Курсова робота

Застосування лікарської субстанції "Парацетамол"

Зміст

Вступ

. Лікарські речовини - похідні ароматичних амінів

. Властивості парацетамолу

. Добування парацетамолу

. Методи ідентифікації

. Випробування на чистоту

. Методи кількісного визначення

. Застосування і зберігання

Висновки

Список використаної літератури

Вступ

Парацетамол (у деяких країнах має генеричну назву ацетамінофен) - активний метаболіт фенацетину. Менш токсичний порівняно з фенацетином. Забезпечує переважно центральну анальгезивну і жарознижуючу дію, характеризується дуже слабкою периферійною протизапальною активністю. Парацетамол вважається одним з найбільш безпечних НПЗП. Саме тому знайшов широке застосування у населення. Парацетамол випускають дуже багато фірм під різними торгівельними назвами. [1]

До якості лікарських засобів висуваються особливі вимоги, оскільки вони покликані гарантувати ефективність та безпеку препарату, отже, й здоров’я кожного окремого пацієнта та суспільства в цілому.

Одним з критеріїв безпечності лікарського засобу є відсутність побічних дій при його використанні.

Ефективність препарату характеризується рівнем лікувального ефекта, який досягається при використанні мінімальної дози. Таким чином, чим менша терапевтична доза і нижче токсичність лікарського засобу, тим він більш ефективний.[3]

Важливою складовою забезпечення якості лікарських засобів є фармацевтичний аналіз - сукупність методів, які дозволяють оцінити параметри якості біологічно активних речовин на всіх етапах існування ліків - від розробки до реалізації.[2]

Метою даної курсової роботи є аналіз парацетамолу, встановлення за допомогою відповідних реакцій його якісного та кількісного складу, проведення випробування на чистоту.

. Лікарські речовини - похідні ароматичних амінів



Ця група речовин має в своїй структурі молекулу ацетаніліда:



парацетамол лікарський ідентифікація

Пара-амінофенол є продуктом окислення аніліна. Відомо, що анілін дуже токсична метгемоглобіноутворююча речовина. Разом з цим він володіє здатністю знижувати температуру тіла. В якості жарознижуючого засобу багато років застосовувався антифебрин (ацетанілід). З’ясовано, що анілін, який утворився в результаті гідроліза ацетаніліда, окислюється в організмі до n-амінофенола. Таке окиснення можна розглядати як захисну реакцію, оскільки n-амінофенол менш токсичний і порівняно легко виводиться з організму. У результаті вивчення фармакологічної дії похідних n-амінофенолу було синтезовано малотоксичні лікарські засоби парацетамол і фенацетин. Створення нових лікарських засобів на основі дослідження продуктів перетворення аніліну в організмі відоме під назвою «принцип фенацетину». [2]

2. Властивості

Парацетамол (Paracetamolum) (ДФУ)



Опис

Кристалічний порошок білого кольору.

Розчинність

Субстанція помірно розчинна у воді P; легко розчинна у спирті Р; дуже легко розчинна в ефірі Р та метиленхлориді Р. [4]

. Добування

Синтез парацетамолу здійснюють шляхом ацетилуванням n-амінофенола. (схема 3.1)

Схема 3.1

амінофенол парацетамол [3]

Амінофенол отримують електролітичним відновленням нітробензола або із n-нітрохлорбензола(схема3.2):

Схема 3.2

нітрохлорбензол n-нітрофенолят Na n-амінофенолят Na n-амінофенол

В процесі синтеза n-амінофенола n-нітрохлорбензол частково гідрується і ацетилюється, утворюючи дуже токсичну речовину - n-хлорацетанілід (схема 3.3):

Схема 3.3

нітрохлорбензол n-амінобензол n-хлорацетанілід

Також відомий спосіб синтеза парацетамола з фенола. Фенол нітрозують натрію нітритом у кислому середовищі. Утворений n-нітрозофенол відновлюють гідроген сульфідом в амоніачному середовищі до n-амінофенолу, який ацетилують (схема 3.4):

Схема 3.4



[2]

4. Методи ідентифікації парацетамолу

А. Субстанцію ідентифікують по фізичним константам:

Температуру кипіння визначають за допомогою установки для виміру температури топлення: Ттопл (парацетамолу) = 168.0-172.0 °С

Б. 0.1 г субстанції розчиняють в метанолі Р і доводять об’єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. До 1.0 мл одержаного розчину додають 0.5 мл розчину 10.3 г/л кислоти хлористоводневої Р і доводять метанолом Р до об’єму 100.0 мл. Одержаний розчин захищають від яскравого світла і відразу вимірюють оптичну густину у максимумі за довжини хвилі 249 нм. Питомий показник поглинання в максимумі повинен бути від 860 до 980.

