блокує холінорецептори вегетативних гангліїв, виявляє снодійний ефект.

2. Транквілізатори та антикольвунсати.

Транквілізатори - це психотропні засоби, які усувають почуття тривоги, страху, неспокою, дратівливості, агресивності. Під їх впливом з'являється почуття спокою, врівноваженості, байдужості, зменшується рухова активність. Будь-яких порушень з боку свідомості й інтелекту не спостерігається. Отже, транквілізуючі засоби мають властивість нормалізувати психічну й емоційну діяльність осіб, у яких переважають процеси збудження. Завдяки таким властивостям (так званим анксиолітичним властивостям) ці препарати широко використовуються при лікуванні неврозів, станів психічного напруження і страху, нав'язливості.

На відміну від нейролептиків, транквілізуючі засоби позбавлені антипсихотичних властивостей, тому вони неефективні при шизофренії й інших психозах.

При захворюваннях із продуктивною симптоматикою біль-

шість із них навіть не усувають стан психічного напруження, страху й інші прояви. Лише найбільш потужні транквілізатори, отримані в останній час, наприклад феназепам, здатні проявляти анксиолітичну дію при психічних захворюваннях. Але вони не впливають на перебіг цих захворювань і замінити собою нейролептики не можуть.

Розрізняють такі групи транквілізуючих засобів: а) агоністи бензодіазепінових рецепторів (феназепам, сибазон, мезапам та інші); б) агоністи серотонінових рецепторів (буспірон) і в) засоби з іншими механізмами дії (амізил, мепротан тощо).

Протиепілептичні засоби (антиконвульсанти) - це лікарські препарати, які вибірково попереджують або усувають прояви епілепсії - хронічного захворювання, що характеризується періодичною появою пароксизмів (судом чи їх еквівалентів). Як гетерогенний симптомокомплекс це захворювання дуже поширене у світі. У США, наприклад, хворіє близько 1 % населення. Стандартна протиепілептична терапія ефективна лише у 80 % хворих, тоді як у 20 % епілепсія лікуванню не піддається.

Судоми - це стан тимчасової дисфункції мозку, який викликається аномальними нейрональними розрядами. Вони супроводжують багато захворювань: від інфекційних до злоякісних і травм чи запальних процесів мозку. Певне значення має також спадковість.

Розрізняють парціальні та генералізовані судоми. До парціальних відносять: а) прості парціальні судоми, б) складні парціальні судоми і в) вторинно генералізовані парціальні судоми, а до генералізованих: а) генералізовані тоніко-клонічні судоми (*grand mal* - великі напади), б) абсанс (*petit mal* - малі напади), в) тонічні судоми, г) атонічні судоми, д) клонічні і міоклонічні судоми, е) інфантильні спазми.

До протиепілептичних препаратів відносяться також засоби інших фармакологічних груп, зокрема деякі бензодіазепіни, ацетазоламід, броміди тощо.

Кожен протиепілептичний засіб відрізняється особливостями своєї фармакодинаміки, фармакокінетики і механізму дії. Останній завжди дуже складний і ще недостатньо вивчений. Од-

нак в узагальненій формі прийнято виділяти 3 основні механізми протиепілептичної дії препаратів, зокрема: 1) полегшення ГАМК-залежної (інгібуючої) передачі; 2) пригнічення збуджуючої (звичайно глутаматергічної) передачі і 3) модифікація іонних струмів.

В основу клінічної класифікації протиепілептичних засобів покладений характер судом (табл.)

Типи судом при епілепсії	Препарати
Парціальні судоми Психомоторні напади	карбамазепін дифенін натрію вальпроат фенобарбітал гексамідин клоназепам хлоракон ламотриджин
Генералізовані судоми Великі судомні напади, тоніко-клонічні судоми	карбамазепін дифенін натрію вальпроат фенобарбітал ламотриджин гексамідин
Епілептичний статус	діазепам (сибазон) лоразепам клоназепам фенобарбітал-натрій дифенін-натрій
Малі напади епілепсії	етосуксимід клоназепам натрію вальпроат ламотриджин триметин
Міоклонус-епілепсія	натрію вальпроат клоназепам

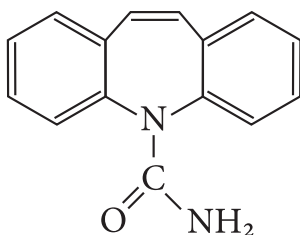
Для лікування генералізованих тоніко-клонічних судом, як і всіх видів парціальних, використовуються препарати першої групи - дифенін, карбамазепін, фенобарбітал, а також препарати вальпроєвої кислоти; абсансу - етосуксимід, триметин, клоназепам, натрію вальпроат;

- специфічних міоклонічних судом - натрій вальпроат, бензодіазепіни;

- атонічних судом, нечутливих до всіх протиепілептичних засобів - бензодіазепіни;

- інфантильних спазмів - бензодіазепіни, кортикотропін, преднізолон.

Карбамазепін (Carbamazepinum)



5Н-дibenзо[b,f]азепін-5-карбоксамід

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у метиленхлориді, помірно розчинний в ацетоні та етанолі, практично нерозчинний в ефірі. Виявляє поліморфізм. $T_{пл.} = 189^{\circ} - 193^{\circ}C$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції.

Кількісне визначення. Спектрофотометричним методом у максимумі поглинання при 285 нм (питомий показник поглинання 490).

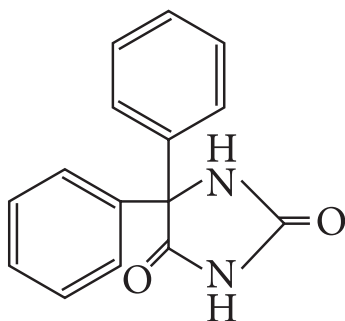
Фармакологічні ефекти. Має виражену протиепілептичну, помірну антидепресивну і седативну дію. При епілепсії покращує емоційний стан і підвищує комунікабельність хворих зі змінами особистості, що сприяє їх соціальній реабілітації. Запобігає або значно знижує частоту епілептичних нападів, приводить до нормалізації показників ЕЕГ. Має знеболювальну дію

при невралгії трійчастого нерва, попереджає розвиток больового синдрому. При нецукровому діабеті приводить до швидкої нормалізації водного балансу.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері.

Застосування. Психомоторна епілепсія (великі та малі напади, комбінація великих нападів з психомоторними явищами), локальні форми епілепсії. Первинно- та повторно-генералізовані форми нападів з тоніко-клонічним компонентом. Як ад'ювант разом із специфічними ЛЗ в терапії форм генералізованих нападів. Невралгія трійчастого нерва. Біль при спинній сухотці. Больовий синдром при діабетичній нейропатії. Хорея. Похмільний синдром у хворих з хронічним алкоголізмом (у складі комбінованої терапії). Цукровий діабет. Полідипсія та поліурія нейрогормонального генезу.

Фенітоїн (Phenytoinum) Дифенін



5,5-дифенілімідазолідин-2,4-діон

Властивості. Білий кристалічний порошок, нерозчинний у воді, дихлорметані, малорозчинний в етанолі, розчинний в розчинах лугів; $T_{\text{пл}} = 295\text{ }^{\circ}\text{C}$; ІЧ-спектр, cm^{-1} : 1750, 1400, 1200, 1010, 780 (KBr).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають температуру плавлення субстанції; методом ТШХ (у системі розчинників: діоксан — гексан (30:75), детекцію плям проводять в УФ-світлі ($\lambda = 254\text{ nm}$)); при кип'ятінні субстанції з

розчином амоніаку та подальшому додаванні сульфату міді (II) випадає осад рожевого кольору.

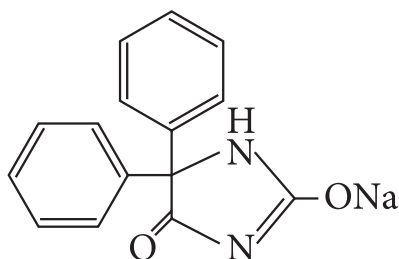
Кількісне визначення. Методом алкаліметрії в середовищі ДМФА, титрант - 0,1 М розчин натрію метилату, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Протиепілептичний, протисудомний, антиаритмічний, міорелаксуючий.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла сухому місці.

Застосування. Епілесія (великі судомні напади), профілактика посттравматичної та постнейрохірургічної епілепсії, шлуночкові аритмії, у т.ч. при інтоксикації серцевими глікозидами, невралгія трійчастого нерва.

Фенітоїну натрієва сіль (Phenytoinum natricum)



натрій 4-оксо-5,5-дифеніл-2-імідазолін-2-олат

Властивості. Білий кристалічний порошок, гігроскопічний, легкорозчинний у воді та етанолі, практично нерозчинний в ефірі та дихлорметані. ІЧ-спектр (після обробки розчину препарату розчином хлороводневої кислоти та висушування до постійної маси), cm^{-1} : 1750, 1400, 1200, 1010, 780 (KBr).

Ідентифікація. Після обробки розчину субстанції розчином хлористоводневої кислоти та висушування до постійної маси вимірюють температуру плавлення отриманого вільного фенітоїну ($T_{\text{пл}} = 295 \text{ }^\circ\text{C}$) та його ІЧ-спектр поглинання; методом ТШХ (у системі розчинників: концентрований розчин амоніаку— хлороформ — 2-пропанол (5:15:80), детекцію плям прово-

дять в УФ-світлі ($\lambda = 254$ нм), а як референтний розчин використовують 0,02% розчин бензофенону в метанолі); при взаємодії піридинового розчину препарату з розчином купрум (II) сульфату утворюється ледь синій осад; з фільтратом, отриманим після обробки розчину субстанції розчином хлористоводневої кислоти, проводять характерні реакції на натрій.

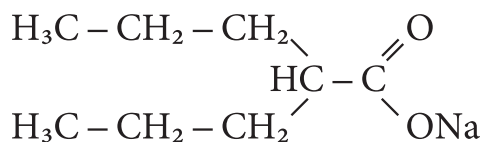
Кількісне визначення. Методом гравіметрії, який засновано на осадженні вільного фенітоїну розчином хлористоводневої кислоти з водного розчину субстанції; методом зворотної алкаліметрії у водно-метанольному середовищі, точку еквівалентності фіксують потенціометрично (перший титрант — 0,05 М розчин сірчаної кислоти, надлишок якого відтитрують іншим титрантом — 0,1 М розчином натрію гідроксиду, та фіксують першу точку еквівалентності, а після додавання 8,5% розчину аргентуму нітрату (5 мл на кожні 0,180 мг наважки вихідної субстанції), продовжують титрування 0,1 М розчином натрію гідроксиду та фіксують другу точку еквівалентності, об'єм, що пішов на титрування, знаходять за різницею двох об'ємів 0,1 М розчину натрію гідроксиду).

Фармакологічні ефекти. Має протисудомну, антиаритмічну дію.

Зберігання. У щільно закупореному контейнері, у захищеному від світла сухому місці.

Застосування. Епілептичний статус із тоніко-клонічними нападами, епілептичні напади у нейрохірургії, невралгія трійчастого нерва, шлуночкові аритмії.

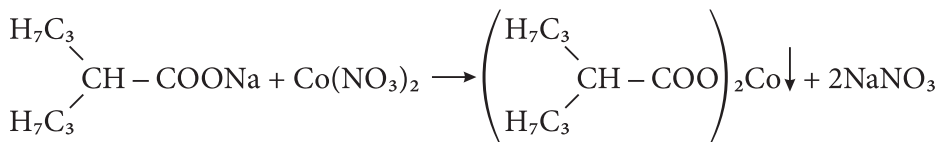
Натрій вальпроат (Natrii valproas)



Натрієва сіль 2-пропілпентанової кислоти

Властивості. Біла тверда речовина, дрібний порошок, без запаху, який добре розчиняється в етанолі та воді.

Ідентифікація. Катіон натрію виявляють за реакцією з цинк-ураніл-ацетатом. При взаємодії з розчином кобальту (II) нітратом утворюється пурпуровий осад кобальту (II) вальпроату, розчинний в тетрахлорметані:



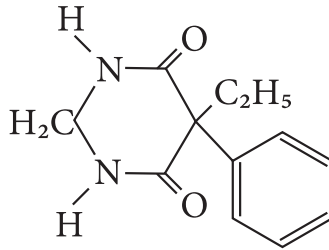
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування кислотою перхлоратною, $s = 1$, індикатор – кристалічний фіолетовий. Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. В щільно закупреній тарі, в сухому захищеному від світла місці.

Механізм дії. Є багатокомпонентним, та до кінця не дослідженим. Вальпроєва кислота блокує потенціалзалежні натрієві канали та кальцієві канали Т-типу у нервовій системі, внаслідок чого гальмується викид у синаптичну щілину активуючих амінокислот, зокрема найбільшим чином глутамату. Також вальпроєва кислота сприяє підвищенню концентрації гамма-аміномасляної кислоти, яка має безпосередню протисудомну активність, за рахунок інгібування ферменту ГАМК-трансферази; та інгібує зворотне захоплення гамма-аміномасляної кислоти в тканинах головного мозку, що призводить до зниження збудливості та судомної готовності моторних зон головного мозку. Також препарат зменшує збудження, спричинене вивільненням збуджуючої γ -гідроксимасляної кислоти та зменшує процес збудження.

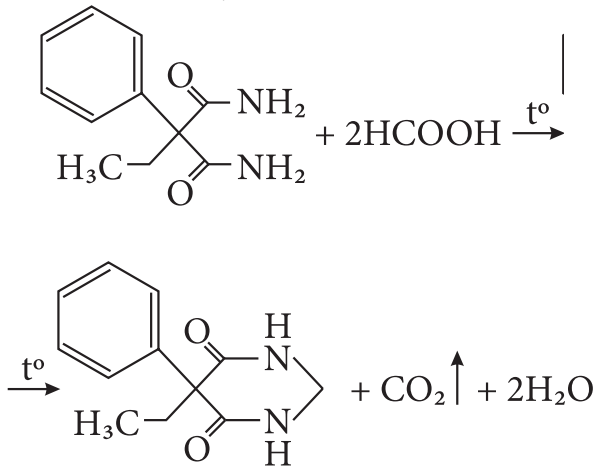
Застосування. Протиепілептичний засіб. Застосовується переважно для лікування епілепсії, у тому числі як парціальних нападів, так і генералізованих епілептичних нападів, а також при епілептичному статусі. Вальпроєва кислота застосовується також для лікування біполярного афективного розладу, мігрені, а також при фебрильних судомах у дітей і дитячих заїканнях.

Гексамідин (Hexamidinum)
Primidone*



5-Етил-5-феніл-2,3-дигідропіримідин-4,6-(1Н,5Н)-діон

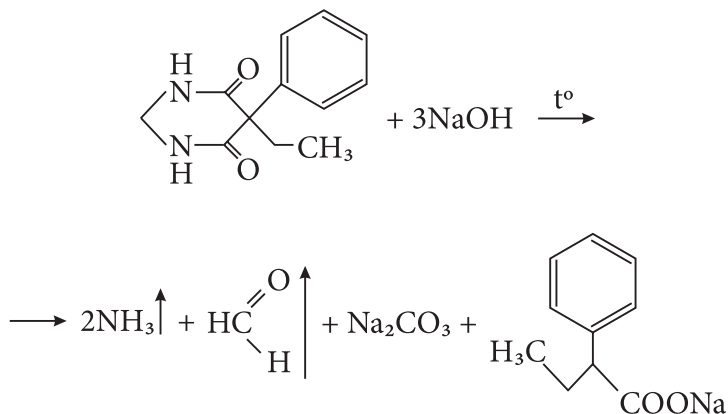
Одержання. Синтезують шляхом взаємодії діаміду фенілетилмалонової кислоти з мурашиною кислотою при нагріванні:



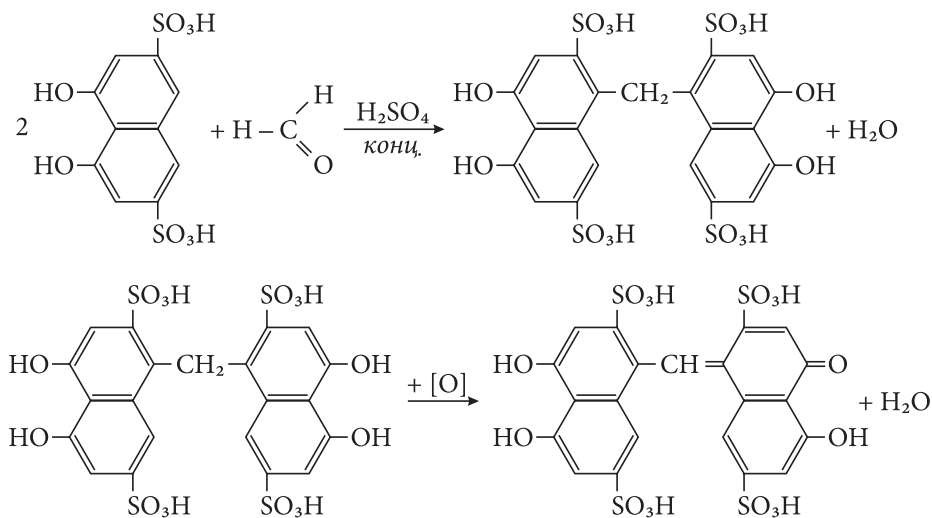
Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний в етанолі й ацетоні, практично нерозчинний у воді та ефірі.

Ідентифікація.

1. УФ- та ІЧ-спектроскопія.
2. При сплавленні речовини з кристалічним натрію гідроксидом утворюється амоніак, який виявляють за посинінням вологого червоного лакмусового папірця:



3. Виявлення формальдегіду при нагріванні з динатрієвою сіллю хромotropової кислоти в присутності кислоти сульфатної концентрованої (червоно-фіолетове забарвлення):



Кількісне визначення.

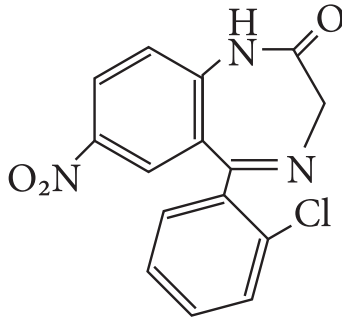
1. УФ-спектрофотометрія при довжині хвилі 257 нм. Вміст діючої речовини розраховують за методом стандарту.

2. Метод визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Протиепілептичний засіб.

Клоназепам
(Clonazepamum)



7-нітро-5-(о-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-1,4-бензодіазепін-2-он

Властивості. Злегка жовтуватий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, малорозчинний в етанолі та метанолі, дуже мало розчинний в ефірі. $T_{\text{пл}}$ близько 239 °С.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; після кислотного гідролізу за реакцією з натрію нітритом, хлоридною кислотою та розчином нафтилетиленадіаміну дигідрохлориду (червоне забарвлення).

Кількісне визначення. Методом неводної ацидиметрії з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

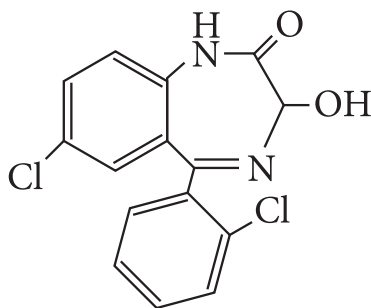
Фармакологічні ефекти. Крім протиепілептичного, чинить також седативно-снодійну і центральну міорелаксуючу дію. Посилює дію ГАМК (медіатор пре- і постсинаптичного гальмування у всіх відділах ЦНС), що інгібує передавання нервових імпульсів. Стимулює бензодіазепінові рецептори, розташовані в алостеричному центрі постсинаптичних ГАМК-рецепторів висхідної активуючої ретикулярної формації стовбура мозку і вставних нейронів бічних рогів спинного мозку. Зменшує збудливість підкіркових структур головного мозку (лімбічна система, таламус, гіпоталамус). Гальмує полісинаптичні спинальні рефлекси. Анксиолітична дія зумовлена впливом на мигдалевидний комплекс лімбічної системи і виявляється в зменшенні емоційної напруги, ослабленні тривоги, страху, занепокоєння. Седативний ефект обумовлений впливом на ретикулярну фор-

мацію стовбура головного мозку і неспецифічні ядра таламусу і проявляється зменшенням симптоматики невротичного походження (тривоги, страху). Протисудомна дія реалізується шляхом посилення пресинаптичного гальмування. Пригнічується поширення епілептогенної активності, але збуджений стан відповідного осередку не усувається. Центральна міорелаксуюча дія зумовлена гальмуванням полісинаптичних спинальних аферентних гальмівних шляхів (меншого мірою ще й моносинаптичних). Можливе й пряме гальмування рухових нервів та функції м'язів.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Епілепсія у дітей та дорослих (великі і малі напади). Судомний синдром різної етіології. Психомоторний криз. Препарат відмінюють, поступово знижуючи дозу.

Лоразепам (Lorazepamum)



(RS)-7-Хлор-5-(о-хлорфеніл)-3-гідрокси-1,3-дигідро-2H-1,4-бензодіазепін-2-он

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, легкорозчинний в етанолі, малорозчинний в метиленхлориді; $T_{пл} = 166-168$ °C. УФ-спектр: $\lambda_{max} = 230$ нм, 316 нм (в етанолі). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 1685; 1149; 1317; 1120; 1605; 826 (в KBr).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції;

методом ТШХ; проводять реакцію на хлорид-іони після мінералізації субстанції дією аргентуму нітрату; реакцію діазотування та азосполучення після попереднього гідролізу (червоне забарвлення); реакцію спиртового розчину препарату з кислотою фосфорною концентрованою з утворенням формальдегіду, який із фуксинсульфітною кислотою утворює фіолетове забарвлення.

