

Лекция № 11

Контроль качества лекарственных средств, производных аминокислот ароматического ряда

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ
Преподаватель Морозова Е.В

План:

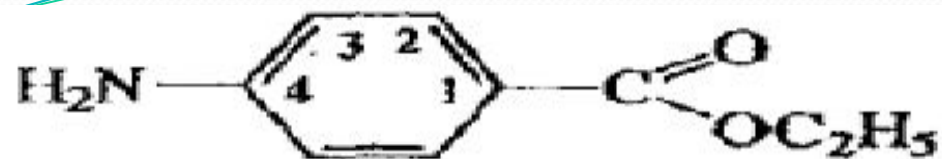
Изучение контроля качества лекарственных средств, производных аминокислот ароматического ряда:

- бензокаин (анестезин)
- прокаина гидрохлорид (новокаин)
- сульфаниламиды (стрептоцид, норсульфазол, норсульфазол натрия, сульфацил натрия)

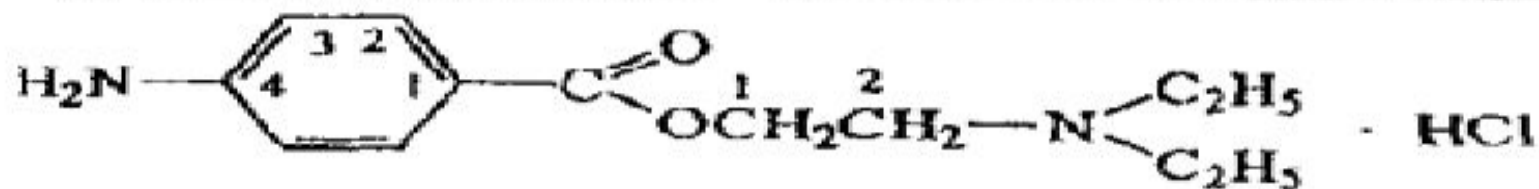
Аминобензойные кислоты - производные бензола, содержащие в качестве заместителей карбоксильную группу (COOH) и аминогруппу NH₂.

Производные п-аминобензойной кислоты (или 4-аминобензойной кислоты). п-аминобензойная кислота является составной частью витамина - фолиевой кислоты, входит в состав других соединений животного и растительного происхождения.

Является фактором роста микроорганизмов. В медицинской практике применяют сложные эфиры и амиды п-аминобензойной кислоты



Бензокаин (Анестезин)
Этиловый эфир 4-аминобензойной
кислоты



Прокаина гидрохлорид (Новокаин)
2-Диэтиламиноэтилового эфира
4-аминобензойной кислоты
гидрохлорид

Эфиры п-аминобензойной кислоты, имея близкое родство в химической структуре, дают ряд общих реакций, например, образование азокрасителя за счет свободной аминогруппы в ароматическом кольце; имея ароматическое ядро, они могут бромироваться, нитроваться, сульфироваться. Эти реакции лежат и в основе методов их количественного определения: нитритометрия, броматометрия, колориметрический метод и др.

Кроме общих реакции, каждому препарату присущи частные, специфические реакции, обусловленные характером функциональных групп в молекуле

Описание

Прокаин гидрохлорид- белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, мало растворим в хлороформе

Бензокаин (не гидрохлорид) - очень мало растворим в воде, легко растворим в этаноле, эфире, хлороформе, умеренно растворим в разведённой хлороводородной кислоте.