В. Інфрачервоний спектр поглинання субстанції, одержаний у дисках, має відповідати спектру ФСЗ парацетамолу.

Г. До 0.1 г випробуваної субстанції додають 1 мл кислоти хлористоводневої Р, нагрівають до кипіння протягом 3 хв, додають 1 мл води Р і охолоджують у льодяній бані; не має утворюватися осад. До одержаного розчину додають 0.05 мл розчину 4.9 г/л калію дихромату Р; з’являється фіолетове забарвлення, що не переходить в червоне (схема 4.1):

Схема 4.1



Д. Субстанція дає позитивну реакцію на ацетати.

До 0.1 г випробуваної субстанції додають 1 мл кислоти хлоридної Р, нагрівають до кипіння і кип’ятять протягом 3 хвилин, потім додають 10 мл води Р і охолоджують - не повинно утворюватись осаду. Після цього до 3 мл утвореного розчину послідовно додають 0.3 мл розчину лантан (ІІІ) нітрату Р, 0.1 мл 0.05 М розчину йоду і 0.1 мл розчину амоніаку розведеного Р2. Суміш обережно нагрівають до кипіння - протягом двохвилинного нагрівання утворюється синій осад або появляється синє забарвлення(схема 4.2).

Схема 4.2





Колір кінцевого продукту зумовлений адсорбцією молекулярного йоду на основному ацетаті лантану:



Е. Субстанція утворює забарвлені комплексні сполуки із катіонами Феруму (ІІІ) (ГФ ХІ) (схема 4.3):

Схема 4.3





До 0.1 г випробуваної субстанції додають 1 мл кислоти хлоридної Р, нагрівають до кипіння і кип’ятять протягом 3 хвилин, потім додають 10 мл води Р і охолоджують - не повинно утворюватись осаду. До 2-3 мл розчину додають 1 краплю 0.5% розчину ферум (ІІІ) хлориду - утворюється фіалкове забарвлення, яке зникає (блідніє) з часом чи при додаванні 5 мл 2-пропанолу Р. [5]

Є. Наявність у молекулі фенольного гідроксилу зумовлює реакцію парацетамолу із солями діафонію - утворюється азобарвник червоного кольору(схема 4.4):

Схема 4.4



Ж. Після кислотного гідролізу, під час якого утворюється первинна ароматична аміногрупа, лікарська речовина дає реакцію діазотування з наступним азосполученням (схема 4.5):

Схема 4.5

[2]

5. Випробування на чистоту

Розчин S: 3.3 г випробуваної субстанції розчиняють в 80 мл киплячої води Р, охолоджують і доводять об’єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл

Кольоровість розчину. Розчину S не повинен бути забарвлений (ДФУ, 2.2.2, метод ІІ).

Прозорість. Розчин S повинен бути повністю прозорим (ДФУ, 2.2.1)

Кислотність або лужність середовища. Розчин S розбавляють рівним об’ємом води, вільної від вуглекислого газу, Р - для утвореного розчину pH~3.8…4.8 (за індикаторним папірцем) (ДФУ)

Сульфати (ГФ ХІ): не більше 0.045або 450 ppm.

мл Розчину S доводять водою Р до об’єму 15 мл. Отриманий розчин повинен витримувати випробування на сульфати:

2+ + SO42- = BaSO4

До приготованого розчину додають 1 мл розчину 250 г/мл барій хлориду Р та 0.5 мл кислоти оцтової Р. Стушують і через 5 хв не повинно спостерігатись опалесценції (чи білого осаду) випробуваного розчину.

Важкі метали (ДФУ):не більше 20 ppm.

.0 г випробуваної субстанції розчиняють в суміші 15 об’ємів води Р та 85 об’ємів ацетону Р; об’єм отриманого розчину доводять до 20 мл тією ж самою сумішшю розчинників - 12 мл отриманого розчину повинні витримувати випробування на важкі метали (схема 5.1).