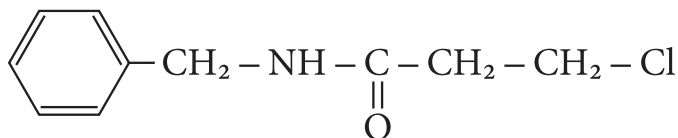
Кількісне визначення. Неводним алкаліметричним титруванням з потенціометричною фіксацією точки еквівалентності.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Фармакологічні ефекти. Анксіолітичний, седативний, центральний міорелаксуючий, потенціюючий (щодо препаратів, які пригнічують нервову систему та антидепресантів), снодійний, протисудомний, стабілізуючий вегетативні реакції.

Застосування. Неврози, що супроводжуються тривогою, хвилюванням. Емоційне напруження, неспокій, фобії, тривога при депресивних станах, маніакальні й кататонічні стани, порушення сну, психосоматичні розлади. Премедикація, епілептичний статус. Комплексне лікування епілепсії, абстиненції при наркоманії. Блювання, нудота, спричинені хіміотерапією.

Хлоракон (Chloraconum) Beclamide *



3-Хлор-N-(фенілметил)пропіонамід
або 3-Хлор-N-бензиламід пропіонової кислоти

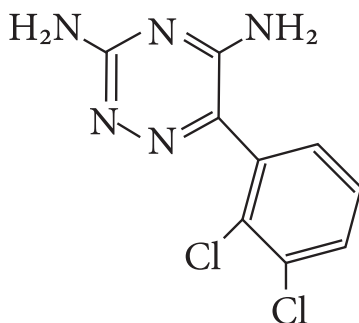
Властивості. Білий або білий зі слабким жовтуватим відтінком кристалічний порошок або блискучі листочки. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі.

Механізм дії. Протисудомний засіб. Взаємодіє з білками та фосфоліпідами нейрональних мембран та порушує їх проник-

ність для натрію. Знижує збудливість та автоматизм нейронів епілептогенного вогнища та блокує генералізацію судомних розрядів.

Застосування. При епілепсії (великих судомних нападах), психомоторне порушення епілептичного характеру. *Більше не використовується.*

Ламотриджин (Lamotriginum)
Lamotrigine *



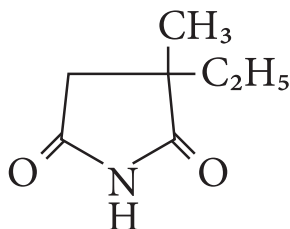
6-(2',3'-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамин

Механізм дії. Точно не відомий; препарат розроблявся як антагоніст фолієвої кислоти, проте його ефект виявився слабким. Передбачається, що він стабілізує нейрональні мембрани за допомогою впливу на натрієві канали та блокує надлишковий викид збуджуючих амінокислот (в основному глутамату), не знижуючи його нормальне вивільнення.

Застосування. Ламотриджин застосовується при епілепсії, у тому числі парціальних і генералізованих нападах, при типовому абсансі, а також нападах при синдромі Леннокса-Гасто; при біполярному афективному розладі для запобігання фазам емоційних порушень у дорослих.

Етосуксимід (Ethosuximide)

Ethosuximide*



(*RS*)-3-етил-3-метилпіролідин-2,5-діон

Властивості. Білий або майже білий порошок або воскоподібна маса, легкокорозчинний у воді, дуже легкокорозчинний в етанолі, ефірі та хлороформі. $T_{пл} = 45-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За ІЧ- та УФ-спектрами поглинання; за реакцією з розчинами кобальту (II) хлориду, кальцію хлориду, натрію гідроксиду (пурпурове забарвлення); за реакцією з резорцином, сірчаною кислотою та амоніаком (коричневе забарвлення, при розведенні водою — зелена флуоресценція).

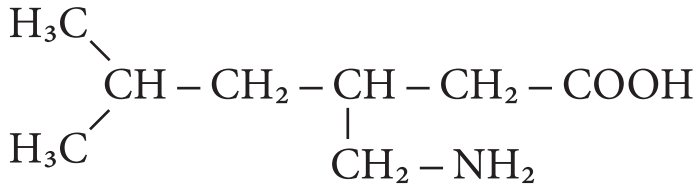
Кількісне визначення. Алкаліметрія в неводному середовищі. Наважку субстанції розчиняють в ДМФА та титрують тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі ДМФА, індикатор — розчин тимолфталейну в ДМФА.

Фармакологічні ефекти. Механізм дії пов'язаний з пригніченням синаптичної передачі у моторних зонах кори головного мозку, що підвищує поріг виникнення епілептичних нападів. Чинить анальгезивну дію при невралгії трійчастого нерва, поступаючись за ефективністю карбамазепіну.

Зберігання. У щільно закупореній тарі.

Застосування. Малі форми епілепсії. Міоклонічні напади. Невралгія трійчастого нерва.

Прегабалін
(Pregabalinum)



(3S)-3-амінометил-5-метилгексанова кислота

Механізм дії. Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (α_2 - δ білок) потенціалозалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі.

Застосування. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія.

Лекція 4

Типові та атипові антипсихотики. Протиблювотні засоби. Характеристика класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

1. Типові та атипові антипсихотики.
2. Протиблювотні засоби.

1. Типові та атипові антипсихотики.

Це лікарські препарати, які використовуються переважно для лікування хворих на шизофренію і ряд інших психозів, особливо тих, які супроводжуються значним збудженням, афективними реакціями, маренням, галюцинаціями, агресивністю. Вони проявляють різнобічну дію на організм, але найбільше значення має наявність у них антипсихотичних властивостей.

Резерпін і аміназин були першими препаратами для лікування шизофренії і деяких інших психозів. З їх появою у 50-х роках ХХ ст. зародилась перспектива успішних пошуків нових антипсихотичних засобів. Тепер до них належать похідні: 1) фенотіазину (аміназин, етаперазин, трифтазин, тіорідазин та ін.); 2) тіоксантену (хлорпротиксен); 3) бутирофенону (галоперидол, трифлуперидол, дроперидол); 4) індолу (алкалоїди раувольфії, карбідин); 5) бензамідів (сульпірид). Активні пошуки нових нейролептиків продовжуються.

Препарати перших трьох груп вважають “типовими” нейролептиками, тому що вони викликають такі порушення функції екстрапірамідної системи, як паркінсонічний синдром та ін. Решта нейролептиків викликають ці негативні реакції дуже рідко. Тому їх називають “атиповими”.

Провідними сторонами фармакодинаміки нейролептиків вважають їх вплив на ЦНС, вегетативну іннервацію й ендокринні залози. Серед різноманітних фармакологічних проявів цих

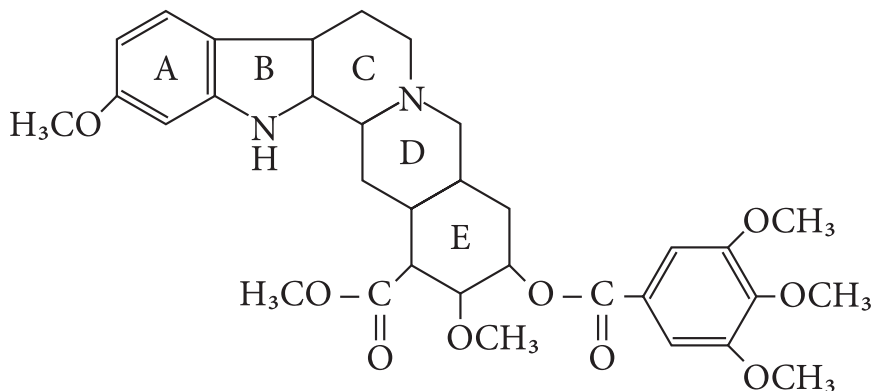
засобів найважливіше значення для лікуючої практики мають антипсихотичні і седативні ефекти. Антипсихотична їх дія проявляється в попередженні й усуненні продуктивної симптоматики психозів, зокрема марення й галюцинацій, і затримці подальшого розвитку цих захворювань. Седативна дія проявляється усуненням афективних реакцій, неспокою, тривоги, зменшенням рухової активності.

Механізм дії нейролептиків вивчений недостатньо. Дофамінова гіпотеза орієнтує лише на вплив цих засобів на дофамінові рецептори і обмін цього нейромедіатора. Навіть раніше багатогранність фармакодинаміки перших антипсихотичних засобів (резерпіну і аміназину) пов'язували з блокадою багатьох типів рецепторів головного мозку, зокрема дофамінових, α -адренорецепторів, М-холіно-, Н-гістамінових і серотонінових (5-НТ₂) рецепторів.

Вважають, що антипсихотична дія більшості нейролептиків зумовлена їх властивістю блокувати постсинаптичні дофамінові 0₂-рецептори мезолімбічної і мезофронтальної систем. Блокада нейролептиками дофамінових рецепторів іншої локалізації такого ефекту не викликає. Зокрема, антагонізмом цих засобів відносно дофаміну в нігростріатній системі, яка бере участь у координації довільних рухів, пояснюється поява паркінсонічного синдрому як ускладнення при лікуванні нейролептиками, особливо "типовими". Блокада ж дофамінових рецепторів, які локалізуються в гіпоталамусі-гіпофізі, призводить до зниження температури тіла і підвищення виділення пролактину, а тригерної зони блювотного центру - до розвитку протиблювотного ефекту.

У розвитку антипсихотичного ефекту, крім блокади дофамінових рецепторів, відіграє роль здатність нейролептиків порушувати звільнення дофаміну і норадреналіну з дофамінергічних і норадренергічних структур та їх зворотне захоплення. Дискутується також питання про можливість блокування антипсихотичними засобами центральних серотонінових і М-холінорецепторів.

Резерпін (Reserpinum)



метил-11,17 α -диметокси-18 β -[3,4,5-триметоксибензоїл)окси]-3 β ,20 α -їохімбін-16 β -карбоксилат

Властивості. Білий або світло-жовтий кристалічний порошок, на світлі стає більш темного кольору, легкорозчинний у хлороформі, ацетоні, піридині, малорозчинний у воді, етанолі та ефірі. $T_{пл} = 261-265\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з розкладанням), питоме обертання 1% хлороформного розчину $[\alpha]_D^{20\text{ }^{\circ}\text{C}}$ від -113 до -122° .

Ідентифікація. За УФ-спектром поглинання 0,002% розчину субстанції в 95% етанолі; проводять реакцію з 1% розчином ваніліну в хлористоводневій кислоті (за 2 хв виникає рожеве забарвлення); розчин субстанції в 96% етанолі з 0,5 М розчином натрію нітриту в присутності сульфатної кислоти має зелену флуоресценцію; із сумішшю диметиламінобензальдегіду, льодяної оцтової кислоти і сульфатної кислоти субстанція має червоне забарвлення; субстанція з 0,1% розчином натрію молібдату в сульфатній кислоті дає жовте забарвлення, яке переходить у блакитне протягом 2 хв.

Кількісне визначення. Методом неводного титрування в середовищі льодяної оцтової кислоти (індикатор — кристалічний фіолетовий).

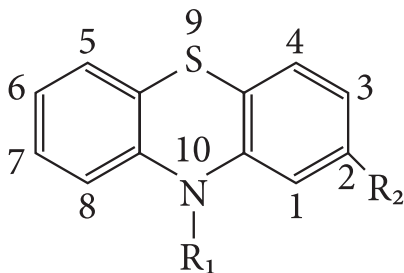
Фармакологічні ефекти. Гіпотензивна, седативна, нейролептична дія.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Гіпертонічна хвороба (у комплексній терапії), нейроциркуляторна дистонія в поєднанні з синусовою тахікардією, нервово-психічними розладами, гіпертиреоз.

Похідні фенотіазину

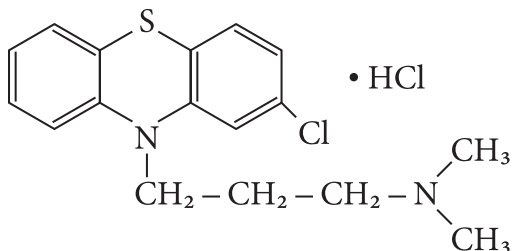
Лікарські речовини – похідні фенотіазину – мають загальну формулу:



Залежно від характеру замісника в положенні 10 похідні фенотіазину виявляють різну фармакологічну дію. Так, наприклад, 10-алкілпохідні (аміназин, дипразин, пропазин, трифтазин) застосовують як нейролептичні та антигістамінні засоби, а 10-ацилпохідні (етмозин, нонахлазин) ефективні при лікуванні серцево-судинних захворювань.

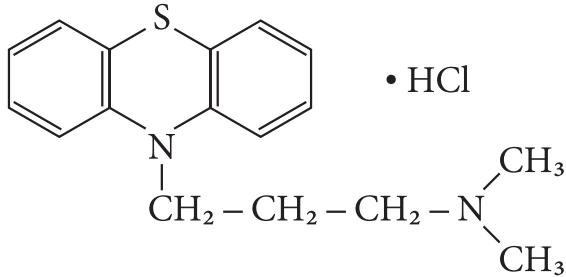
Аміназин (Aminazinum)

Хлорпромазину гідрохлорид (ДФУ)
(Chlorpromazini hydrochloridum)



2-хлор-10-(3'-диметиламінопропіл)фенотіазину гідрохлорид

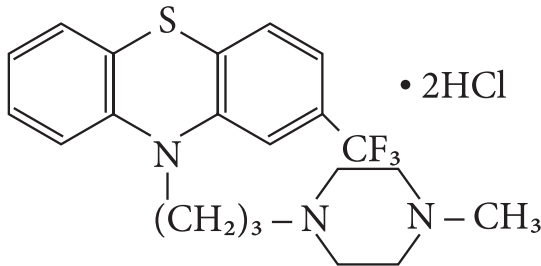
Пропазин (Propazinum)



10-(3'-диметиламінопропіл)фенотіазину гідрохлорид

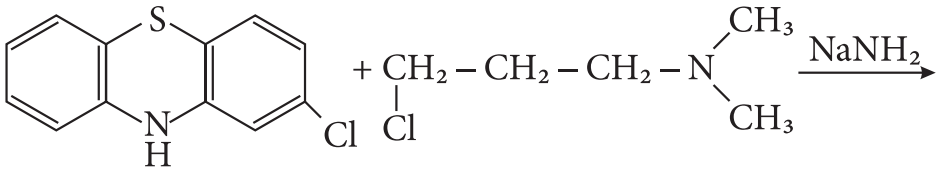
Трифтазин (Triphthazinum)

Трифторперазину гідрохлорид (Trifluoperazini hydrochloridum) (ДФУ)



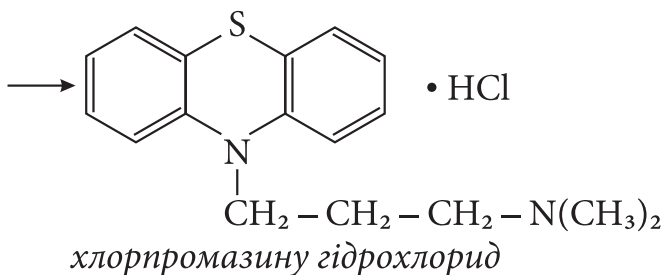
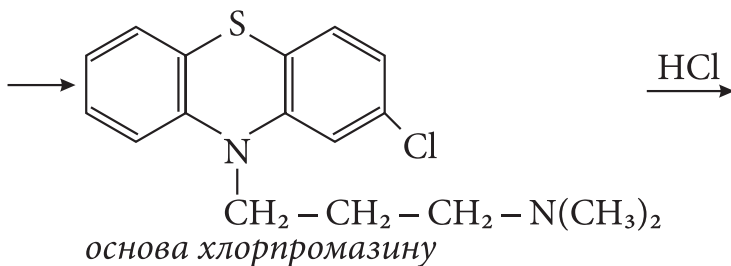
10-[3'-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-2-(трифторметил)-10Н-фенотіазину дигідрохлорид

Одержання. Хлорпромазину гідрохлорид синтезують за схемою:



2-хлорфенотіазин

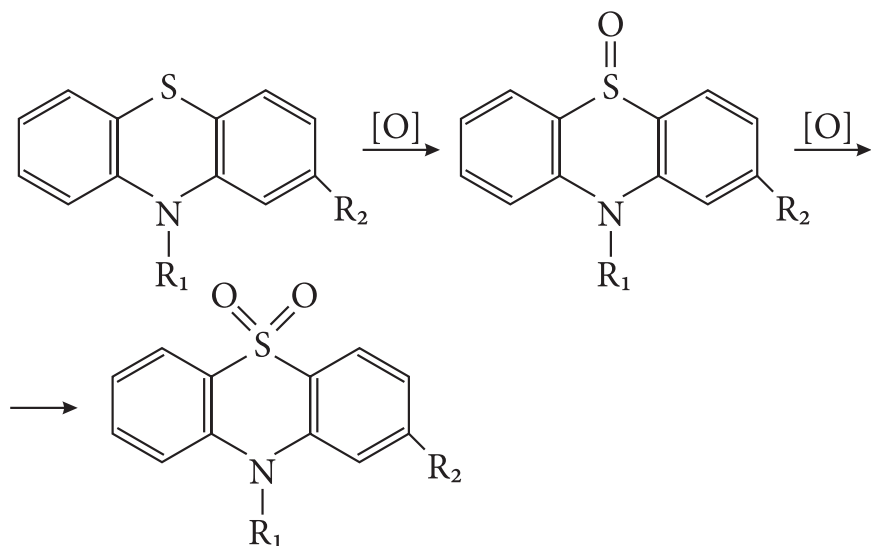
N, N - диметиламіно-
3-хлорпропан



Властивості. Білі або з ледь жовтуватим чи рожевим відтінком кристалічні порошки. Дуже легко або легкорозчинні у воді, легкорозчинні або розчинні в етанолі, практично нерозчинні в ефірі. Трифторперазину гідрохлорид гігроскопічний.

Ідентифікація.

1. ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.
2. Завдяки наявності атома Сульфуру похідні фенотіазину легко окиснюються. Для окиснення фенотіазинів використовують сульфатну кислоту концентровану, бромну воду, кислоту нітратну, феруму (III) хлорид та ін., при цьому утворюються забарвлені продукти. Зазначені реакції малоспецифічні. Продукти окиснення мають червоне, вишнево-червоне, червоно-оранжеве, малинове забарвлення. Залежно від умов утворюється суміш продуктів окиснення: наприклад, 9-S-оксид і 9,9-S-діоксид:

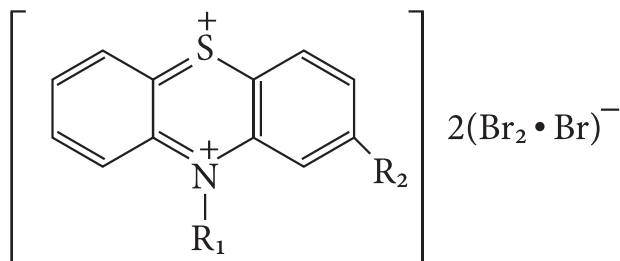


Згідно з ДФУ окиснення проводять кислотою нітратною концентрованою, при цьому трифторперазину гідрохлорид – темно-червоне забарвлення, яке переходить у блідо-жовте.

3. Найбільш специфічним серед перерахованих реактивів є бромна вода, з якою субстанції утворюють:

трифторперазину гідрохлорид – червоне забарвлення (ДФУ); *хлорпромазину гідрохлорид* – прозорий світло-малиновий розчин; *пропазин* – прозорий коричнево-червоний розчин.

Вважають, що забарвлені продукти зумовлені утворенням пербромпохідних фенотіазину:

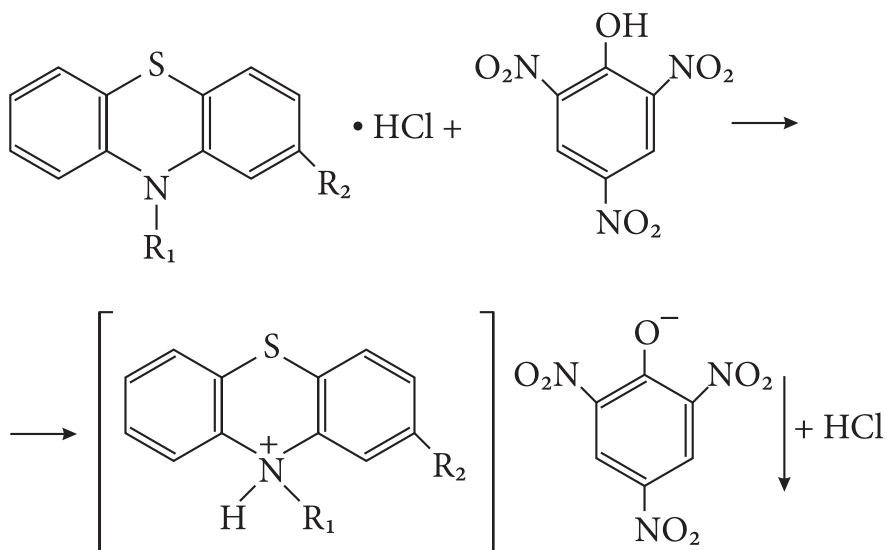


4. З кислотою сульфатною концентрованою утворюють: *хлорпромазину гідрохлорид* – малинове забарвлення; *пропазин* – червоно-оранжеве забарвлення.

5. Трифторперазину гідрохлорид згідно з ДФУ ідентифікують за температурою плавлення maleату, яка повинна бути близько 192 °С.

6. Хлористоводневі солі дають характерні реакції на хлориди.

7. Похідні фенотіазину за рахунок наявності третинних атомів гетероциклічного Нітрогену утворюють осадки із загально-алкалоїдними реактивами. Із насиченим розчином пікринової кислоти утворюються жовті осадки, які ідентифікують за температурою плавлення пікрату:



8. Реакція осадження основ з розчинів лікарських речовин під дією натрію гідроксиду. Осадки відфільтровують, а у фільтраті визначають хлориди.

9. Сульфур у фенотіазиновому циклі визначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду.