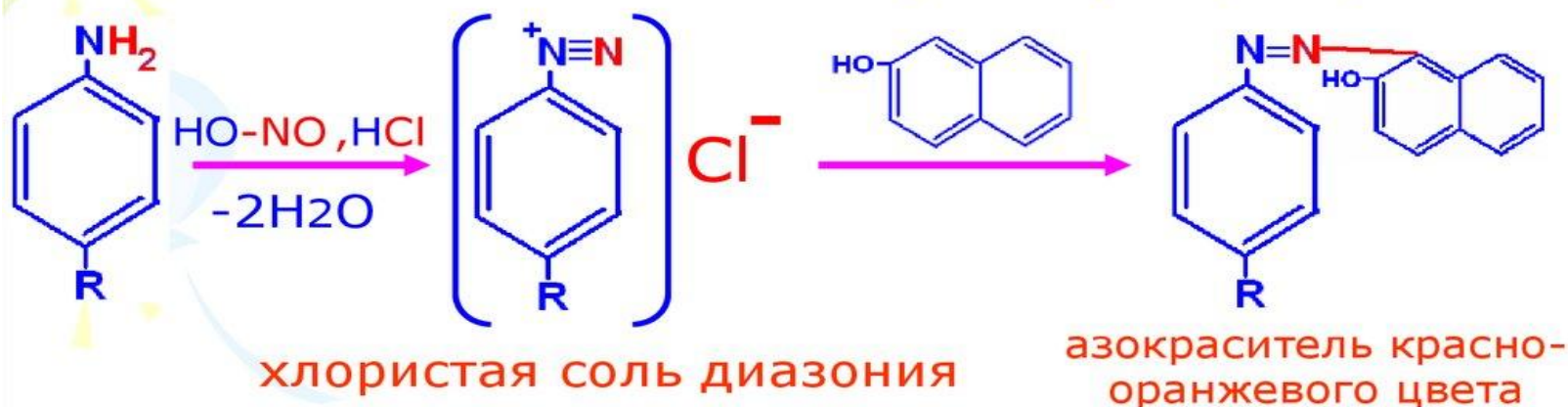


Подлинность

Общие реакции

1. Реакции на первичную ароматическую аминогруппу.

Реакция diazotирования с последующим азосочетанием с β -нафтолом



Диазотирующим реагентом является азотистая кислота



39



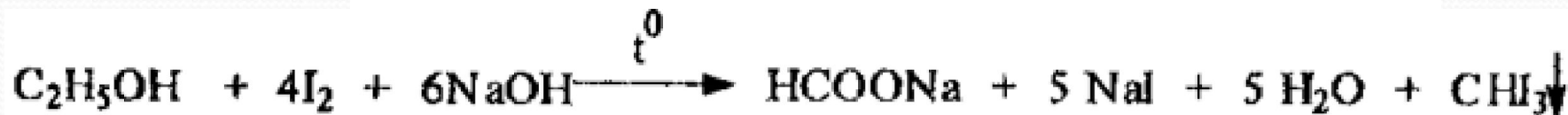
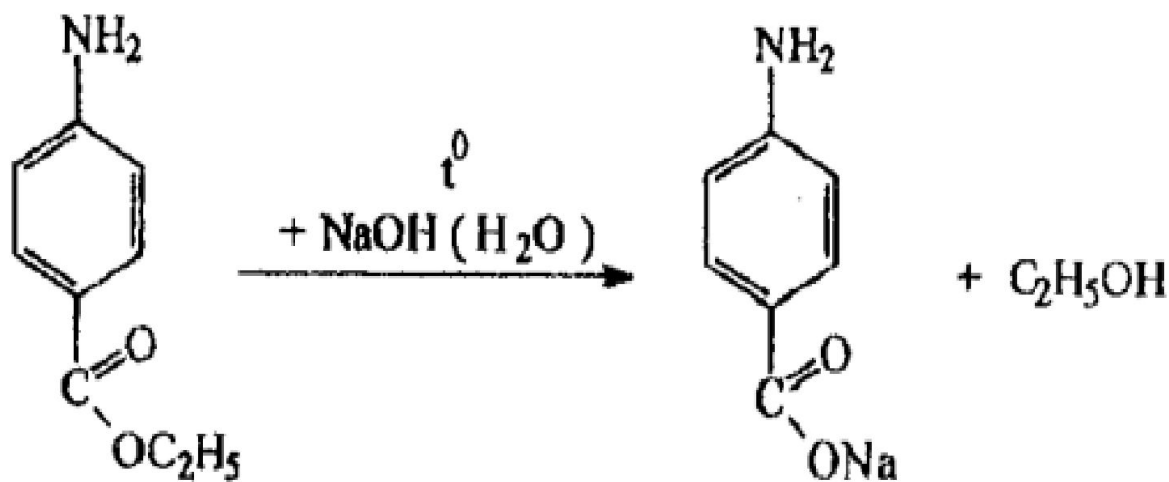
Образуется оранжево-красное окрашивание, переходящее в вишнево-красное