Схема 5.1





До 12 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 2 мл ацетатного буферного розчину pH 3.5 Р і перемішують. Одержану суміш додають до 1.2 мл реактиву тіоацетаміду Р і негайно перемішують. Через 2 хвилини коричневе забарвлення випробуваного розчину має бути інтенсивніше за забарвлення еталону (1 ррm Pb).

Втрата маси при висушуванні. Не більше 0.5%. 1.000 г субстанції сушать при температурі від 100 °С до 105 °С. [5]

6. Методи кількісного визначення

1) Цериметрія, пряме титрування, s=1/2 (ДФУ)(схема 6.1):

Схема 6.1







Наважку випробуваної субстанції близько 0.3 г (точна наважка!) розчиняють в кругло донній колбі в суміші 10 мл води Р і 30 мл кислоти сульфатної розведеної Р. Отриманий розчин кип’ятять зі зворотнім холодильником протягом однієї години, потім охолоджують, переносять в мірну колбу і доводять водою Р до 100 мл. До 20.0 мл отриманого розчину (точна аліквота) добавляють 40 мл води Р, 40 г льоду, 15 мл кислоти хлоридної розведеної Р і 0.1 мл фероїну Р.Титрують 0.1 М розчином церій (ІV) сульфату до появи зеленкувато-жовтого забарвлення.

Паралельно проводять контрольний дослід.

Згідно вимог ДФУ лікарська субстанція має містити не менше 99.0% і не більше 101.0% парацетамолу.

2) Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, пряме титрування, індикатор - йодкрохмальний папір, s=1 (схема 6.2):

Схема 6.2



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

KIO3 + 5NaNO2 + 2HCl I2 + 5NaNO3 + 2KCl + H2O

3) Алкаліметрія, пряме титрування після кислотного гідролізу, індикатор - фенолфталеїн, s=1. Паралельно проводять контрольний дослід (схема 6.3):

Схема 6.3

3COOH + NaOH CH3COONa + H2O+ NaOH NaCl + H2O

[2]

7. Застосування і зберігання препарату

Фармакотерапевтична група: Аналгетики та антипіретики.

Парацетамол випускається під різними торгівельними назвами та входить до складу багатьох комбінованих препаратів: Акамол-Тева, Демінофен, Іфімол, Лекадол, Мексален, Памол, Панадол Баралгетас, Доломол, Калпол, Парацет, Пацимол, Проходол, Цефекол, Тринелл, Грипекс, Долекс, Терафлю, Комбігрип, Німесин.

Парацетамол має протизапальну, аналгезуючу, жарознижувальну дії. Механізм дії пов’язаний з пригніченням синтезу простагландинів та переважним впливом на центр терморегуляції в гіпоталамусі.

Швидко і практично повністю всмоктується в травному тракті. Максимальна концентрація в плазмі визначається через 30 - 60 хв. після прийому внутрішньо. До 80% прийнятої дози метаболізується в печінці, тільки 3% виділяється з сечею в незмінному стані.

Період напіввиведення - 2 - 4 год у здорових і 8 - 12 год у пацієнтів із захворюванням печінки.

Показання для застосування. Запальні процеси, зубний, головний біль, невралгії, міозити, артралгії та інші больові стани різної етіології, пропасниця, грип, застудні захворювання.

Спосіб застосування та дози. Призначають внутрішньо з великою кількістю рідини, через 1 - 2 год після прийому їди (прийом відразу після їди призводить до затримки розвитку дії). Разова доза для дорослих та дітей старше 12 років - по 1 - 2 таблетки. Кратність призначення - до 4 разів на добу. Максимальна добова доза - 4 г. Тривалість курсу лікування - 5 - 7 днів.

Разові дози для дітей: від 3 до 6 років - по 0,5 - 1 таблетці, від 6 до 12 років - по 1 - 2 таблетки. Кратність призначення - 4 рази на добу, інтервал між прийомами - не менше 4 год. Максимальна тривалість лікування - 3 дні.

Дітям до 3 років призначають препарат в іншій лікарській формі.

Побічна дія. Алергічні реакції (шкірне висипання, свербіж, кропив’янка, набряк Квінке), нудота, епігастральний біль; анемія, тромбоцитопенія.

При тривалому застосуванні у великих дозах - гепатотоксична дія, гемолітична анемія, метгемоглобінемія; нефротоксичність (папілярний некроз).