Випробування на чистоту. При дослідженні доброякісності субстанцій визначають вихідні продукти синтезу: фенотіазин, 2-хлорфенотіазин, а також органічні домішки.

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$ (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту на кривій потенціометричного титрування.

2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою перхлоратною (хлорною) в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий. Стехіометричне співвідношення залежить від кількості молекул зв'язаної кислоти хлористоводневої.

3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, стехіометричне співвідношення залежить від кількості молекул зв'язаної кислоти.

4. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною (розчин аміназину для ін'єкцій).

5. Цериметрія.

6. Йодометрія, йодохлорометрія.

7. Спектрофотометрія.

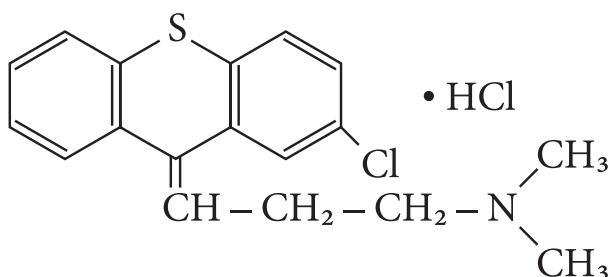
8. Фотоколориметрія.

Зберігання. З урахуванням їх гігроскопічності і здатності легко окиснюватися – у банках із темного скла, щільно закритих пробками, залитих парафіном, у сухому, захищеному від світла місці.

Необхідно суворо дотримуватися техніки безпеки при роботі з лікарськими речовинами похідними фенотіазину, тому що вони легко проникають в організм через дихальні шляхи, шкіру і слизові оболонки, викликаючи при цьому алергічні реакції (сверблячку, набряки, зниження артеріального тиску). *Працювати під тягою, в гумових рукавичках! Руки мити холодною водою, злегка підкисленою (без мила).*

Застосування. Похідні фенотіазину мають більш або менш виражену нейролептичну і седативну дію. Застосовують їх для лікування психічних захворювань.

Хлорпротиксену гідрохлорид
(Cholorprothixeni hydrochloridum)



(Z)-3-(2-хлор-9H-тіоксантен-9-іліден)-N,N-диметилпропан-1-аміну гідрохлорид

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, розчинний у воді та етанолі, малорозчинний у метиленхлориді. $T_{пл}$ близько 220 °С.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; за $T_{пл}$ після реакції з натрію нітритом та кислотою азотною у діоксані (осад I); за реакцією осаду I із сіллю 2-метокси-4-нітробензолдіазонію у спиртовому розчині та калію гідроксидом (темно-червоне забарвлення); за червоним забарвленням при розчиненні в сірчаній кислоті концентрованої та за зеленою флюоресценцією у УФ-світлі ($\lambda = 365 \text{ nm}$) при подальшому додаванні води; за реакцією на хлориди.

Кількісне визначення. Методом алкаліметрії в суміші спирту та 0,01M розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$.

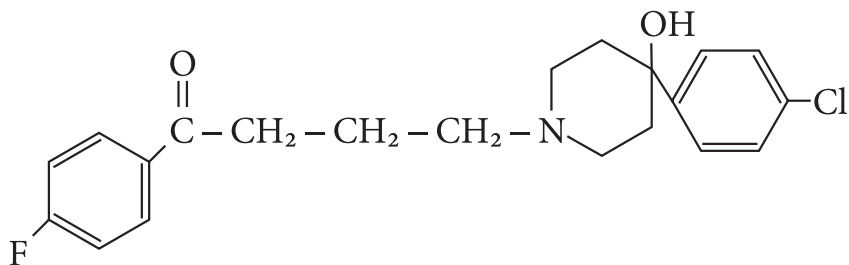
Фармакологічні ефекти. Крім нейролептичної, має також седативну, протиблювотну, антидепресивну та антигістамінну дію. Антипсихотична дія зумовлена блокадою допамінових D_2 -рецепторів мезолімбічної й мезокортикальної систем. Має антисеротонінову, холіно- і адреноблокуючу активність. Седативна дія зумовлена блокадою адренорецепторів ретикулярної формації стовбура головного мозку; антиеметична дія — блокадою допамінових D_2 -рецепторів тригерної зони блювотного центру; гіпотермічна дія — блокадою допамінових рецепторів

гіпоталамусу; антигістамінна — блокадою H_1 -рецепторів.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Депресії, зокрема реактивні й невротичні з тривожною симптоматикою; стани збудження, пов'язані з відчуттям страху і з напругою. Дисциркуляторна енцефалопатія. Черепно-мозкові травми. Алкогольний делірій. Порушення сну, що супроводжують тривожний стан. Необхідність тривалої терапії при станах збудження і тривоги. Психосоматичні, невротичні й поведінкові розлади у дітей. Премедикація в хірургії, післяопераційний період, занепокоєння у хворих з опіками. Дерматози, що супроводжуються шкірним свербіжем (нейродерміт, червоний плоский лишай, себорейний дерматит та ін.). Депресивний стан у клімактеричний період. Порушення сну при соматичних захворюваннях. Спастичний стан травного тракту. Блювання. Алергічні реакції. Препарат протипоказаний до застосування при отруєннях алкоголем, барбітуратами та іншими депримуючими препаратами.

Галоперидол (Haloperidolum)



1-(4-фторфеніл)-4-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-бутан-1-он

Властивості. Білий або майже білий порошок, практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, метанолі й метилхлориді. $T_{пл} = 150-153\text{ }^{\circ}\text{C}$; $pK_a = 8,3$; УФ-спектр $\lambda_{max} = 221\text{ нм}$ ($A_{1\%}^{1\text{см}} = 399$); $\lambda_{max} = 247\text{ нм}$ ($A_{1\%}^{1\text{см}} = 353$).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції;

проводять реакцію на хлорид-іони після мінералізації лікарського засобу; проводять реакцію з розчином динітробензолу до появи фіолетового забарвлення.

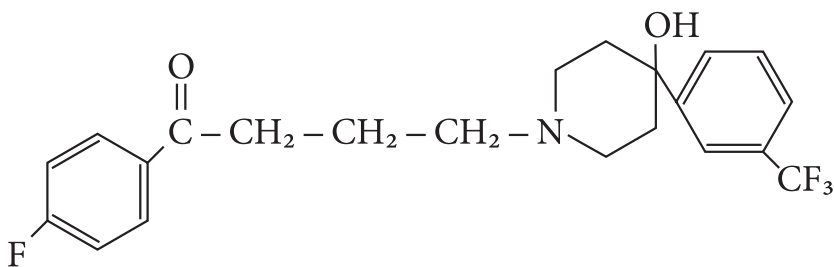
Кількісне визначення. Ацидиметрія, неводне титрування у середовищі льодяної оцтової кислоти, індикатор — нафтолбензеїн, $s = 1$.

Фармакологічні ефекти. Внаслідок блокади рецепторів допаміну в ЦНС має антипсихотичний ефект у поєднанні із седативною дією. Зумовлює виражені знеболювальні властивості, а також жарознижувальну, протисудомну, протиблювотну та антигістамінну дію. Не впливає на кровообіг, дихання, функцію печінки, гемопоєз.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Психомоторне збудження при різних захворюваннях і станах (маніакальна фаза психозів, деменція, олігофренія, психопатії, гостра й хронічна шизофренія, алкоголізм); марення, галюцинації різного походження (при шизофренії, параноїдальних станах, гострих психозах); хорея Гентінгтона, збудження, агресивність, розлади поведінки у осіб похилого віку і дітей; синдром Туретта; заїкання, стійка блювота чи гикавка.

Трифлуперидол (Trifluperidolum)

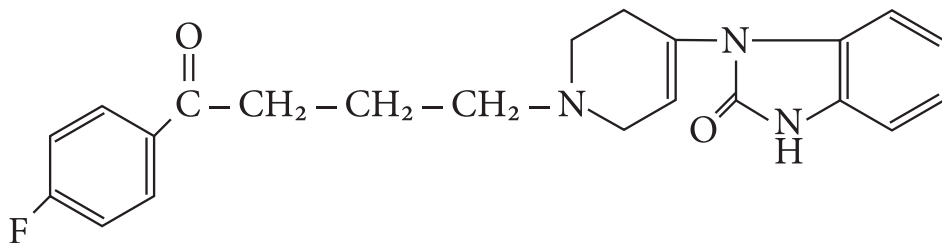


1-(4-фторфеніл)-4-{4-гідрокси-4-[3-(трифторметил)феніл]
піперидин-1-іл}бутан-1-он

Властивості. За будовою та дією близький до галоперидолу. Відрізняється наявністю групи CF_3 в мета-положенні, фенільного ядра замість атома хлору в пара-положенні у галоперидолу. Має сильну нейролептичну активність. Посилює дію снодійних, наркотиків, анагетиків. Чинить протисудомну і сильну протиблювотну дію. Має сильну каталептичну активність. Не чинить холінолітичної дії; сильно блокує центральні дофамінові рецептори. Є потужним антипсихотичним засобом. Він швидко редукує галюцинаторно-маячне збудження. За можливістю купірувати маніакальне збудження перевершує інші нейролептики.

Застосування. Застосовують при психозах, що супроводжуються моторним та психічним збудженням, особливо для усунення кататонічного та гебафренного збудження; при затяжних нападах періодичної шизофренії; при станах, що супроводжуються тяжкою депресією та маренням; при алкогольних психозах. У деяких випадках ефективний при недостатній дії інших нейролептиків. Може застосовуватися також як протиблювотний засіб.

Дроперидол (Droperidolum)



1-[1-[4-(4-фторфеніл)-4-оксобутил]1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-2-он

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у ДМФА та хлороформі, розчинний в етанолі. Проявляє поліморфізм. $T_{\text{пл}} = 145\text{--}146\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; за реакцією з 1,3-динітробензолом у лужному середовищі — утворюється фіолетове забарвлення, що переходить у коричнево-червоне; субстанція після мінералізації дає характерні реакції на фториди.

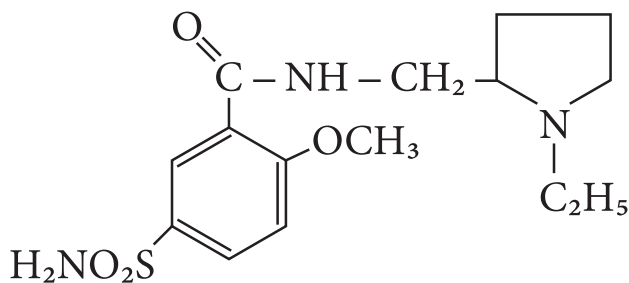
Кількісне визначення. Методом ацидиметрії у неводному середовищі (суміш кислоти оцтової льодяної та метилетилкетону), індикатор — нафтолбензеїн.

Фармакологічні ефекти. Антипсихотична, психоседативна, протиблювотна дія, що пов'язана переважно з блокадою дофамінових D₂-рецепторів. Здатний викликати каталепсію. Виявляє також судинорозширювальну, гіпотензивну (блокує α-адренорецептори), холінолітичну, протишокову дію, знижує тиск у легеневій артерії. Виявляє помірну антиаритмічну активність. Потенціює ефекти засобів, що пригнічують ЦНС, знеболювальних, місцевоанестезувальних, гіпотензивних препаратів. Тривалість ефекту невелика.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка запобігає дії світла.

Застосування. Психози, нейролептанальгезія, премедикація наркозу, підготовка до ендоскопії, блювання центрального генезу, гіпертонічний криз, біль та шок (при травмах, гострому інфаркті міокарда), набряк легень.

**Сульпірид
(Sulpiridum)**



(±)-5-(аміносульфоніл)-N-[(1'-етилпіролідин-2'-іл)метил]-
2-метоксibenзамід

Властивості. Білий або майже білий порошок, практично нерозчинний у воді, частково розчинний у метанолі, малорозчинний в етанолі та дихлорметані, розчинний у розбавлених розчинах неорганічних кислот та лугів. $T_{пл} = 177-181\text{ }^{\circ}\text{C}$. УФ-спектр водного розчину в кислоті $\lambda=292\text{ нм}$ ($A_{1\%}^{1\text{см}}=70$).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають $T_{пл}$; визначають методом ТШХ в УФ-світлі при $\lambda=254\text{ нм}$; визначають флуоресценцію розчину субстанції в сульфатній кислоті та формальдегіді в УФ-світлі при $\lambda=365\text{ нм}$.

Кількісне визначення. Ацидиметрія, неводне титрування у льодяній оцтовій кислоті, момент еквівалентності визначають потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Проявляє антипсихотичний, антидепресивний, протиблювотний, анальгезивний, цитопротекторний ефекти на слизову оболонку шлунка.

Зберігання. У щільно закупореній тарі.

Застосування. Психосоматичні порушення, шизофренія, гострі та хронічні психози, невротичні стани, мігрень, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, запаморочення, психосоматичні захворювання.

2. Протиблювотні засоби.

Протиблювотні засоби - це лікарські препарати, що знижують збудливість блювотного центру, тому запобігають блюванню або припиняють цей процес.

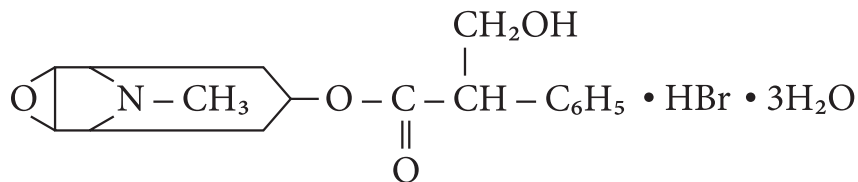
На відміну від блювотних, протиблювотні засоби використовуються дуже часто, тому що блювота супроводжує багато захворювань, які втягують у процес так звані "блювотні зони" організму. До них належать: горло, вінцеві і брижові судини, очеревина, жовчні протоки, кора великих півкуль головного мозку та ін. Блювотний рефлекс виникає при наявності підвищеного тиску в шлунку, тонкій і товстій кишках, при спазмі гладенької мускулатури порожнистих органів (bronхів, шлунка, кишок, судин), при підвищенні внутрішньочерепного тиску

у зв'язку з пухлинами, абсцесами, під впливом психічних стимулів. Блювання виникає під час інтенсивного болю будь-якого походження, при гострих інтоксикаціях багатьма лікарськими препаратами, наприклад, цитостатиками, серцевими глікозидами та ін.

Залежно від патогенезу, розрізняють блювання центрального і рефлекторного походження. Відповідно, розрізняють протиблювотні засоби центральної і рефлекторної дії. При виборі протиблювотних препаратів у будь-якому конкретному випадку слід враховувати генез блювання. Зокрема, у випадках блювання центрального походження у зв'язку із збудженням тригерної зони блювотного центру найбільш ефективними засобами є похідні фенотіазину та бутирофенону, особливо етаперазин, трифтазин, галоперидол, дипразин та ін. *Механізм їх протиблювотної дії* полягає в блокаді дофамінових рецепторів пускової зони блювотного центру (табл.)

Препарати	Локалізація їх дії
<i>Холінолітики і протигістамінні засоби:</i> Скополамін, препарат “Аерон”, димедрол, дипразин	Блювотний центр
<i>Похідні бензаміду:</i> Метоклопрамід (реглан, церукал)	Хеморецептори тригерної зони
<i>Похідні фенотіазину та бутирофенону:</i> Аміназин, етаперазин, трифтазин, галоперидол	Блювотний центр і рецептори тригерної зони

Скополаміну гідробромід
(*Scopolamini hydrobromidum*)

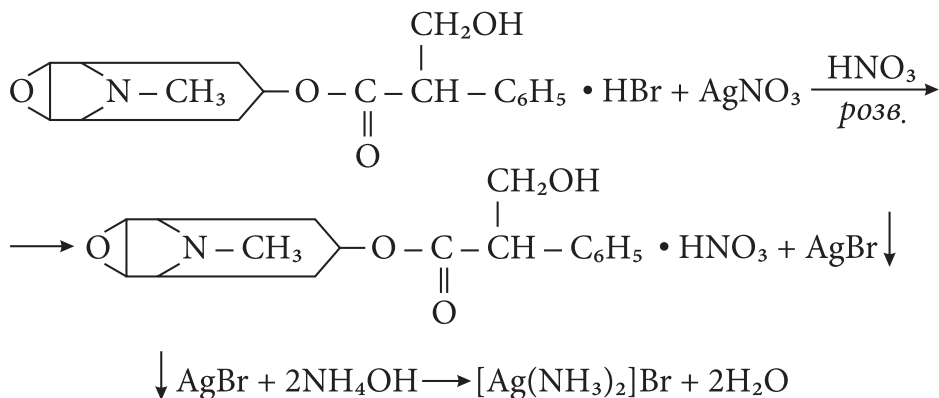


Скопінового естеру(-)-тропової кислоти гідробромід,
тригідрат

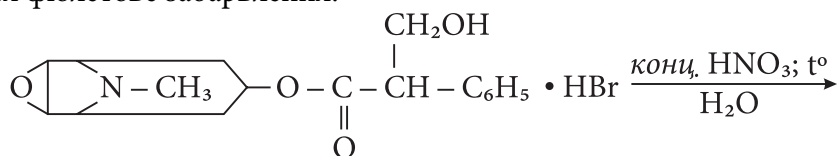
Властивості. Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі, дуже мало розчинний у хлороформі.

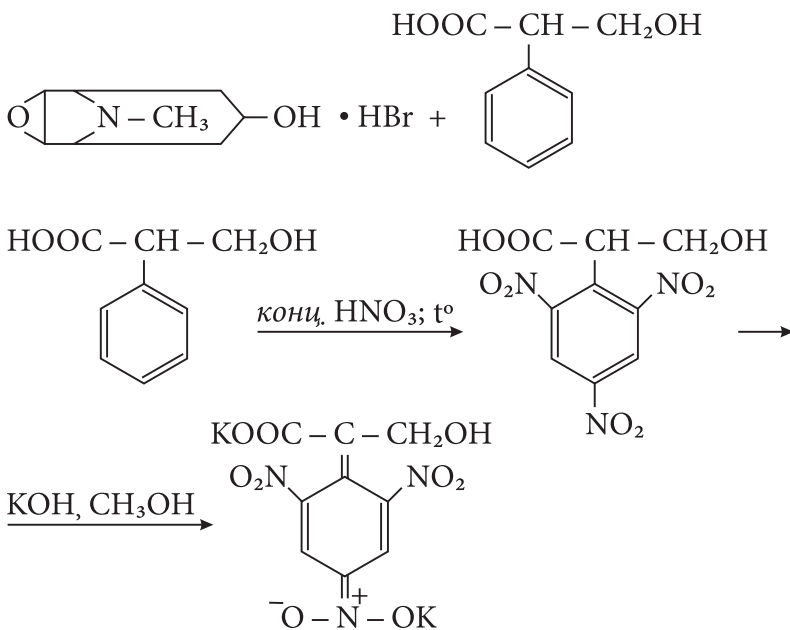
Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на броміди:

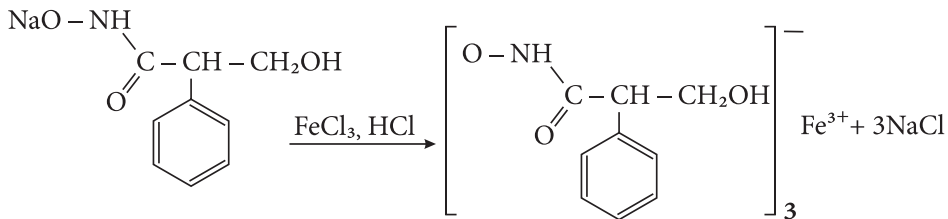
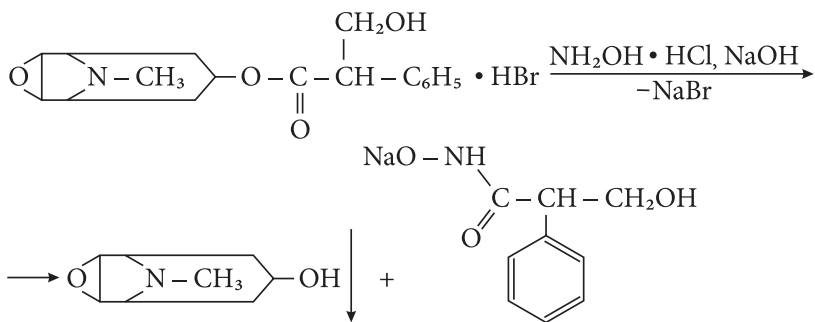


2. Реакція Віталі – Морена (на тропову кислоту) – утворюється фіолетове забарвлення:

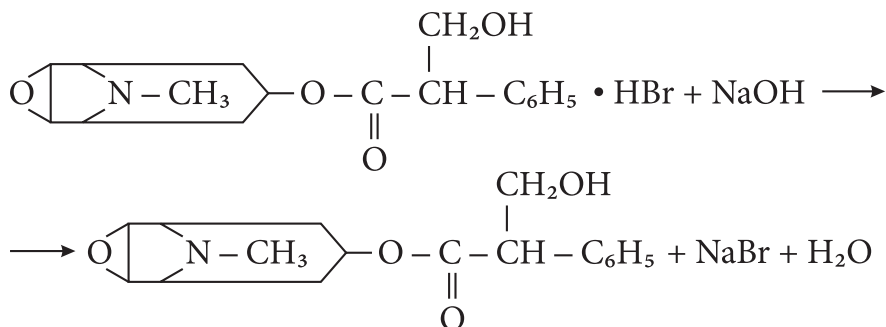




3. Реакція на естерну групу:



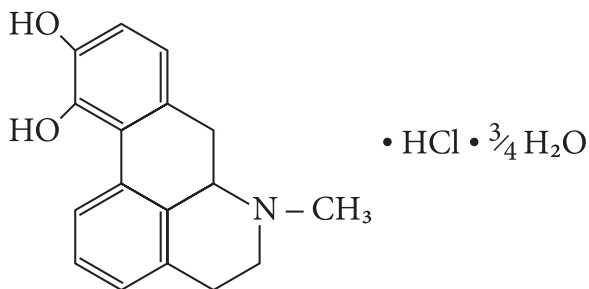
3. Алкаліметрія за зв'язаною бромідною кислотою у присутності спирту та хлороформу:



Зберігання. У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Тропановий алкалоїд, є антагоністом мускаринових рецепторів. У медицині використовується у препараті Аерон, як протиблювотний засіб. Застосовується для запобігання морській хворобі, при нудоті і блюванні вагітних тощо. Холінолітичний засіб.

Апоморфіну гідрохлорид (*Apomorphini hydrochloridum*)



(6aR)-6-метил-5,6,6a,7-тетрагідро-4H-добензо[d, g]хінолін-10,11-діолу гідрохлорид

Одержання. Нагріванням морфіну з кислотою хлористою-дневою концентрованою (див. с. 78).

Властивості. Білий, трохи сіруватий або жовтуватий кри-

сталічний порошок без запаху. Під дією світла і повітря зеленіє. Важкорозчинний у воді та етанолі, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі. Дуже легко окиснюється.

Ідентифікація.

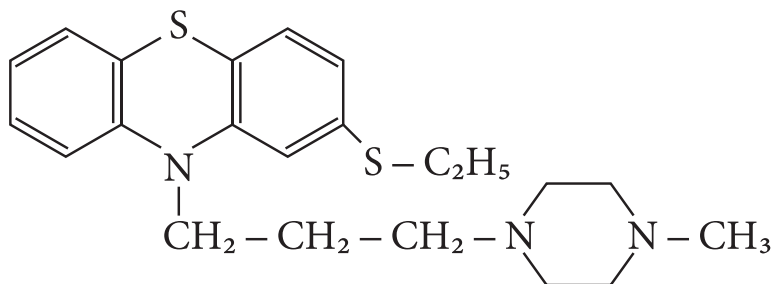
1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. При додаванні кислоти нітратної концентрованої з'являється криваво-червоне забарвлення.
3. При взаємодії з розчином йоду в присутності натрію гідрокарбонату та ефіру – ефірний шар забарвлюється в червоно-фіолетовий колір, а водний – стає зеленим.
4. Питоме обертання від -46° до -52° (1,5 % розчин в 0,02 M розчині кислоти хлористоводневої).

Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Блювотний і відхаркувальний засіб.

Тіетилперазин (Thiethylperazinum)



2-Етилтіо-10-[3'-(4-метилпіперазиніл-1)-пропіл]фенотіазин

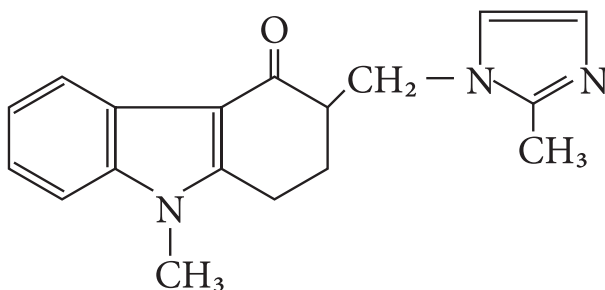
Лікарський засіб належить до похідних фенотіазину.

Механізм дії. Складається з заспокійливого впливу на блювотний центр і одночасної дії на хеморецепторну пускову (тригерну) зону довгастого мозку, у той час як у механізмі протиблювотної дії аміназину та інших фенотіазинових препаратів

переважає вплив на хеморецептор. Тіетилперазин є тому більш універсальним протиблювотним засобом.

Застосування. Для попередження та припинення нудоти та блювання різного походження, у тому числі при променевої терапії та хіміотерапії злоякісних новоутворень, при оперативних втручаннях, захворюваннях шлунково-кишкового тракту, морської та повітряної хвороби, при мігрені, блювоті вагітних. Позитивні результати (припинення нудоти та блювання, зменшення або припинення запаморочень, ністагму, порушень ходи) відзначені при вестибулярних та координаційних порушеннях, пов'язаних із розладами мозкового кровообігу, вегетосудинною дистонією, хворобою Мен'єра.

Ондансетрон (Ondansetronum)

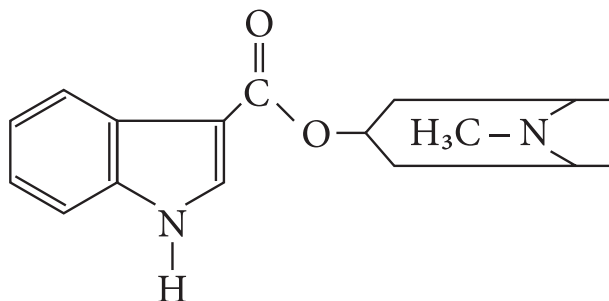


(RS)-9-метил-3-[(2-метил-1H-імідазол-1-іл)метил]-2,3-дигідро-1H-карбазол-4(9H)-он

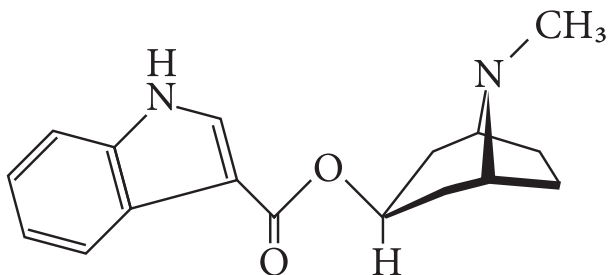
Механізм дії. До кінця не з'ясований. Можливо, препарат блокує виникнення блювального рефлексу, проявляючи антагоністичну дію відносно 5HT₃-рецепторів, які локалізуються у нейронах як периферичної, так і центральної нервової системи.

Застосування. Застосовується для лікування післяопераційної нудоти і блювання, а також нудоти і блювання, які спричинені цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією.

Тропісетрон (Tropisetronum)



або

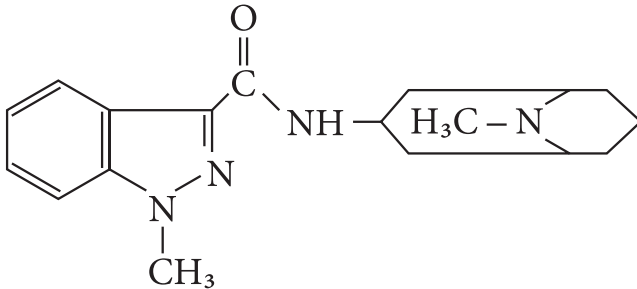


{ (1a H, 5a H)-8-метил-8-азабіцикло-[3,2,1]-окт-3a-іловий естер } 1H-індол-3-карбонової кислоти

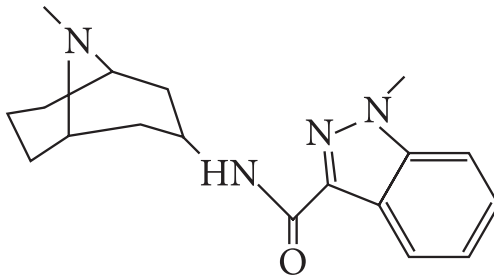
Механізм дії. Синтетичний лікарський засіб, який є похідним індолу. Полягає у блокуванні як центральних, так і периферичних, серотонінових рецепторів 5-HT₃, наслідком чого є гальмування блювотного рефлексу, що призводить до зменшення або усунення післяопераційної нудоти та блювання.

Застосування. Для лікування післяопераційної нудоти і блювання, а також нудоти і блювання, які спричинені цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією.

Гранісетрон (Granisetronum)



або

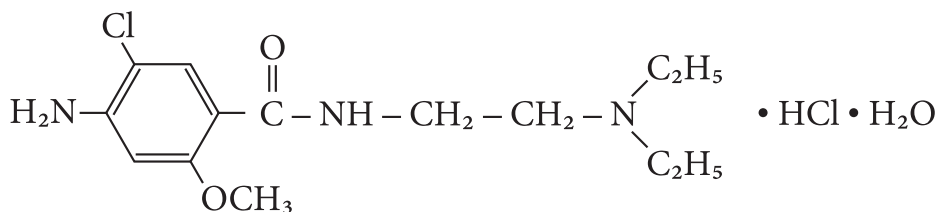


1-Метил-N-(9-метил-ендо-9-азабіцикло[3.3.1]-нон-3-іл)-1H-індазол-3- карбоксамід

Механізм дії. Синтетичний лікарський засіб, який є похідним індазол -3-карбоксаміду. Механізм дії препарату полягає у блокуванні переважно периферичних серотонінових рецепторів 5-НТ3, наслідком чого є гальмування блювотного рефлексу унаслідок зниження вивільнення серотоніну, що призводить до зменшення або усунення післяопераційної нудоти та блювання.

Застосування. Переважно застосовується для лікування післяопераційної нудоти і блювання, а також нудоти і блювання, які спричинені цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією. Також проводиться вивчення можливості застосування гранісетрону у вигляді трансдермальної терапевтичної системи при парезі шлунка.

Метоклопрамід (Metoclopramidum)



*4-Аміно-5-хлор-N-[2-(діетиламіно)етил]-2-метоксибензаміду
гідрохлорид моногідрат*

Властивості. Білий дрібний порошок, практично нерозчинний у воді, легкорозчинний в етанолі, помірно розчинний у метиленхлориді. $T_{пл} = 145-149\text{ }^{\circ}\text{C}$; $pK_a = 9,0$; УФ-спектр: $\lambda_{max} = 273$ и 309 нм (в $0,1\text{ М НСl}$); ІЧ-спектр, см^{-1} : 1590, 1530, 1496, 1496, 1254, 1311 (в KBr).

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; визначають $T_{пл} = 145-149\text{ }^{\circ}\text{C}$; за реакціями на хлориди та на первинну ароматичну аміногрупу.

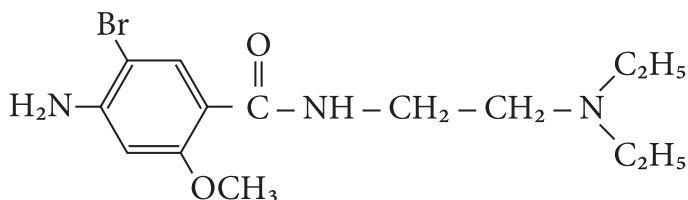
Кількісне визначення. Неводним ацидиметричним титруванням з потенціометричною фіксацією точки еквівалентності.

Фармакологічні ефекти. Внаслідок блокади допамінових рецепторів і підвищення порогу збудливості хеморецепторів зони тригера стовбура мозку інгібує розслаблення гладких м'язів шлунка, що викликано допаміном, підсилюючи холінергічні реакції гладких м'язів ШКТ. Сприяє зменшенню нудоти, гикавки; має виражену протиблювотну дію при блюванні різного генезу (окрім блювання психогенного і вестибулярного генезу); стимулює перистальтику ШКТ; покращує спорожнення шлунка (шляхом запобігання розслабленню тіла шлунка і підвищенню активності антрального відділу шлунка і верхніх відділів тонкої кишки). Не впливає на секреторну функцію шлунка і підшлункової залози, не погіршує всмоктування у ШКТ.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка запобігає дії світла.

Застосування. Блювання, нудота, гикавка різного генезу; атонія й гіпотонія кишечника (у т.ч. післяопераційна); функціональні розлади з боку ШКТ (у т.ч. метеоризм, дискінезія жовчовивідних шляхів); виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, жовчнокам'яна хвороба, хронічний гастрит (у складі комплексної терапії); прискорення перистальтики при проведенні рентгеноконтрастних досліджень ШКТ.

Бромопрід (Bromopridum) Bromopride *

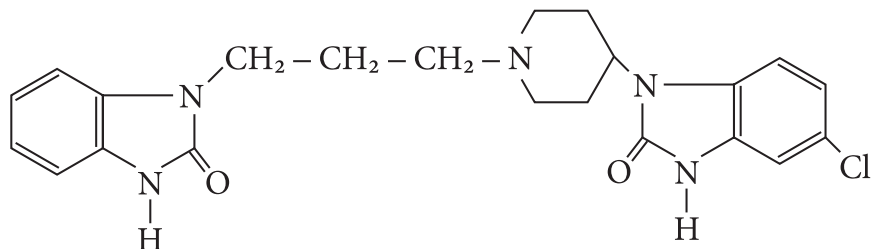


4-аміно-5-бром-N- [2 -(діетиламіно)етил]-2-метоксибензамід

Властивості. За структурою та дією близький до метоклопраміду. Хімічно відрізняється лише наявністю атома Br замість Cl у положенні 5 бензольного ядра. За показаннями до застосування також наближається до метоклопраміду.

Застосування. Призначають головним чином при нудоті та блюванні, пов'язаних з розладами шлунково-кишкового тракту (зниження тонушу шлунка та кишечника, відрижка, метеоризм та ін.), при гастриті, дискінезії жовчних шляхів та ін.

Домперидон (Domperidonium)



5-хлор- 1-[1-[3-(2,3-дигідро-2-оксо-1H-бензімідазол-1-іл)пропіл]піперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-2-он

Властивості. Білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, розчинний у ДМФА, малорозчинний в етанолі та метанолі. $T_{пл} = 244-248\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; за реакцією метанольного розчину субстанції з розчином кобальту (II) нітрату за наявності розчинів кальцію хлориду та натрію гідроксиду — утворюється фіолетово-синє забарвлення і випадає осад; за забарвленням безбарвного полум'я у синьо-зелений колір (проба Бейльштейна).

Кількісне визначення. Методом ацидиметрії у неводному середовищі (суміш кислоти оцтової льодяної та метилетилкетону), індикатор — нафтолбензеїн.

Фармакологічні ефекти. Зумовлені переважно блокадою дофамінових рецепторів: прокінетичний (підвищує моторну та евакуаторну активність шлунка та дванадцятипалої кишки, тонує нижнього стравохідного сфінктера), протинудотний, протиблювотний. Координує моторну функцію шлунка та дванадцятипалої кишки.

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка запобігає дії світла, при температурі 2-8 °С.

Застосування. Функціональна диспепсія — дискомфорт у ділянці шлунка, гіпотонія шлунка; нудота, блювання функціонального, органічного, інфекційного, аліментарного походження, при променевій хворобі або хіміотерапії, застосуванні дофаноміметиків — леводопи, бромокриптину тощо.

Лекція 5

Засоби, що стимулюють ЦНС: протипаркінсонічні засоби та антидепресанти. Аналептики, ноотропні засоби та засоби проти мігрені. Симпатоміметики центральної дії. Характеристика, класифікація, способи одержання, методи аналізу, застосування в медицині.

ПЛАН

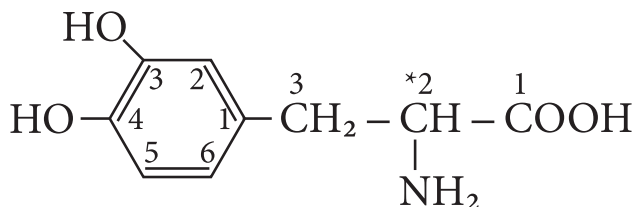
1. Протипаркінсонічні засоби та антидепресанти.
2. Аналептики, ноотропні засоби та засоби проти мігрені
3. Симпатоміметики центральної дії.

1. Протипаркінсонічні засоби та антидепресанти.

Протипаркінсонічні засоби — це лікарські засоби, які проявляють лікуючу дію при хворобі Паркінсона, синдромах паркінсонізму та інших видах гіперкінезів. Хвороба Паркінсона — це хронічне нейродегенеративне захворювання, при якому уражаються ядра екстрапірамідної системи, різко порушуються нейромедіаторні процеси головного мозку, зокрема в базальних ядрах і чорній субстанції. Виникає дисбаланс між дофамінергічною і глутаматергічною системами: на фоні недостатності дофамінергічної системи зростає активність глутаматергічних нейронів, що призводить до порушення рухової і психічної функцій. Клінічно це проявляється різким підвищенням тону скелетних м'язів, утрудненням рухів, тремтінням рук і голови, своєрідною походою і позою хворого, розумовою недостатністю тощо. Крім того, при хворобі Паркінсона значно зростає тону холінергічної іннервації.

Серед сучасного арсеналу протипаркінсонічних засобів важливе практичне значення мають: а) препарати, які підвищують активність дофамінергічної системи (леводопа, наком тощо); б) препарати, які пригнічують глутаматергічні системи (мідантан); в) препарати, які пригнічують холінергічну систему мозку (циклодол).

Леводопа
(Levodopum)



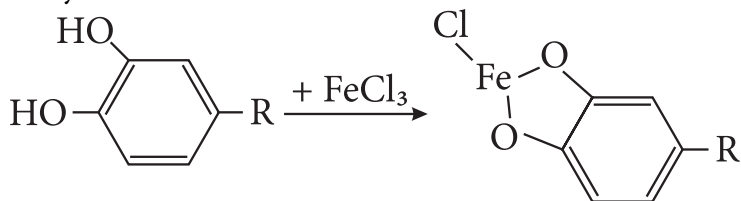
(2S)-2-аміно-3-(3,4-дигідроксифеніл) пропіонова кислота

Властивості. Білий або з легким кремовим відтінком кристалічний порошок, малорозчинний у воді, практично нерозчинний в етанолі й ефірі, добре розчинний у 1 М НСl і слабкорозчинний у 0,1 М НСl, рK_a = 2,3; 8,7; 9,7; 13,4 (25°). УФ-спектр: λ_{max} = 280 нм; ІЧ-спектр, см⁻¹: 1647; 1562, 1117, 1241, 1274, 1520 (в КВr). [α]_D²⁰ = -13,1° (C=5,12 в 1 М НСl).

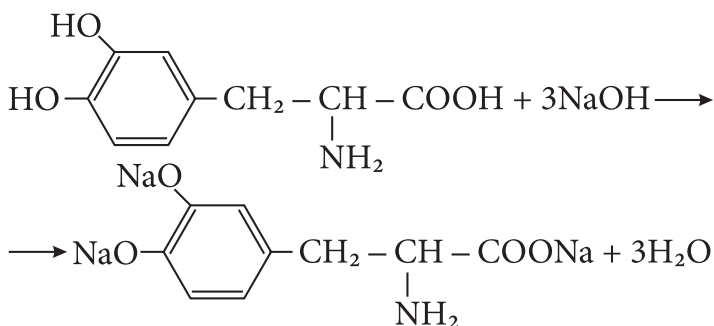
Ідентифікація.

1. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; виконують кольорові реакції.

2. З розчином FeCl₃, при додаванні якого з'являється зелене забарвлення, що змінюється на червоне під дією гексаметилентетраміну:

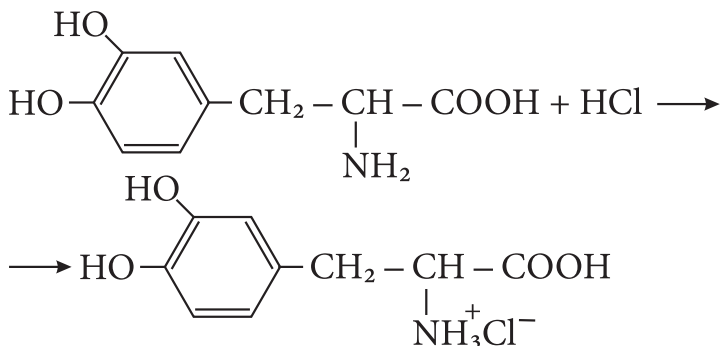


3. Як амінокислота виявляє амфотерні властивості. Слабкі кислотні властивості за рахунок карбоксильної групи та двох фенольних гідроксилів, розчиняються в лугах, утворюючи тринатрієві солі:

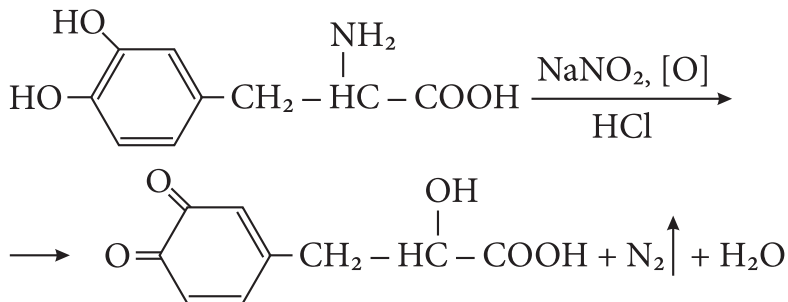


І в гідрокарбонатах лужних металів, утворюючи мононатрієву сіль лише за карбоксильною групою.

Основні властивості зумовлені первинною аліфатичною аміногрупою, розчиняються в кислотах, утворюючи амонієві солі:



4. З сумішшю натрію нітриту і амонію молібдату в кислому середовищі, при додаванні яких з'являється жовте забарвлення, що змінюється на червоне під дією концентрованого розчину натрію гідроксиду:



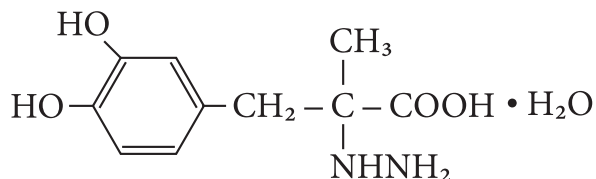
Кількісне визначення. Метод ацидиметрії в неводному середовищі (суміш кислот мурашиної безводної, оцтової безводної та діоксану), пряме титрування, $s = 1$, індикатор — кристалічний фіолетовий.

Фармакологічні ефекти. Зменшення гіпокінезії та ригідності м'язів, меншою мірою — зменшення тремору, дисфагії, слинотечі.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Хвороба Паркінсона, симптоматичний (постенцефалітичний, атеросклеротичний, токсичний) паркінсонізм, екстрапірамідні порушення, спастичні парези та паралічі, реактивні ступорозні стани у хворих зі зменшеною екскрецією дофаміну.