Протипоказання. Гіперчутливість, порушення функцій нирок, печінки, цукровий діабет, хвороби крові. Не слід застосовувати особам похилого віку, дітям до 3 років, жінкам у періоди вагітності і лактації.

Передозування. Симптоми: у перші 24 год - блідість шкірних покривів, анорексія, нудота, блювання; через 12 - 48 год - енцефалопатія, серцеві аритмії, панкреатит, кома. Ураження печінки можливі при прийомі 10 г і більше (у дорослих).

Ризик передозування збільшується у хворих на алкогольні захворювання печінки нециротичного характеру.

Лікування. Призначення метіоніну внутрішньо вбо внутрішньовенне введення N-ацетилцистеїну.

Особливості застосування. З обережністю призначають парацетамол пацієнтам з доброякісною гіпербілірубінемією.

При тривалому застосуванні парацетамолу необхідно контролювати картину периферичної крові і функціональний стан печінки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Стимулятори мікросомального окислення у печінці (фенітоїн, барбітурати, етанол, зіксорин, рифампіцин, фенілбутазон, трициклічні антидепресанти, алкоголь) збільшують продукцію гідроксильованих активних метаболітів парацетамолу, що обумовлює можливість розвитку тяжких інтоксикацій при невеликому передозуванні. Етанол сприяє розвитку гострого панкреатиту при прийомі парацетамолу. Інгібітори мікросомального оксилення (циметидин) знижують ризик гепатотоксичної дії парацетамолу. Парацетамол знижує ефект урикозуричних препаратів.

Умови та терміни зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від дії світла місці, при температурі від + 15°С до + 25°С.]

Термін придатності - 3 роки

[6]

Висновок

Парацетамол - лікарська речовина, анальгетик і антипіретик із групи анілідів, виявляє знеболюючу і жарознижуючу дію. Є широко поширеним ненаркотичним анальгетиком, володіє досить слабкими протизапальними властивостями (тому не має зв’язаних з ними побічних дій, характерних для НПЗЗ).

Цей лікарський засіб один із найбільш поширених і найбільш популярних у всьому світі. Головний цьому доказ - його можна купити без рецепта лікаря. Це з однієї сторони свідчить про те, що цей лікарський засіб ефективний, а з іншої - безпечний.

Тисячі фармацевтичних фірм в десятках країн світу виробляють парацетамол під сотнями різноманітних назв і в самих різних формах.

Однак багаторічний досвід використання парацетамолу не є доказом його абсолютної безпечності. В останні роки появилися дані про гепототоксичну дію парацетамолу при його невеликому передозуванні, при назначені парацетамола у високих терапевтичних дозах і одночасному прийомі алкоголя чи індукторів мікросомальної ферментної системи печінки Р-450 (антигістамінні препарати, глюкокортикоїди, фенобарбітал, етакринова кислота).

Одномоментний прийом парацетамола в дозі більше 10 г у дорослих або більше 140мг/кг у дітей призводить до отруєння, яке супроводжується важким ураженням печінки.

Причина - виснаження запасів глутатіона і накопичення побічних продуктів метаболізма парацетамола, які володіють гепатотоксичною дією.

Отже, парацетамол, як і будь-який лікарський засіб слід використовувати з обережністю, і коли на це є причина. Бездумне його використання призводить до численних побічних ефектів, небажаних наслідків, і в окремих випадках до летального кінця.

Список використаної літератури

[1]. О.Я. Бабак, О.М. Біловол, І.С. Чекман. Клінічна фармакологія. - Друге видання, перероблене та доповнене - Київ: Медицина, 2010. - 776 с.

[2]. П. О. Безуглий. Фармацевтична хімія. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. - 560 с.

[3]. Глущенко Н. Н., Плетенева Т. В., Попков В. А. Фармацевтическая химия - М.: Издательский центр «Академия», 2010. - 384с.

[4]. Державна Фармакопея України. - Перше видання.Доповнення 1. - Харків: РІРЕГ, 2004, 494 с.

[5]. М.В. Сливка, М. Ю Онисько., М. В Сливка., А. О Кривов’яз., Р. М.,Усенко Р. С Шкумбатюк., В. Г Лендєл. Навчально-методичний посібник з фармацевтичної хімії - Ужгород:Патент, 2011. 336 с.

[6]. Державний Фармакологічний Центр МОЗ України - Довідник лікарських засобів України 2009.