Карбідоба (Carbidopa)



(S)-3-(3',4'-дигідроксифеніл)-2-гідразино-2-метилпропіонова кислота

Властивості. Білий або жовтувато-білий порошок, малорозчинний у воді, дуже малорозчинний в етанолі, практично нерозчинний у хлористому метилені. Питоме оптичне обертання від $-22,5^\circ$ до $-26,5^\circ$ (1% у розчині алюмінію хлориду).

Ідентифікація. За питомим оптичним обертанням; ІЧ-спектром поглинання субстанції; УФ-спектр розчину речовини в метанольному розчині кислоти хлористоводневої має λ_{\max} при 281 нм ($A_{1\text{см}}^{1\%} = 135-105$); проводять реакцію з заліза (III) хлоридом; з розчином купруму тартрату при нагріванні.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середови-

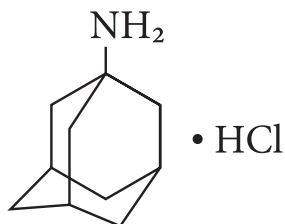
щі з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

Фармакологічні ефекти. Внаслідок специфічної інгібіції периферичної ДОПА (L-дигідроксифенілаланін)-декарбоксилази зменшує метаболізм леводопи в допамін у периферичних тканинах. Таким чином, більша кількість леводопи надходить в головний мозок, і використувані дози препарату знижують.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

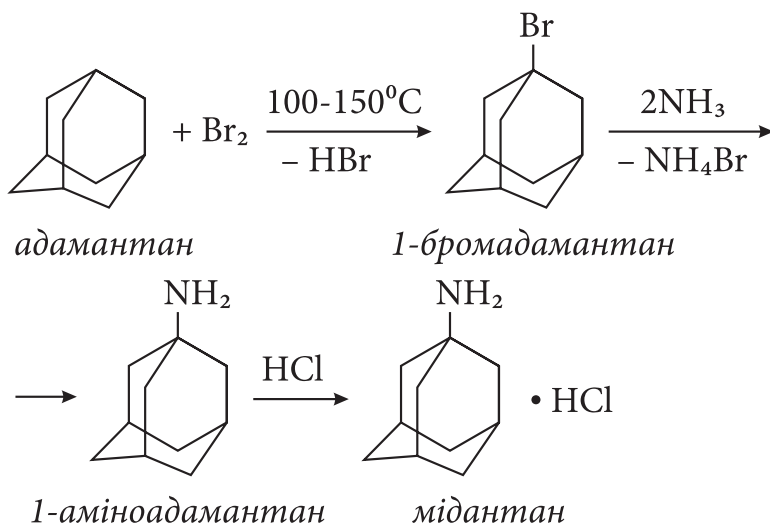
Застосування. Хвороба Паркінсона (у комбінації з леводопою).

Мідантан (Midantanum)
Amantadine hydrochloride*



1-аміноадамантану гідрохлорид

Одержання. Здійснюють за такою схемою:



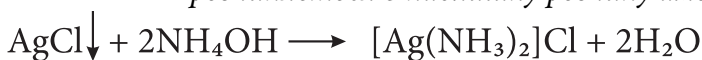
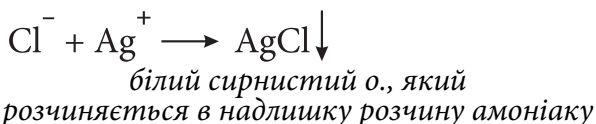
Властивості. Білий кристалічний порошок з легким запахом, гіркий на смак. Розчинний у воді та хлороформі, легкокорозійний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

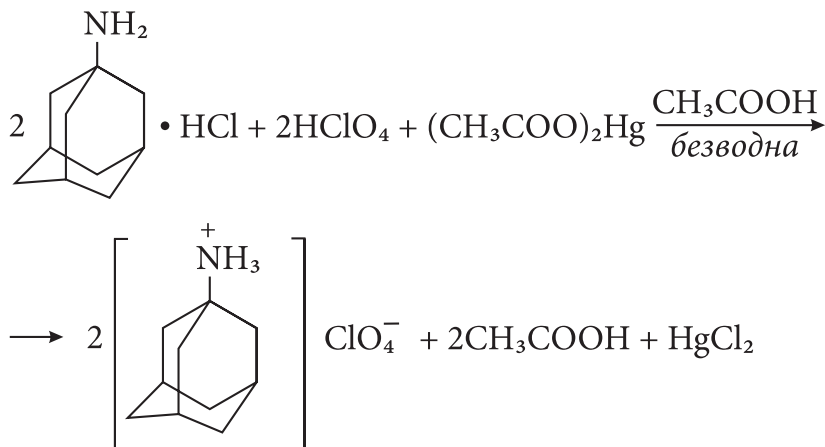
1. При кип'ятінні з натрію гідроксидом розкладається з виділенням амоніаку, пари якого змінюють забарвлення червоного лакмусового папірця на синій колір.

2. При дії натрію гідроксиду виділяється основа лікарського засобу – 1-аміноадамантан, яка утворює осад жовтуватого кольору з розчином 2-нітроіндантіону-1,3.

3. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди:



Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, s = 1:

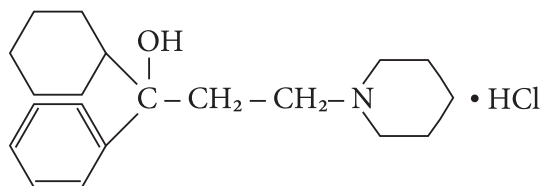


Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У сухому місці.

Застосування. Антипаркінсонічний засіб.

Тригексифенідил (Trihexyphenidylum) Циклодол



1-циклогексил-1-феніл-3-(1-піперидил)пропан-1-ол гідрохлорид

Механізм дії. Антихолінергічний препарат центральної дії, порушує зв'язки між допаміном та ацетилхоліном у центральній нервовій системі. У центральній нервовій системі завдяки тригексифенідилу послаблюються холінергічні ефекти, зумовлені дефіцитом допаміну.

Застосування. Для лікування екстрапірамідних порушень, викликаних нейролептиками або іншими лікарськими засобами; при хворобі Літтла; в складі комплексного лікування або у вигляді монотерапії при паркінсонізмі (ідіопатичному, атеросклеротичному, постенцефалітному, викликаному ліками); для усунення спастичного паралічу, викликаного поразкою екстрапірамідної системи; для зниження тонусу і поліпшення рухів при парезах.

Антидепресанти – це лікарські засоби, що здатні усувати прояви депресії, тобто такого психічного розладу, який характеризується пригніченим настроєм, відчуттям туги, страху, байдужості, безнадійності тощо. Ці прояви депресії часто поєднуються з розладами мислення, соматовегетативними порушеннями. Зустрічаються майже при всіх психічних захворюваннях. Являють собою суїцидну загрозу, нерідко є основою розвитку наркоманій. Депресії відносяться до дуже поширених афективних синдромів.

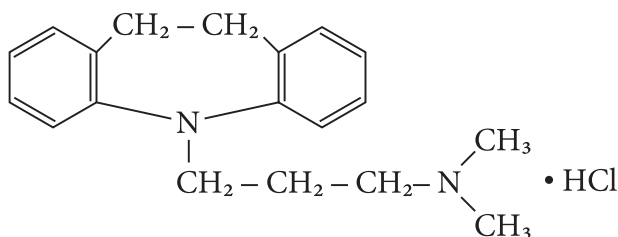
Сучасні антидепресантні засоби, залежно від хімічної будови і механізму дії, поділяють на такі фармакологічні групи: 1) інгібітори MAO, 2) трициклічні антидепресанти (інгібітори зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну), 3) се-

лективні інгібітори зворотного захоплення лише серотоніну, 4) селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну, 5) α_2 -адренергічні антагоністи тощо.

Запропоновано також ряд інших класифікацій цих засобів. Зокрема, препарати, які мають найбільше практичне значення, представлені двома групами антидепресантів. По-перше, це засоби, які пригнічують нейрональне захоплення моноамінів у головному мозку. Серед них самостійне значення має підгрупа засобів невибіркової дії, тобто тих, які блокують нейрональне захоплення і серотоніну, і норадреналіну (трициклічні антидепресанти), зокрема імізин. амітриптилін, азафен тощо. Самостійне значення мають також антидепресанти вибіркової дії, тобто такі, які блокують нейрональне захоплення.

Імізин (Imizinum)

Іміпрамін



N-(3-диметиламінопропіл)імінодибензилу гідрохлорид

Властивості. Безбарвні кристали, розчинні у воді та етанолі.

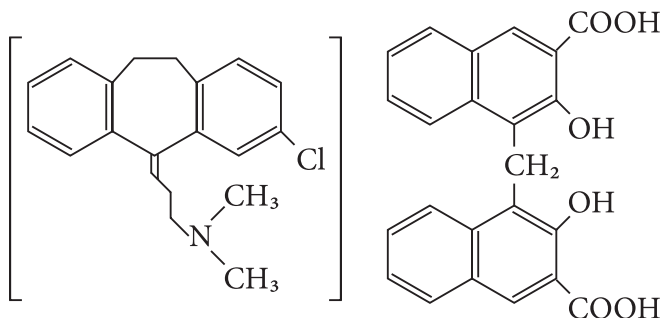
$T_{пл.} = 170-174^{\circ}C$.

Механізм дії. Механізм антидепресивної дії пов'язаний із збільшенням концентрації норадреналіну в синапсах та/або серотоніну в ЦНС. Накопичення цих нейромедіаторів відбувається внаслідок інгібування зворотного захоплення їх мембранами пресинаптичних нейронів. При тривалому застосуванні знижує функціональну активність бета-адрено- та серотонінових рецепторів головного мозку, нормалізує адренергічну та серотонінергічну передачу, відновлює рівновагу цих систем, порушену при депресивних станах. При тривожно-депресивних ста-

нах зменшує тривогу, ажитацію та депресивні прояви.

Застосування. Депресивні стани різної етіології: астенодепресивний синдром, депресія, депресивні стани при психопатії та неврозах, функціональний енурез у дітей.

Амітриптиліну ембонат (Amitriptylini embonas)



3-(2-хлор-10,11-дигідро-9H-добензо[а,д]циклогепт-9-іліден) пропілдиметиламін 4,4'-метиленбіс(3-гідрокси-2-нафтоат)

Властивості. Порошок від світло-жовтого до коричнуватого-жовтого кольору; без запаху або майже без запаху. Практично нерозчинний у воді, легкокорозчинний у хлороформі, важкорозчинний у 96% етанолі.

Ідентифікація. За УФ-спектром поглинання субстанції після окиснення розчинами натрію періодату і калію перманганату в середовищі натрію гідрокарбонату; після додавання до розчину субстанції в дихлорметані розчину натрію гідроксиду має спостерігатися зелена флюоресценція водного розчину.

Кількісне визначення. Метод ацидиметрії в неводному середовищі (оцтовий ангідрид), індикатор — нафтолбензеїн.

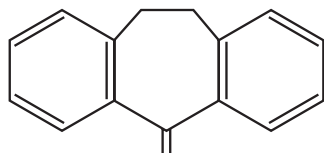
Фармакологічні ефекти. Антидепресивна дія (внаслідок невибіркового пригнічення зворотного нейронального захоплення нейромедіаторних моноамінів — норадреналіну, серотоніну), яка сполучається з вираженим седативним (іноді навіть снодійним) ефектом. Значно підсилює дію препаратів, які пригнічують ЦНС. Чинить антигістамінну дію (блокує H₁-ре-

цептори). Блокує М-холінорецептори, тому викликає численні атропіноподібні ефекти (тахікардію, сухість у роті, затримку сечовипускання, запори, підвищення внутрішньоочного тиску та ін.). Виявляє анальгезивну активність центрального генезу, переважно при неврогенному, вертеброгенному болю. Зменшує прояви енурезу.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Депресії, у т.ч. маніакально-депресивний психоз. Енурез. Хронічні больові синдроми.

Нортриптиліну гідрохлорид (Nortriptylini hydrochloridum)



• HCl



3-(10,11-дигідро-9H-добензо[а, d]циклогент-9-іліден)-N-метилпропан-1-аміну гідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок, помірно розчинний у воді, розчинний в етанолі та етиленхлориді. $T_{\text{пл}} = 216\text{--}220\text{ }^\circ\text{C}$. УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}} = 240\text{ нм}$, $\lambda_{\text{max1}} = 239\text{ нм}$.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; визначають $T_{\text{пл}}$, УФ-спектр розчину має λ_{max} в інтервалі від 230 до 350 нм, розчин не поглинає при $\lambda_{\text{max}} = 239\text{ нм}$, специфічне поглинання спостерігається при λ_{max} від 465 до 495 нм.

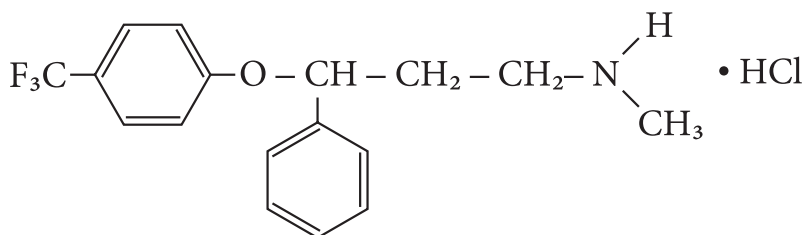
Кількісне визначення. Алкаліметрія в середовищі етилового спирту з потенціометричною фіксацією кінцевої точки титрування.

Фармакологічні ефекти. Як трициклічний антидепресант неселективно інгібує зворотне нейрональне захоплення катехоламінів та серотоніну, проявляє центральну холіноблокуючу та антигістамінну дію.

Зберігання. У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Депресивна фаза маніакально-депресивного психозу; ендogenous депресії; змішані емоційні розлади та порушення поведінки з почуттям неспокою; енурез у дітей (особливо первинний); психогенна анорексія.

Флуоксетин (Fluoxetinum)

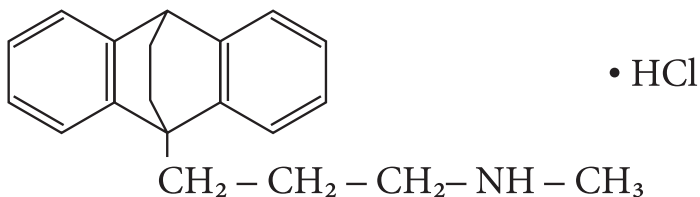


(RS)-*N*-метил-3-феніл-3-[4'-(трифторметил)фенокси]пропан-1-аміну гідрохлорид

Механізм дії. Зумовлений вибіркоvim пригніченням зворотного нейронального захоплення серотоніну в центральній нервовій системі. Флуоксетин є також слабким антагоністом мускаринових, гістамінових та α -адренорецепторів.

Застосування. Депресії різного генезу, у тому числі резистентні до лікування іншими антидепресантами, obsesивно-фобічні розлади, булімічний невроз, анорексія, алкоголізм.

Мапротилін (Maprotilini hydrochloridum)

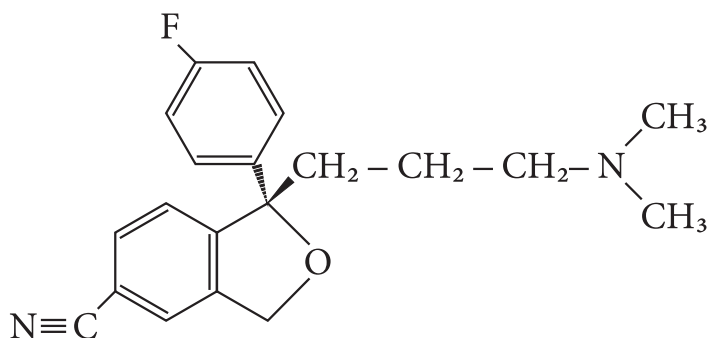


N-метил-9,10-етаноатрацен-9(10*H*)-пропан-1-аміну гідрохлорид

Механізм дії. Відрізняється від механізму дії інших антидепресантів, та полягає в інгібуванні зворотнього нейронального захоплення медіаторних моноамінів, переважно норадреналіну, та у меншій мірі серотоніну, що спричинює накопичення нейромедіаторів у синаптичній щілині, посилення постсинаптичної імпульсації, зниження функціональної активності бета-адренорецепторів та незначно серотонінових рецепторів головного мозку, наслідком чого є нормалізація переважно адренергічної та незначно серотонінових систем мозку та відновлення їх рівноваги, що призводить до купірування депресивних станів.

Застосування. При тривожних та депресивних розладах різної етіології, у тому числі клімактеричних, інволюційних депресіях, депресіях при органічних ураженнях головного мозку, депресіях при соматичних захворюваннях.

Есциталопрам (Escitalopramum)



(1S)-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-3H-2-бензофуран-5-карбонітрил

Механізм дії. Збільшує кількість серотоніну, блокує зворотне захоплення серотоніну (за рахунок блокади серотонінового транспортеру). Десенситизація серотонінових рецепторів. Теоретично підсилює серотонінову нейротрансмісію.

Застосування. Лікування великих депресивних епізодів;

панічних розладів з агорафобією або без неї; соціальних тривожних розладів (соціальна фобія); генералізованих тривожних розладів; obsesивно-компульсивних розладів.

2. Аналептики, ноотропні засоби та засоби проти мігрені.

Аналептики - це засоби, які в терапевтичних дозах відновлюють ослаблену функцію життєво важливих центрів довгастого мозку, тобто дихального і судинорухового. Тонізуюча дія на дихальний центр проявляється поглибленням і прискоренням дихальних рухів, підвищенням чутливості його до вуглекислоты.

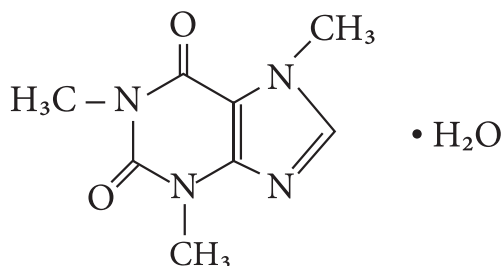
Збудження судинорухового центру призводить до звуження кровоносних судин, особливо органів черевної порожнини, і до підвищення артеріального тиску. Під впливом аналептичних засобів зростає споживання кисню головним мозком та іншими органами, відновлюється обмін речовин, покращується діяльність мозку.

Крім того, аналептичні засоби можуть збуджувати й інші відділи ЦНС, а в токсичних дозах викликати судому. Причому судому, що виникають внаслідок збудження головного мозку, мають клонічний характер (викликані бемеGRIDом, камфорою, кордіаміном), а спинного мозку - тетанічний характер (викликані стрихніном).

За характером впливу на ЦНС аналептики є антагоністами наркотичних засобів. Але відновити тонус життєво важливих центрів мозку при передозуванні засобів пригнічуючої дії можна лише за умови використання аналептиків у дозах, які в декілька разів перевищують середньотерапевтичні. Однак при важкому пригніченні ЦНС наркотичними чи снодійними засобами це може поглибити гіпоксію головного мозку і спровокувати судому. Особливо небезпечним є бемеGRID. Судому виникають через полегшення міжнейронної передачі нервових імпульсів, укорочення циклу відновлення потенціалів, іррадіації збудження тощо.

До аналептиків належать кофеїн, камфора, кордіамін, сульфоксамфокаїн, бемеград тощо.

Кофеїн (Coffeinum) (ДФУ)



1,3,7-триметилксантин

Властивості. Кофеїн – кристалічний порошок або шовковисті кристали білого кольору; легко сублімуються. Помірно розчинний у воді, легкорозчинний у киплячій воді, мало розчинний в етанолі та ефірі. Розчиняється у концентрованих розчинах лужних бензоатів або саліцилатів (ДФУ). Кофеїн – дуже слабка основа, утворює з кислотами нестійкі солі за рахунок нітрогену в положенні 9.

Ідентифікація. Групова фармакопейна реакція – реакція на ксантини (мурексидна проба або реакція на алкалоїди пуринового ряду). Субстанцію у фарфоровій чашці обробляють окисником (H₂O₂, Br₂, конц. HNO₃ або інш.) і випарюють на водяному нагрівнику досуха.

При змочуванні залишка 1–2 краплями розчину амоніаку з'являється пурпурово-червоне забарвлення.

Специфічні методи ідентифікації.

1. Температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.
2. Реакція з розчином калію йодиду йодованим у присутності кислоти хлористоводневої розведеної – утворюється коричневий осад, який розчиняється при нейтралізації розчином натрію гідроксиду розведеним.

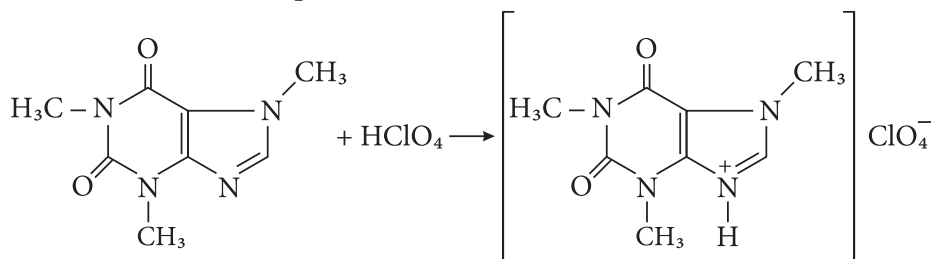
3. Реакція з ацетилацетоном і диметиламінобензальдегідом. Розчин субстанції у суміші ацетилацетону і розчину натрію

гідроксиду розведеного нагрівають на водяному оґрівнику, охолоджують, додають розчин диметиламінобензальдегіду і ще раз нагрівають. Охолоджують і додають воду – з’являється інтенсивне синє забарвлення.

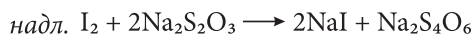
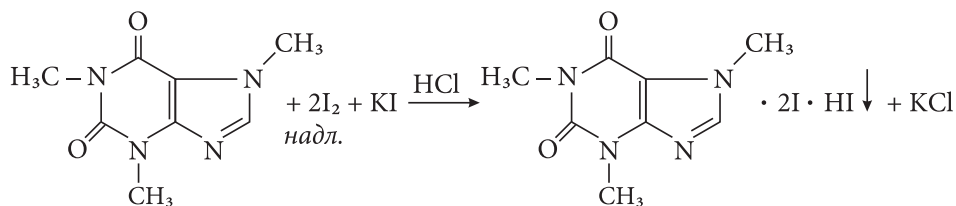
4. Нефармакопейна реакція – з розчином таніну утворюється білий осад, розчинний у надлишку реактиву.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти оцтової безводної, оцтового ангідриду та толуолу, пряме титрування потенціометрично, $s = 1$ (ДФУ):



2. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:

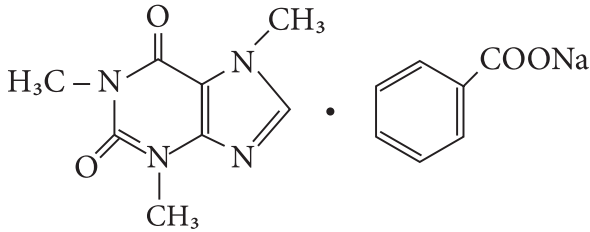


Зберігання. Зберігають у закупореній тарі.

Механізм дії. Аналептична активність пов’язана з впливом кофеїну на центри довгастого мозку.

Застосування. Кофеїн застосовують як стимулятор центральної нервової системи, кардіотонічний засіб, при спазмах судин.

Кофеїн-бензоат натрію
(Coffeinum-natrii benzoas)



Одержання. Добувають змішуванням і випарюванням досуха водних розчинів, що містять розрахункові кількості кофеїну і натрію бензоату.

Властивості. Білий порошок без запаху, гіркуватий на смак. Легкорозчинний у воді, важко розчинний в етанолі.

Ідентифікація.

1. Кофеїн:

- а) за температурою плавлення (234–237 °С) після екстрагування хлороформом з лужного розчину;
- б) мурексидною пробою;
- в) реакцією з розчином таніну;
- г) реакцією з розчином йоду.

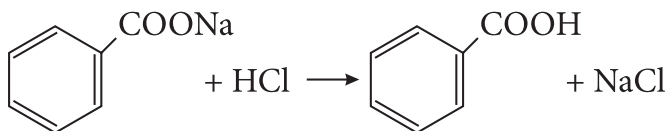
2. Натрію бензоат:

- а) за реакцією з розчином феруму (III) хлориду – осад рожево-жовтого кольору (реакція на бензоати);
- б) за забарвленням полум'я у жовтий колір (реакція на натрій).

Кількісне визначення.

1. Вміст кофеїну визначають йодометрично (див. *кофеїн*). У перерахунку на суху речовину його має бути не менше 38,0 % і не більше 40,0 %.

2. Натрію бензоат визначають ацидиметрично в присутності змішаного індикатора (розчин метилового оранжевого і метиленового синього у співвідношенні 1:1) та ефіру (для екстрагування кислоти бензойної, що виділяється в процесі титрування), $s = 1$:



Натрію бензоату в перерахунку на суху речовину має бути не менше 58,0 % і не більше 62,0 %.

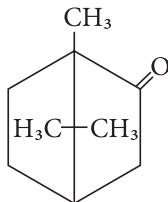
У лікарських формах кофеїн-бензоат натрію найчастіше визначають ацидиметрично за натрію бензоатом.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Механізм дії. Аналептична дія кофеїну-бензоату натрію пов'язана з його впливом на дихальний і гемодинамічний центри довгастого мозку. Унаслідок цього спостерігається збільшення частоти та об'єму вдиху. Периферичні ефекти препарату неоднозначні та пов'язані з його дозою та рівнем впливу на судинне русло та міокард.

Застосування. Стимулятор центральної нервової системи і кардіотонічний засіб. Завдяки розчинності у воді використовується, зокрема, у вигляді ін'єкційних розчинів.

Камфора рацемічна (*Camphora racemica*) (ДФУ)



(1*RS*,4*SR*)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он

Камфора входить до складу ефірних олій рослин-камфороносів – камфорного лавра, камфорного базиліка, деяких видів полину, шавлії, розмарину. Камфора має два асиметричних атоми карбону.

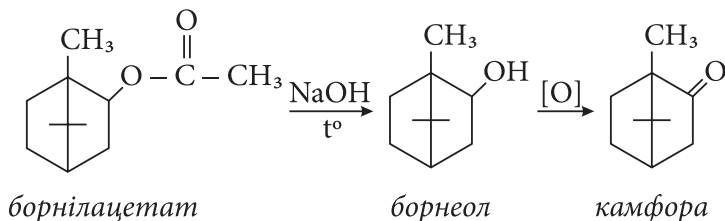
З медичною метою застосовується правообертальна *D*-камфора, отримана з камфорного дерева *Cinnamomum camphora*;

лівообертальна синтетична *L*-камфора, отримана зі смерекової олії, та камфора рацемічна.

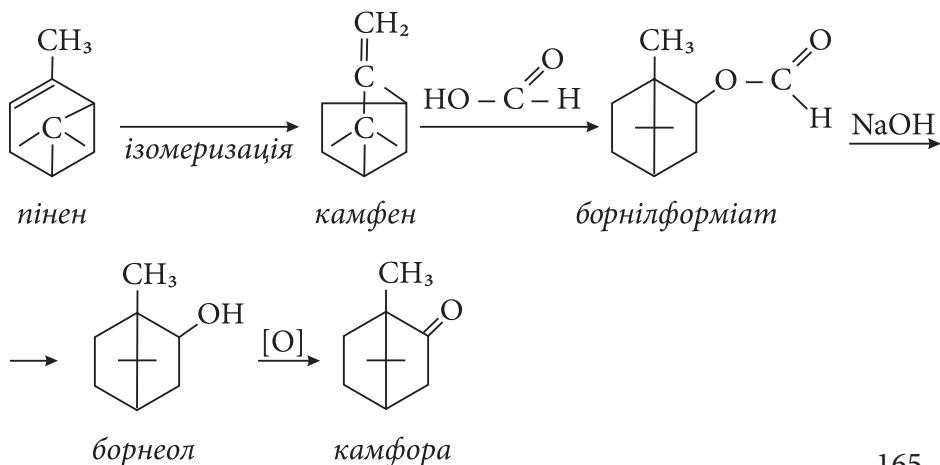
Одержання.

1. Природну *D*-камфору отримують перегонкою з водяною парою з подрібненої деревини камфорного дерева. Потім камфору очищують сублимацією і віджимають на пресах.

2. *L*-Камфору отримують за способом Н. В. Вершиніна. Вихідним продуктом є смерекова олія, яку переганяють з водяною парою. Вона складається з борнілацетату (30–40%), камфену (10–20%), пінену (10%) та інших речовин. При температурі вищій за 180 °С виділяють фракцію смерекової олії, яка містить борнілацетат, гідролізують його розчином натрію гідроксиду і потім окиснюють хромовою сумішшю або кислотою нітратною до камфори.



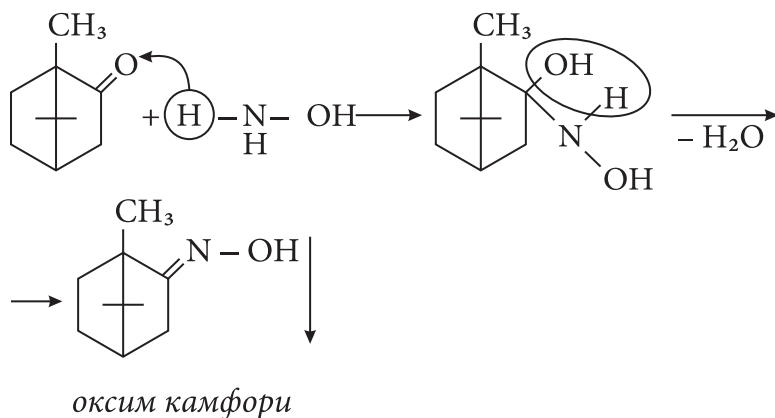
3. Синтетичну рацемічну камфору отримують за методом В. Е. Тіщенка з пінену, що міститься в скипидарі. Пінену фракцію ізомеризують у камфен за допомогою каталізатора – титану (IV) оксиду, а потім при взаємодії з кислотою мурашиною отримують борнілформіат, який гідролізують до борнеолу й окиснюють у камфору:



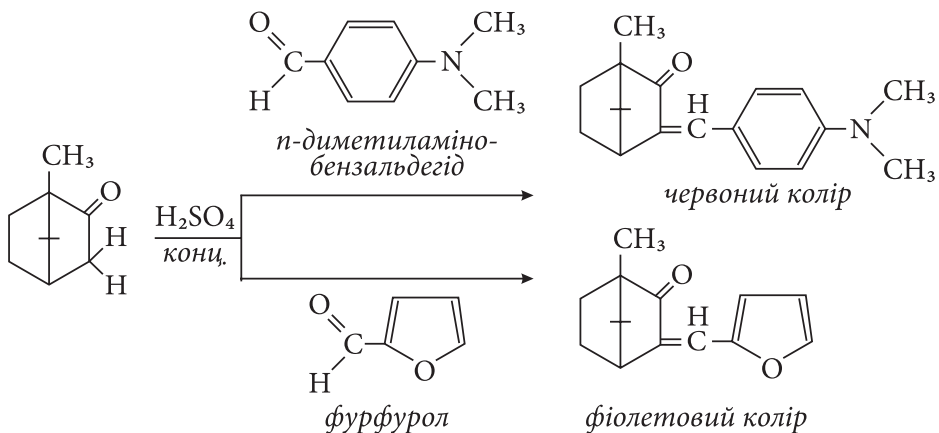
Властивості. Кристалічний порошок або пухка кристалічна маса білого кольору, легколетка навіть при кімнатній температурі, з сильним характерним запахом і пряним гіркуватим, потім охолоджуючим смаком. При обережному нагріванні випаровується не обуглюючись. Мало розчинна у воді, дуже легко розчинна в етанолі, ефірі та петролейному ефірі. Легкорозчинна в жирних оліях, дуже мало розчинна у гліцерині. З тимолом, ментолом, фенолом і хлоралгідратом утворює густі рідини (евтектичні суміші).

Ідентифікація.

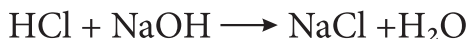
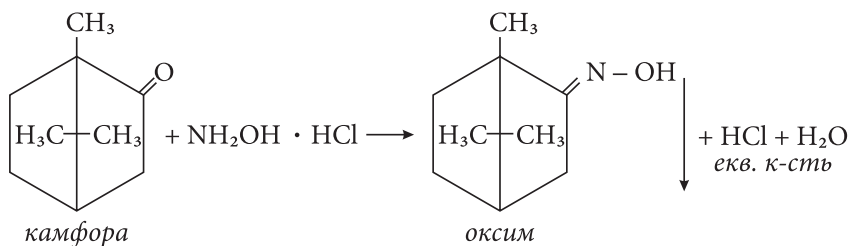
1. Температура плавлення камфори рацемічної – 172–180 °С.
2. ІЧ-спектроскопія.
3. Питоме обертання 10 %-ного розчину в етанолі: рацемату – від - 0,15° до +0,15°; *D*-форми – від +41° до +44°; *L*-форми – від -39° до -44°.
4. За реакцією з гідроксиламіну гідрохлоридом у присутності натрію ацетату безводного з утворенням кетоксиму, який ідентифікують за температурою плавлення 118–121 °С:



5. Нефармакопейні реакції. Кольорові реакції з альдегідами:



Кількісне визначення. ДФУ не передбачає кількісного визначення. Однак з цією метою може бути використана реакція з гідроксиламіном або гідразинами. Наприклад, оксимний спосіб кількісного визначення ґрунтується на взаємодії камфори з гідроксиламіну гідрохлоридом. Нерозчинний у воді оксим визначають гравіметрично або титрують еквівалентну кількість кислоти хлористоводневої, що виділилася, розчином натрію гідроксиду, індикатор – бромтимоловий синій, $s = 1$:



Камфора може бути кількісно визначена також колориметрично за продуктами реакції з альдегідами.

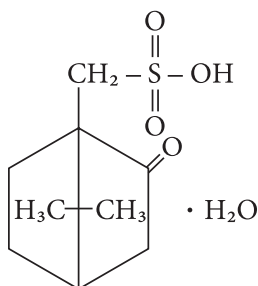
Зберігання. У щільно закупореній тарі, у прохолодному місці.

Фармакологічні ефекти. Має аналептичну, кардіотонічну, вазоконстрикторну та відхаркувальну дію. Стимулює дихаль-

ний і судиноруховий центри довгастого мозку. Підсилює обмінні процеси в міокарді, підвищуючи його чутливість до впливу симпатичних стимулів.

Застосування. Стимулятор ЦНС і кардіотонічний засіб для комплексної терапії гострої і хронічної серцевої недостатності, при колапсі, пригніченні дихання, отруєнні снодійними та наркотичними засобами. Камфора рацемічна застосовується тільки зовнішньо як подразнюючий та антисептичний засіб.

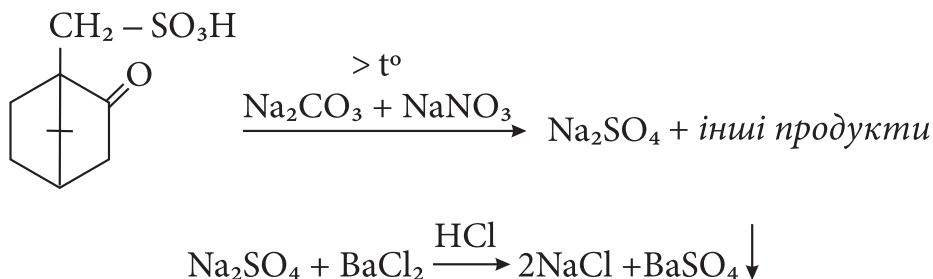
Кислота сульфокамфорна (Acidum sulfocamphoratum)



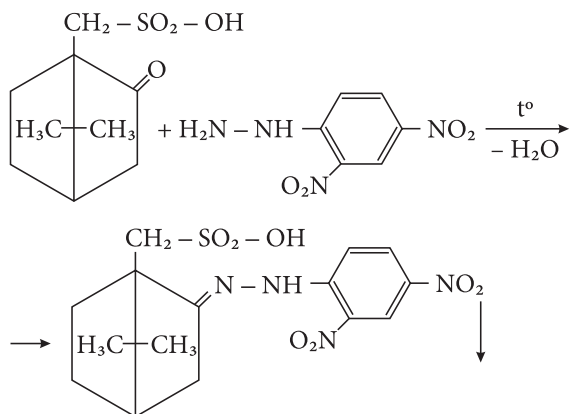
Властивості. Білий із жовтуватим відтінком кристалічний порошок. Дуже легко розчинний у воді та етанолі, малорозчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Присутність сульфогрупи встановлюють після мінералізації лікарського засобу з сумішшю натрію карбонату і натрію нітрату. Сульфати, що утворилися, виявляють за реакцією з розчином барію хлориду:

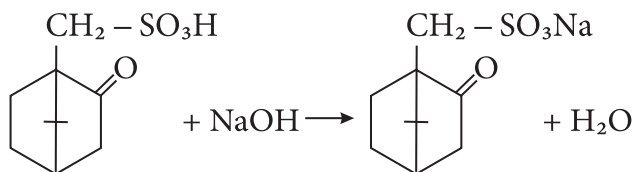


2. Наявність кетогрупи підтверджують за утворенням жовто-оранжевого осаду гідразону при взаємодії з розчином 2,4-динітрофенілгідрозину:



3. Температура плавлення 192–195 °С, питоме обертання від -20° до -24° (10 % водний розчин).

Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$:



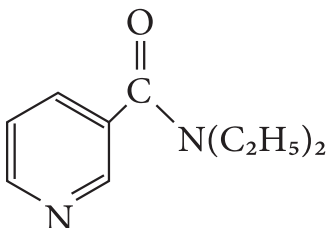
В КТТ зміна забарвлення Ind

Зберігання. У закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

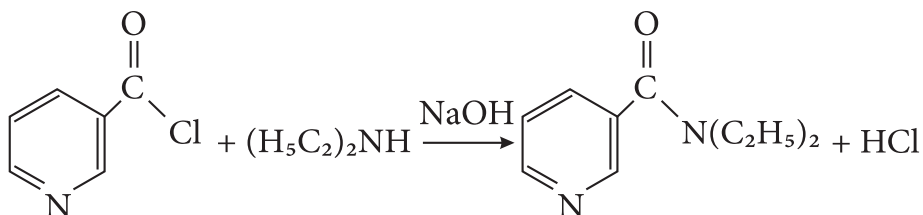
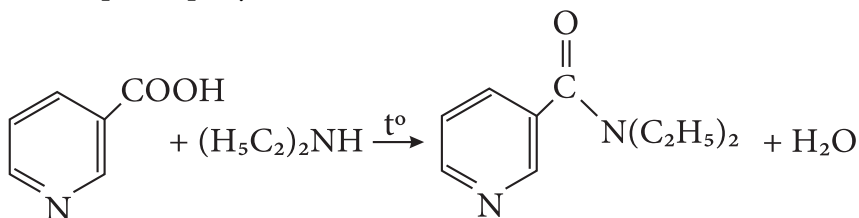
Механізм дії. Зумовлений збудженням центральної нервової системи, у першу чергу центрів довгастого мозку як безпосередньо, так і через сонний синус. Лікарський засіб тонізує дихальний і судинноруховий центри, посилює обмінні процеси у серцевому м'язі, підвищуючи його чутливість до впливу симпатичних нервів.

Застосування. Фармакологічна дія аналогічна камфорі, але в зв'язку з легкою розчинністю у воді лікарський засіб швидко всмоктується. Показаний при гострій серцевій і дихальній недостатності, при кардіогенному шоці та ін.

Діетиламід нікотинової кислоти
(Diaethylamidum acidi nicotinic)
Nikethamidum, Nicethamidum*



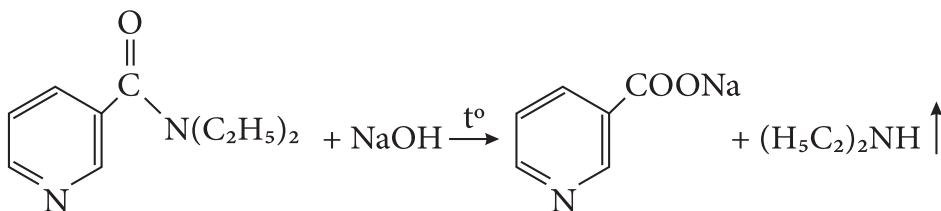
Одержання. Синтезують взаємодією кислоти нікотинової або її хлорангідриду з діетиламіном:



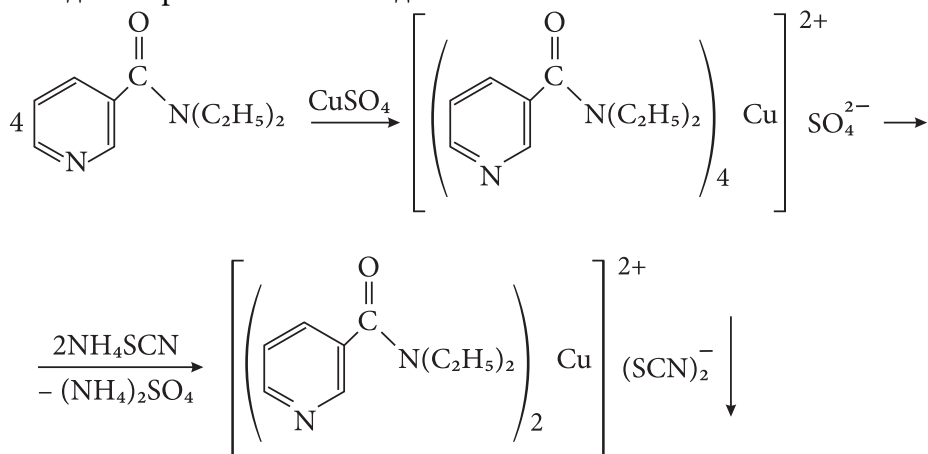
Властивості. Безбарвна або легь жовтувата масляниста рідина зі слабким своєрідним запахом. Змішується з водою, 96 %-ним етанолом, ефіром і хлороформом у будь-яких співвідношеннях.

Ідентифікація.

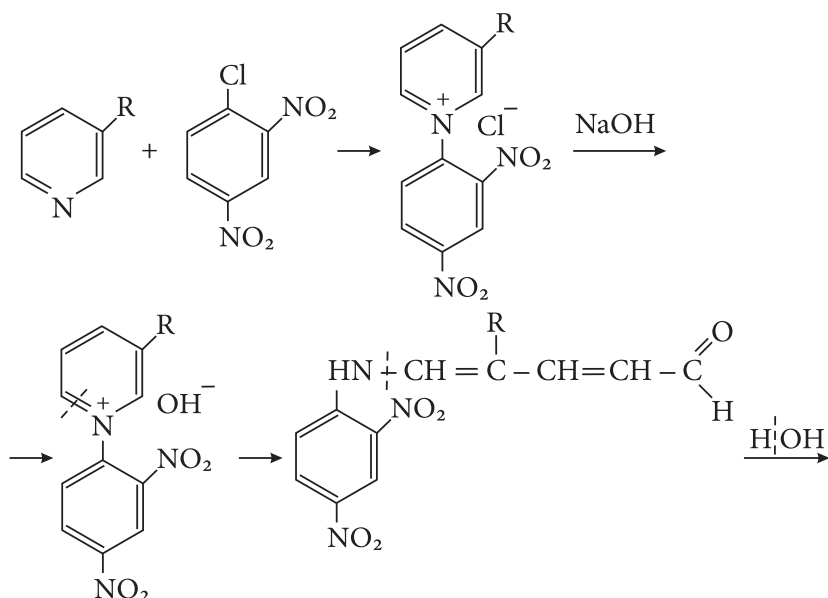
1. УФ- та ІЧ-спектроскопія.
2. При кип'ятінні з розчином луку виділяється діетиламін, який виявляють за характерним запахом:

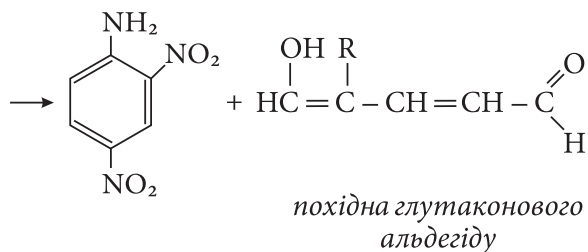


3. Із розчином купруму (II) сульфату утворюється синє забарвлення, а при подальшому додаванні амонію тиоціанату випадає яскраво-зелений осад:

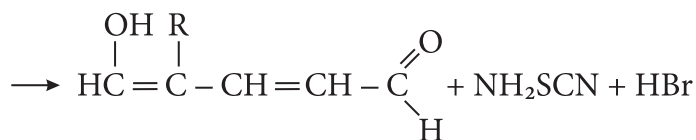
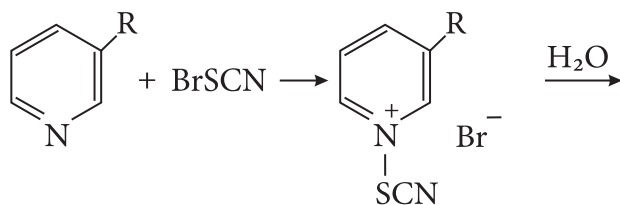
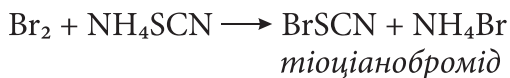


4. Субстанція дає характерну реакцію на піридиновий цикл. При кип'ятінні з 2,4-динітрохлорбензолом утворюється жовте забарвлення, яке від додавання розчину луку переходить у фіолетове, а потім в бурувато-червоне:

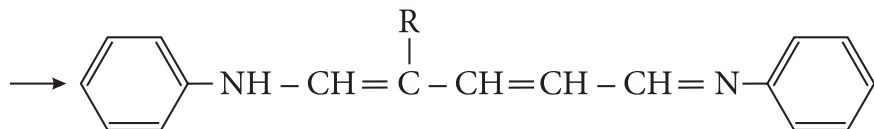
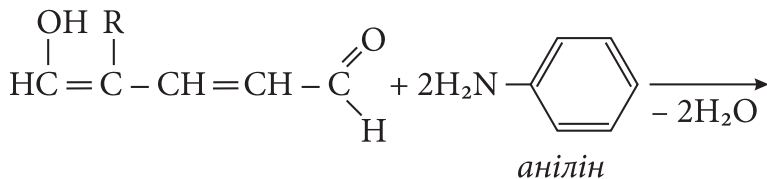




5. Розкриття піридинового кільця відбувається також при взаємодії з тіоціанобромідом (роданбромідним реактивом):



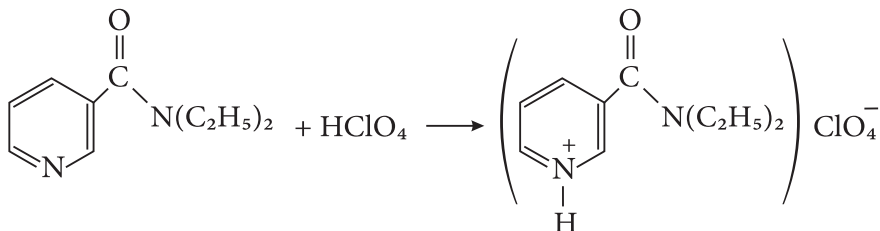
Похідна глутаконового альдегіду у лужному середовищі конденсується з первинними ароматичними амінами з утворенням основ Шиффа, забарвлених у жовтий, оранжевий або червоний колір:



6. Визначають також температуру застигання, густину та показник заломлення діетиламід у кислоти нікотинової.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі (суміш кислоти оцтової безводної та оцтового ангідриду). Кінець титрування визначають потенціометрично, $s = 1$:



2. Модифікований метод визначення нітрогену (К'ельдаля). Лікарську речовину гідролізують кислотою сульфатною, розчин підлужують, діетиламін відганяють у приймач з кислотою борною і титрують розчином кислоти хлористоводневої, індикатор – метиловий червоний і метиленовий синій (2:1), $s = 1$.

Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. Оберігати від дії світла.

Застосування. Для приготування кордіаміну.

Кордіамін (Cordiaminum)

25 % водний розчин діетиламід нікотинової кислоти.

Ідентифікація. Див. діетиламід нікотинової кислоти.

Кількісне визначення. Рефрактометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

Застосування. Стимулятор нервової системи; аналептик.

Ноотронні засоби, покращуючи мозковий кровообіг і метаболізм, сприяють поліпшенню пам'яті і більш високій результативності навчання. Загальнотонізуючі препарати посилюють функціональну активність ослабленої або пригніченої нервової і серцево-судинної систем, а аналептики відновлюють функцію пригніченого дихального і судинорухового центрів.

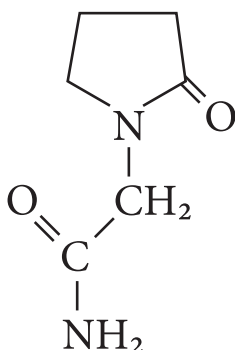
Ноотропні (грец. noos - мислення, tropos - спорідненість) засоби - це лікарські препарати, які активують вищу інтегративну діяльність мозку, покращують мислення, пам'ять, здатність до навчання. На відміну від інших психотропних речовин, вони не мають психостимулюючих або седативних ефектів, не підвищують фізичної працездатності, не впливають на емоційний стан людини. Позитивний вплив ноотропних засобів на вищу нервову діяльність проявляється лише при тривалому їх застосуванні (2-5 міс.).

Ці засоби впливають на обмінні процеси в головному мозку. Вони активують синтез білків і нуклеїнових кислот, покращують засвоєння глюкози нервовими клітинами. Це сприяє стійкості мозку до гіпоксії (антигіпоксична дія) і до дії токсичних речовин. Важливою особливістю ноотропних речовин є також здатність підвищувати мозковий кровотік і забезпечення кисню в тканинах мозку, їм притаманні протисудомні властивості.

Ноотропні засоби застосовуються при розумовій недостатності, зумовленій порушеннями мозкового кровообігу у зв'язку з атеросклерозом, інсультами, травмами черепа тощо, при алкогольному недоумстві і в розумово відсталих дітей. Використовуються також для усунення абстиненції при алкоголізмі і наркоманіях, при гострому отруєнні алкоголем, морфіном, барбітуратами.

Пірацетам (Pyracetamum)

Ноотропіл



2-(2'-Оксопіролідин-1'-іл)ацетамід

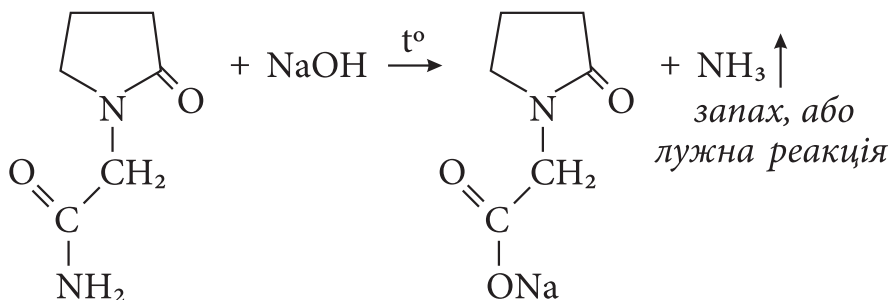
Властивості. Білий кристалічний порошок, легкокорозивний у воді й етанолі, мало розчинний у хлороформі.

Ідентифікація.

1. ІЧ-спектроскопія.

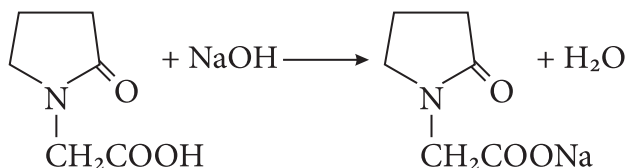
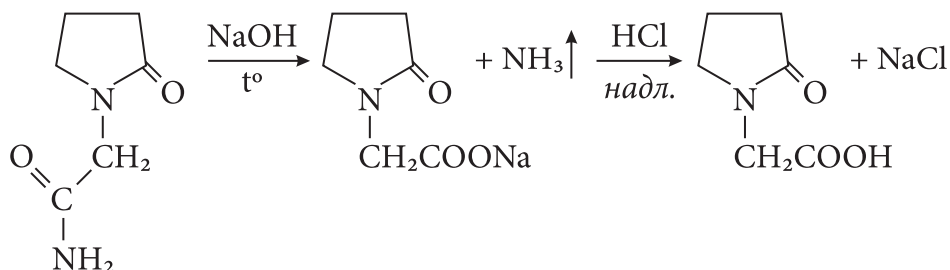
2. Відсутність виражених максимумів поглинання в УФ-спектрі 1 %- ного водного розчину в інтервалі 230–350 нм.

3. Виділення амоніаку при нагріванні з розчином натрію гідроксиду:



Кількісне визначення.

1. Згідно з *Ph. Eur.* попередньо проводять лужний гідроліз субстанції, після чого додають надлишок титрованого розчину кислоти хлористоводневої з наступним титруванням реакційної суміші розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$:



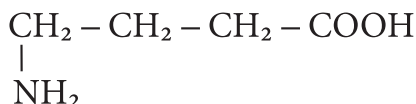
Паралельно проводять контрольний дослід
2. Визначення нітрогену в органічних сполуках.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Механізм дії. Вплив на центральну нервову систему, імовірно, кілька: зміна швидкості поширення збудження у головному мозку; посилення метаболічних процесів у нервових клітинах; поліпшення мікроциркуляції шляхом впливу на реологічні характеристики крові, не спричиняючи при цьому судинорозширювальної дії.

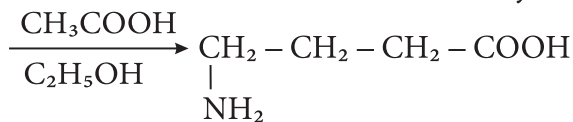
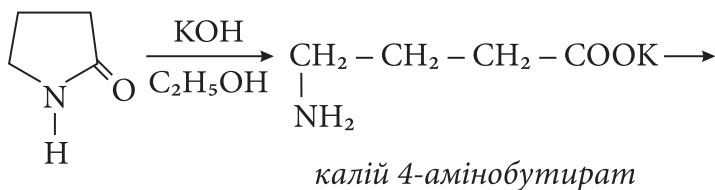
Застосування. Психотропний (ноотропний) засіб.

Аміналон (Aminalonum)
Acidum gamma-aminobutyricum*



γ-аміномасляна кислота або 4-амінобутанова кислота

Одержання. Лужним гідролізом піролідону-2:



4-амінобутанова кислота

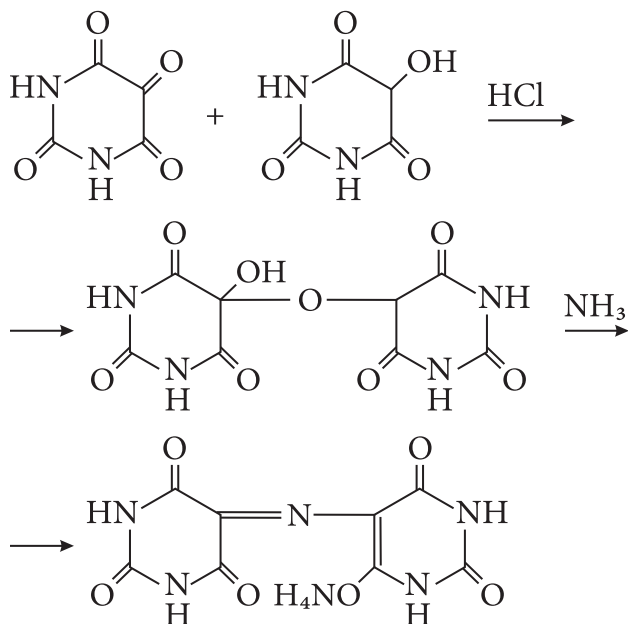
Властивості. Білий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркуватий на смак. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі, практично нерозчинний у хлороформі, ацетоні.

Ідентифікація.

1. Реакція з нінгідрином.

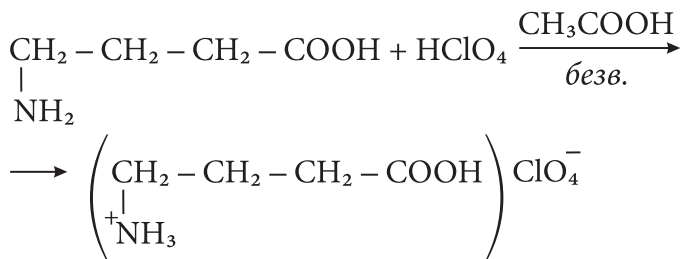
2. При сплавленні з калію тіоціанатом виділяється гідроген-сульфід, який виявляють за допомогою паперу, просоченого плюмбуму (II) ацетатом.

3. При нагріванні суміші аміналону з алоксаном у середовищі диметилформаміду утворюється яскраво-малинове забарвлення:



Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$:



2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

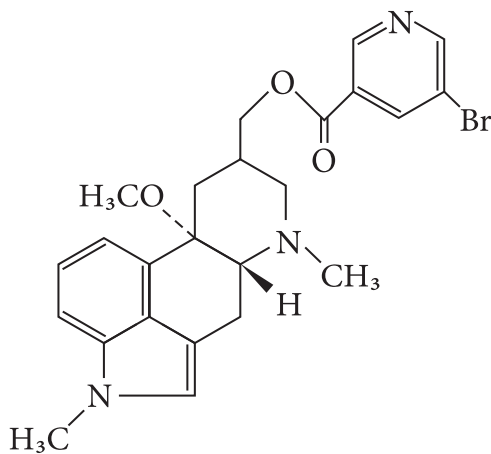
3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

Механізм дії. Активізуються енергетичні процеси мозку, покращується утилізація останнім глюкози, підвищується дихальна активність тканин, покращується кровопостачання. Препарат покращує динаміку нервових процесів у головному мозку, мислення, пам'ять, увагу, сприяє відновленню рухів та мовлення після порушення мозкового кровообігу, проявляє м'яку психостимулюючу дію.

Застосування. Нейротропний засіб. Застосовують при ослабленні пам'яті, атеросклерозі мозкових судин, порушенні мозкового кровообігу.

Ніцерголін (Nicergolinum)



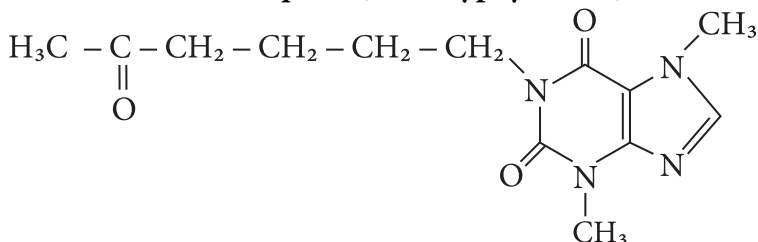
1,6-диметил-8b-(5-бромонікотиноїл-оксиметил)-
10a-метоксіерголін

Механізм дії. Проявляє численні нейрофармакологічні ефекти: він не тільки підвищує надходження та споживання глюкози в мозку, підсилює біосинтез білка та нуклеїнових кислот, але також впливає на різні нейротрансмітерні системи.

Застосування. Гостра і хронічна судинна або метаболічна церебральна недостатність (церебральний атеросклероз, цере-

бральний тромбоз і емболія, транзиторна церебральна ішемія); гостра або хронічна периферична судинна недостатність (облітеруючі захворювання судин кінцівок, синдром Рейно, інші синдроми, що характеризуються порушенням периферичного кровообігу); головний біль, пов'язаний із порушенням мозкового кровообігу.

Пентоксифілін (Pentoxifyllinum)



3,7-дигідро-3,7-диметил-1-(5'-оксогексил)-1H-пурин-2,6-діон
або 3,7-диметил-1-(5'-оксогексил)ксантин

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок, розчинний у воді, легкорозчинний у дихлорметані, малорозчинний в етанолі, важкорозчинний в ефірі; $T_{\text{пл}} = 103\text{--}107\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Ідентифікація. За $T_{\text{пл}}$; за ГЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; реакцією на ксантини.

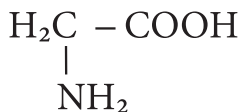
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі (оцтова кислота й оцтовий ангідрид), пряме титрування, $s = 1$. Точку еквівалентності визначають потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові за рахунок розширення кровеносних судин, зменшення агрегації тромбоцитів, підвищення еластичності еритроцитів та зниження в'язкості крові; покращує забезпечення тканин киснем.

Зберігання. У герметично закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

Застосування. Порушення периферичного (хвороба Рейно, ендартеріт) і мозкового (атеросклероз) кровообігу; ішемічне порушення після перенесеного інфаркту, діабетична ангіопатія, судинна патологія очей, функціональне порушення слуху.

Гліцин (Glycinum)



2-аміноетанова кислота

Властивості. Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді, малорозчинний в 96% етанолі, практично нерозчинний в ефірі. $T_{\text{пл}} = 232\text{--}236\text{ }^\circ\text{C}$, із розкладанням.

Ідентифікація. За ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ (система розчинників: концентрований розчин аміаку — пропанол (30:70), проявник — суміш розчин нінгідрину — розведена оцтова кислота — бутанол (1:5:95); проводять реакцію окиснювального декарбокислювання препарату дією натрію гіпохлориту концентрованого при кип'ятінні з додаванням кислоти хлористоводневої та резорцину в лужному середовищі (розчин забарвлюється у фіолетовий колір із зеленувато-жовтою флуоресценцією, через кілька хвилин забарвлення розчину переходить у помаранчеве, потім у жовте, а інтенсивна флуоресценція залишається), із розчином купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду – темно-синій колір.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі (суміш кислота мурашина безводна — кислота оцтова льодяна (1:10)), пряме титрування 0,1 М розчином кислоти хлорної, потенціометрично.

Фармакологічні ефекти. Покращує метаболічні процеси в тканинах мозку; виявляє седативну, снодійну, психостимулюючу, ноотропну й анксиолітичну дію; зменшує тягу до алкоголю і прояви абстинентного синдрому.

Зберігання. У щільно закупореній тарі.

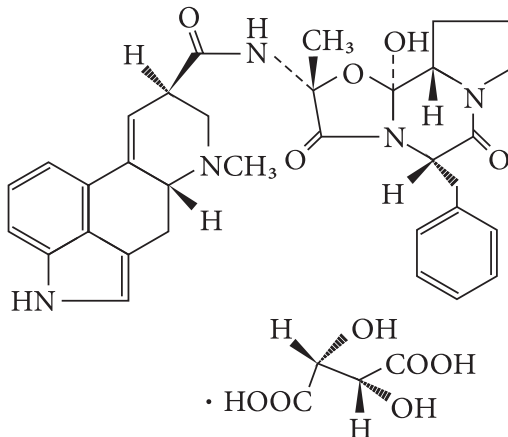
Застосування. У період ремісії при депресивних станах, підвищеній дратівливості, порушеннях сну, погіршеннях пам'яті, розумовій відсталості у дітей, старечому слабоумстві. Додатково — при хронічному алкоголізмі, гострому періоді абстиненції, вегетосудинній дистонії з астеничним синдромом, дистрофії м'язів.

Засоби проти мігрені

Мігрень (франц. *migraine*) син. гемікранія (грец. *hemi* — половина та *kranion* — череп) — фізіологічний розлад, що характеризується нападами головного болю, частіше в одній половині голови. Біль при мігрені має пульсуючий характер і нерідко супроводжується нудотою, блюванням, непереносимістю яскравого світла, голосних звуків (фото- та фонофобія), а також сонливістю та млявістю після нападу.

Основними принципами лікування мігрені є оздоровлення способу життя хворих з метою виключення причин, що провокують напади мігрені, а також медикаментозна терапія. Фармакотерапія спрямована на купірування нападу головного болю та його профілактику. При нападі призначають ерготамін, кофеїн або їх комбінований препарат — кофетамін, анальгетики-антипіретики. Значну протимігренозну дію виявляють агоністи серотоніну — суматриптан та золмітриптан. У міжнападний період застосовують блокатори β -адренорецепторів та блокатори іонів кальцію.

Ерготаміну тартрат (Ergotamini tartras)



ди[(6aR,9R)-N-[(2R,5S,10aS,10bS)-5-бензил-10b-гідрокси-2-метил-3,6-діоксо-октагідро-8H-оксазоло[3,2- α]піроло[2,1-с]піразин-2-іл]-7-метил-4,6,6a,7,8,9-гексагідроіндоло[4,3-f,g]хінолін-9-карбоксаміду] (+) тартрат.

Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, гігроскопічний, малорозчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі. Водні розчини поступово каламутніють завдяки гідролізу, цього можливо уникнути додаванням кислоти винної. Питоме оптичне обертання від -154° до -165° (після видалення кислоти винної).

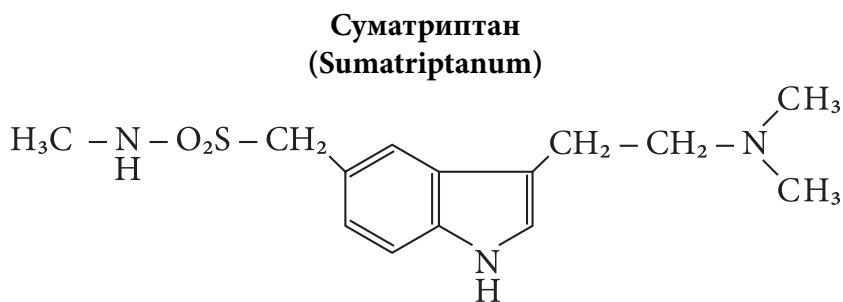
Ідентифікація. За ІЧ- та УФ-спектрами поглинання; методом ТШХ; за реакцією з сумішшю кислоти оцтової безводної, розчину заліза (III) хлориду та кислоти фосфорної (синє або фіолетове забарвлення); за реакцією на тартрати після попереднього видалення основи ерготаміну.

Кількісне визначення. Методом неводної ацидиметрії з потенціометричним фіксуванням точки еквівалентності.

Фармакологічні ефекти. Алкалоїд *Secale cornutum*. Викликає вазоконстрикцію мозкових та периферичних кровоносних судин, внаслідок чого зменшується набряк головного мозку.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, у захищеному від світла місці при температурі $2-8^\circ\text{C}$.

Застосування. Купірування нападів мігрені та мігреноподібного головного болю. Не застосовується в період вагітності, при стенокардії, порушеннях функції печінки і нирок, а також у пацієнтів віком молодше 15 років.



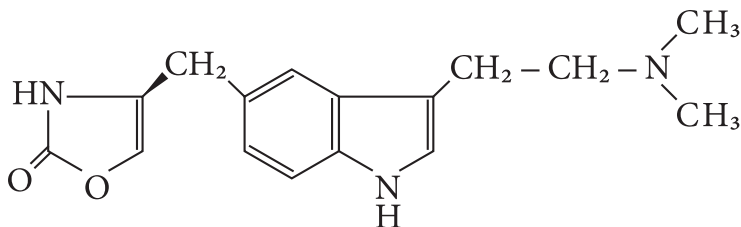
3-(2'-(диметиламіно)етил)-N-метил-1H-індол-5-метансульфонамід

Властивості. Білий або не зовсім білий порошок, легкорозчинний у воді та фізіологічному розчині.

Механізм дії. Чинить селективну вазоконстрикторну дію на судини у системі сонних артерій, але не впливає на мозковий кровообіг. Система сонних артерій постачає кров до екстра- та інтракраніальних тканин, наприклад, у мозкові оболонки.

Застосування. Купірування гострих нападів мігрені, з аурою або без неї.

Золмітриптан (Zolmitriptanum)



(S)-4-((3'-(2''-(диметиламіно)етил)-1H-індол-5-іл)метил)-2-оксазолідинон

Механізм дії. Блокує рефлекторне збудження і вивільнення вазоактивного інтестинального пептиду, призупиняє розвиток нападу мігрені без прямої аналгетичної дії. Поряд із купіруванням мігренового нападу послаблює нудоту, блювання (особливо при лівобічних атаках), фото- і фонофобію.

Застосування. Лікування нападів мігрені, що супроводжуються аурою або без аури. Не призначають для профілактики мігрені.

3. Метилксантини та симпатоміметики центральної дії.

Метилксантини

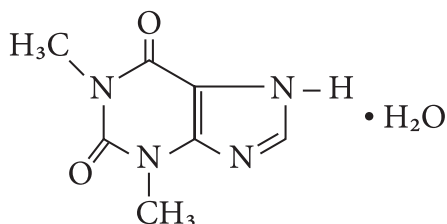
Метилксантини - група органічних сполук, метильні похідні ксантину (3,7-дигідропурин-2,6-діону), алкалоїди. До них відносяться зокрема кофеїн (1,3,7-триметилксантин), параксантин (1,7-диметилксантин), теofilін (1,3-диметилксантин),

теобромін (3,7-диметилксантин).

Пуринові алкалоїди є похідними ксантину – 2,6-дигідрокси-пурину, який може існувати у вигляді лактамної чи лактимної форм.

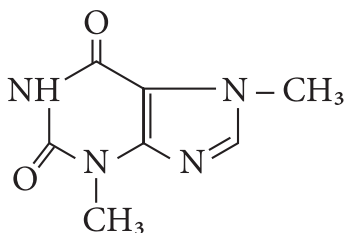
У медичній практиці застосовують кофеїн (див. с. 161), теофілін і теобромін, а також подвійні солі – кофеїн-бензоат натрію та еуфілін, які відрізняються кращою розчинністю у воді, ніж відповідні алкалоїди.

Теофілін (Theophyllinum)



1,3-Диметилксантин

Теобромін (Theobrominum)



3,7-Диметилксантин

Природні джерела цих алкалоїдів – листя чаю, боби какао, зерна кави. Зараз їх добувають синтетичним шляхом із сечової кислоти.

Властивості.

Теофілін – білий кристалічний порошок. Малорозчинний у воді, етанолі і хлороформі, легкорозчинний у гарячій воді, розчинний у розведених кислотах і лугах.

Теобромін – білий кристалічний порошок, гіркий на смак.

Дуже мало розчинний у воді, етанолі, ефірі та хлороформі, малорозчинний у гарячій воді, легкокорозинний у розведених кислотах і лугах.

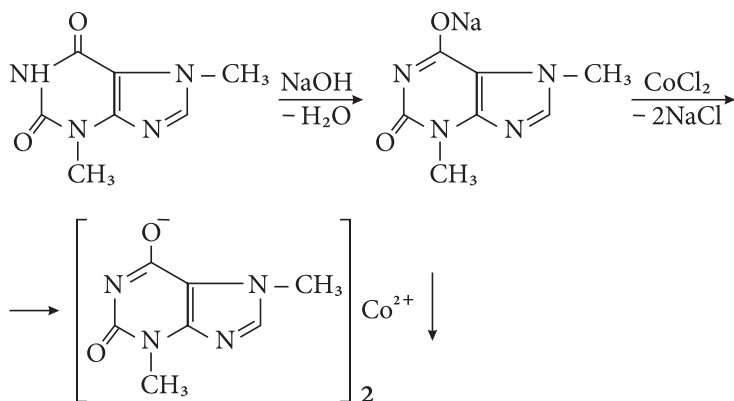
Теобромін і теофілін – амфотерні сполуки з переважанням кислотних властивостей (за рахунок рухомого атома гідрогену при нітрогені в положенні 1 або 7).

Ідентифікація: Групова фармакопейна реакція – реакція на ксантини (мурексидна проба або реакція на алкалоїди пуринового ряду). Субстанцію у фарфоровій чашці обробляють окисником (H_2O_2 , Br_2 , конц. HNO_3 або ін.) і випарюють на водяному нагрівнику досуха. При змочуванні залишка 1–2 краплями розчину амоніаку з’являється пурпурово-червоне забарвлення (див. кофеїн).

Специфічні методи ідентифікації.

Теобромін:

1. Реакція його натрієвої солі, отриманої при взаємодії натрію гідроксиду з надлишком теоброміну (використовують фільтрат), з розчином кобальту (II) хлориду – з’являється інтенсивне фіолетове забарвлення, яке швидко зникає, і утворюється осад сірчаво-блакитного кольору:



2. Реакція натрієвої солі теоброміну з розчином аргентуму нітрату – утворюється густа желатиноподібна маса (аргентумова сіль), яка розріджується при нагріванні до 80°C і знову застигає при охолодженні.

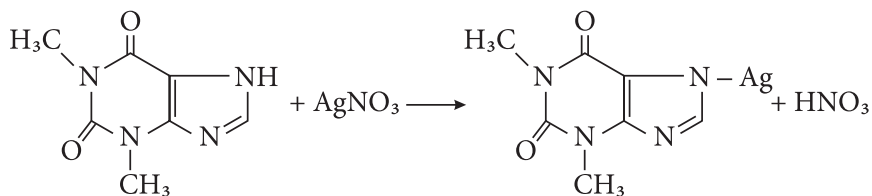
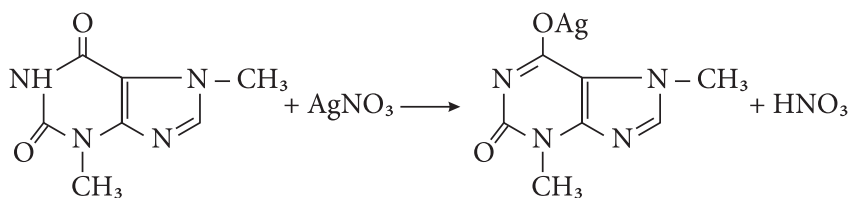
Теofilін:

1. Реакція натрієвої солі теofilіну з розчином кобальту (II) хлориду – утворюється білий з рожевим відтінком осад кобальтової солі.

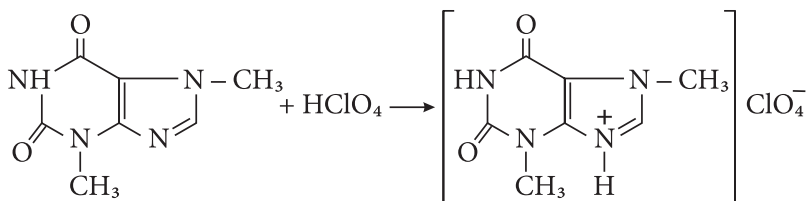
2. З лужним розчином натрію нітропрусиду утворюється зелене забарвлення, яке зникає при додаванні надлишку кислоти.

Кількісне визначення. Теобромін і теofilін визначають:

1) методом алкаліметрії за замісником (непряма алкаліметрія), який ґрунтується на утворенні солей аргентуму із виділенням еквівалентних кількостей кислоти нітратної, яку відтитрують розчином натрію гідроксиду, індикатор – феноловий червоний, $s = 1$:



2) методом ацидиметрії в неводному середовищі:

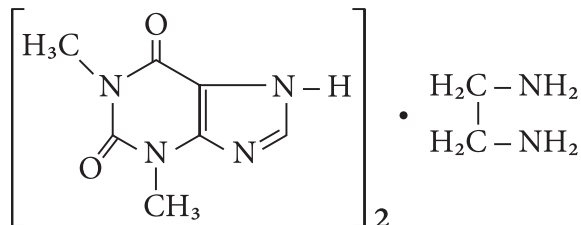


Зберігання. Лікарські засоби пуринових алкалоїдів зберіга-

ють у закупореній тарі. Теофілін оберігають від дії світла.

Застосування. Теообромін і теофілін – спазмолітичні (судино-, бронхорозширювальні) та діуретичні засоби.

Еуфілін (Euphyllinum) Aminophylline*



Теофілін з 1,2-етилендіаміном

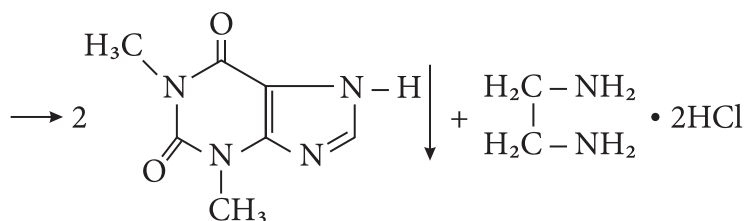
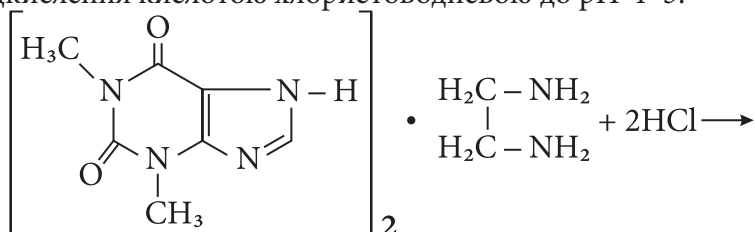
Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким аміачним запахом. На повітрі поглинає вуглекислоту, при цьому зменшується його розчинність. Розчинний у воді; водні розчини мають лужну реакцію.

Ідентифікація.

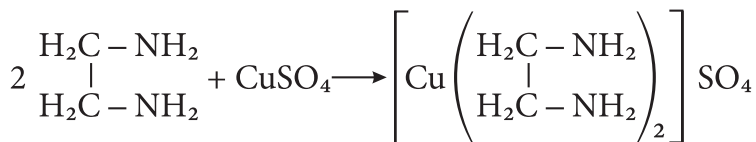
1. Теофілін ідентифікують:

а) мурексидною пробою;

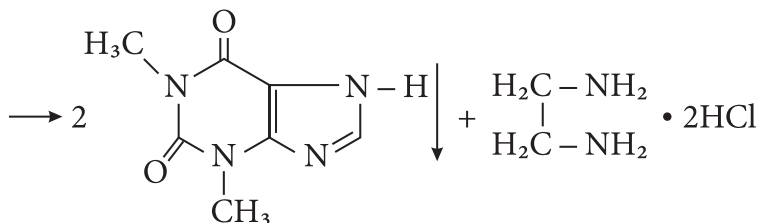
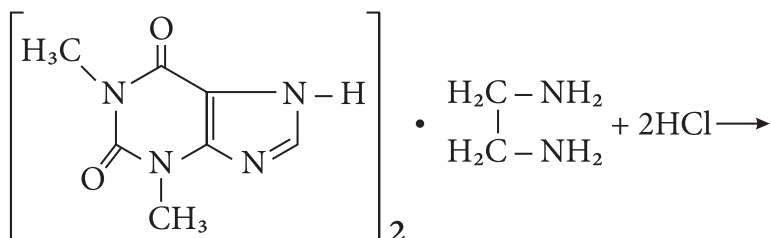
б) за температурою плавлення теофіліну (269–274 °С) після підкислення кислотою хлористоводневою до рН 4–5:



Етилендіамін з розчином купруму (II) сульфату утворює яскраво-фіолетове забарвлення:

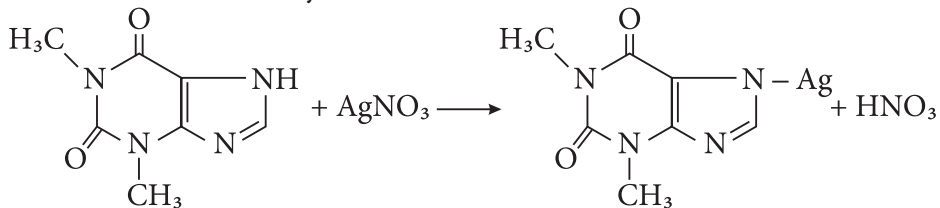


Кількісне визначення. 1. Етилендіамін визначають ацидиметрично, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1/2$:



Етилендіаміну в еуфіліні має бути 14–18 % або в еуфіліні для ін'єкцій – 18–22 %.

1. Теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником після висушування наважки в сушильній шафі при 125–130 °С до зникнення запаху амінів, $s = 1$:



Вміст безводного теофіліну в еуфіліні має бути 80,0–85,0 %, в еуфіліні для ін'єкцій – 75–82 %.

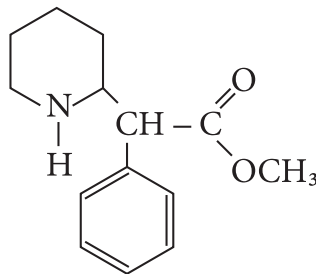
У лікарських формах еуфілін найчастіше визначають за етилендіаміном з урахуванням його нормативного відсоткового вмісту в речовині.

Зберігання. Враховуючи здатність поглинати вуглекислий газ, зберігають у закупореній заповненій доверху тарі, оберігаючи від дії світла і вологи.

Застосування. Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб. Вживають перорально, внутрішньом'язово (12 і 24 %-ні розчини) і внутрішньовенно (2,4 %-ний розчин). Близькі до теофіліну за дією і структурою синтетичні речовини – дипрофілін і ксантинолу нікотинат.

Симпатоміметики – лікарські засоби, що імітують дію адреналіну або норадреналіну, викликаючи ефекти активації симпатичної автономної нервової системи або її частин.

Метилфенідат (Methylphenidatum)



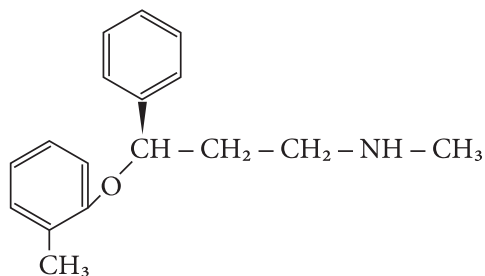
метил (α-феніл-α-піперидин-2-іл)ацетату гідрохлорид

Механізм дії. М'який стимулятор центральної нервової системи (ЦНС). Механізм його терапевтичної дії при лікуванні синдрому дефіциту уваги з проявами гіперактивності (СДУГ) до кінця не відомий. Вважається, що метилфенідат блокує зворотне захоплення норадреналіну та допаміну в пресинаптичній ділянці нейрона та збільшує вивільнення цих моноамінів до екстранейронального середовища. Метилфенідат є рацемічною

сумішшю D- та L-стереоізомерів. D-ізомер має більшу фармацевтичну активність, ніж L-ізомер.

Застосування. Синдром дефіциту уваги з проявами гіперактивності (СДУГ). Основний лікарський засіб для лікування дітей, віком від 6 років, та підлітків згідно з комплексними лікувальними програмами, що включають інші оздоровчі заходи (психологічні, освітні, соціальні).

Атомоксетин (Atomoxetine)

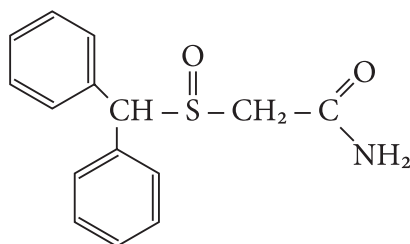


(3R)-N-метил-3-(o-метилфенокси)-3-фенілпропан-1-амін

Механізм дії. Атомоксетин — лікарський засіб, який є похідним фенілпропанаміну. Механізм дії препарату точно не встановлений, ймовірно, є інгібування пресинаптичного переносника норадреналіну, без помітного прямого впливу на переносники серотоніну і дофаміну.

Застосування. Для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) у дітей віком від 6 років, підлітків та дорослих у рамках комплексної програми лікування.

Армодафініл (Armodafinilum)



(-)-2-[(R)-(дифенілметил)сульфініл]ацетамід

Механізм дії. Найімовірнішим механізмом дії армодафінілу є посилення викиду нейромедіаторів, зокрема норадреналіну, орексину та дофаміну, із синаптичних щілин, а також підвищення рівня гістаміну, та пригнічення секреції ГАМК. Препарат також є непрямим агоністом дофамінових рецепторів, та пригнічує зворотнє захоплення дофаміну. Внаслідок застосування препарату посилюється активність, тривалий час підтримується бадьорість, покращується настрій, концентрація уваги, пам'ять та когнітивні функції мозку.

Застосування. Для підтримання стану бадьорості у пацієнтів з надмірною сонливістю при синдромі обструктивного апное сну/гіпопное сну (як доповнення до терапії методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP-терапії)); для лікування надмірної сонливості, пов'язаної з помірним та тяжким хронічним порушенням сну (внаслідок розладу циклу «сон – бадьорість») при позмінній роботі, коли нефармакологічні втручання є неуспішними або недоцільними; для підтримання стану бадьорості у пацієнтів з надмірною денною сонливістю, пов'язаною з нарколепсією.

Рекомендована література

1. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. – Т.1. – 1128 с.; – Т.2. – 724 с.; – Т.3. – 732 с.

2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко, І.В. та ін.: за ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 456 с.

3. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. – 552с.

4. Цуркан О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб. / О.О. Цуркан, І.В. Ніженковська, О.О. Глушаченко. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 152 с.

5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг ред. В.А. Георгіянц. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

Допоміжна література

1. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие / [Безуглый П. А., Болотов В. В., Гриценко И. С. и др.]; под ред. В. П. Черныха – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 1244 с.

2. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова Книга, 2003. – 464 с.

3. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — Київ: МОРІОН, 2005. — 848 с.

4. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В. П. Черних; Нац. фармац. ун-т України. — Київ: МОРІОН, 2005. — 848 с.

5. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 615 с.
6. Фармацевтическая химия: за ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 635 с.
7. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. - 740 с.
8. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В. В. Медицинская химия // Фолио. – 2005.- 464 с.
9. Граник В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
10. Різак Г.В. Фармацевтичний аналіз лікарських речовин неорганічної природи: практикум з фармацевтичної хімії для студентів медичного факультету спеціальності «фармація». – Київ: Наукова думка, 2016 р. - 24 с.
11. Збірник задач з фармацевтичної хімії: навч.- метод. посіб. для студентів спец. «Фармація» мед. ф-ту/ Г.В. Різак. – Ужгород: В-. ФОП Сабов А.С. 20222 -168 с.
12. Логинова Н.В., Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию [Электронный ресурс] - Электрон. текст. дан. (968 Кб). - Мн.: “Электронная книга БГУ”, 2004. — Режим доступа: <http://anubis.bsu.by/publications/elresources/Chemistry/Loginova.p>

Різак Г. В.

**КУРС ЛЕКЦІЙ З
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

КНИГА 1

**ДЛЯ СТУДЕНТІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»
МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ**



Формат 60x84/16. Папір офс.
Гарнітура Minion Pro. Друк циф.
Ум. друк. арк. 11,27. Обл.-вид. арк. 4,75.
Тираж 300 прим. Замовлення № 26.

Видавництво «ФОП Сабов А.М.».
м. Ужгород, вул. Університетська, 21/220.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4855 від 25.02.2015р.
Друк: ФОП Сабов А.М., тел.: 050-43-22-437