2. Реакция окисления Используют различные окислители в кислой среде. Можно отличить одно лекарственное вещество от другого, т.е. эта реакция является общей и специфической

Лекарственное вещество	Окислитель	Внешний эффект
Прокаина гидрохлорид	+ (KMnO ₄ +H ₂ SO ₄)	Фиолетовая окраска моментально исчезает +5ē (Mn ⁺⁷ → Mn ⁺²) фиолет. бесцветн. Другие амины тоже окисляются, но не так быстро
Бензокаин	(хлорамина+HCl р.)	Продукт окисления извлекается в эфирный слой, окрашивая его в оранжевый цвет.

3. Реакция на сложно-эфирную и амидную группу

а). Реакция гидролиза с последующим доказательством продуктов гидролиза. **Бензокаин** подвергают щелочному гидролизу, затем этанол доказывают йодоформенной пробой. Данная реакция является специфической

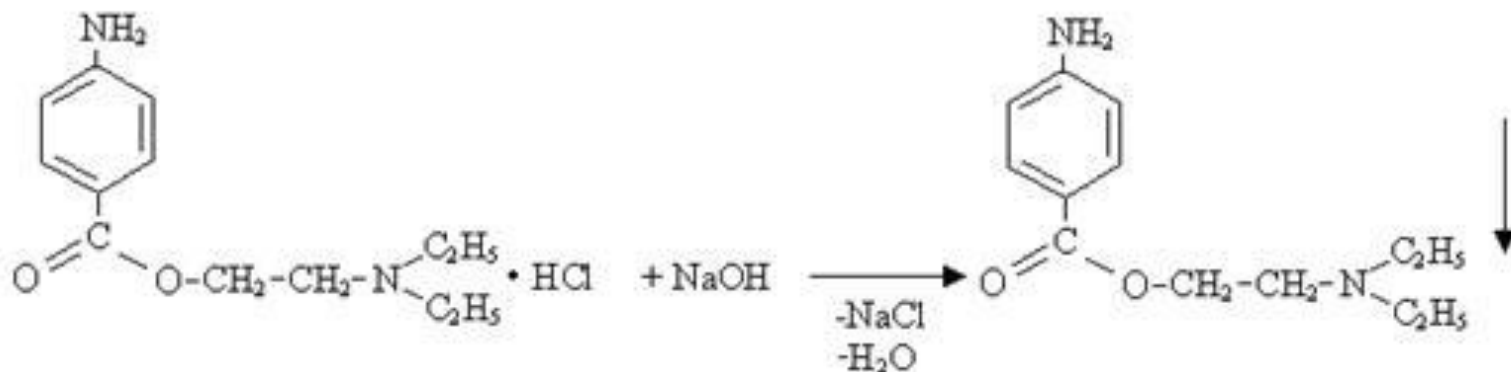


Образующийся йодоформ, обнаруживают по запаху.

Прокаин также образует продукты омыления, но йодоформенная проба в этих случаях отрицательна.

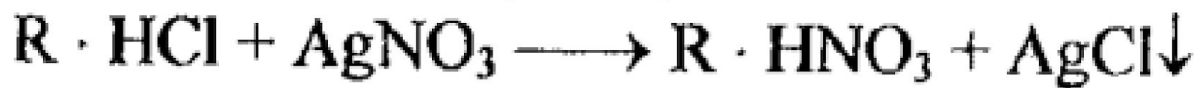
Прокаин гидрохлорид

а). Реакция вытеснения основания из растворов солей в щелочной среде:



Основания осаждаются в виде белых аморфных осадков или маслянистых капель (основание прокаина)

б). Реакция на хлорид- ион (для солей)
(HNO₃)

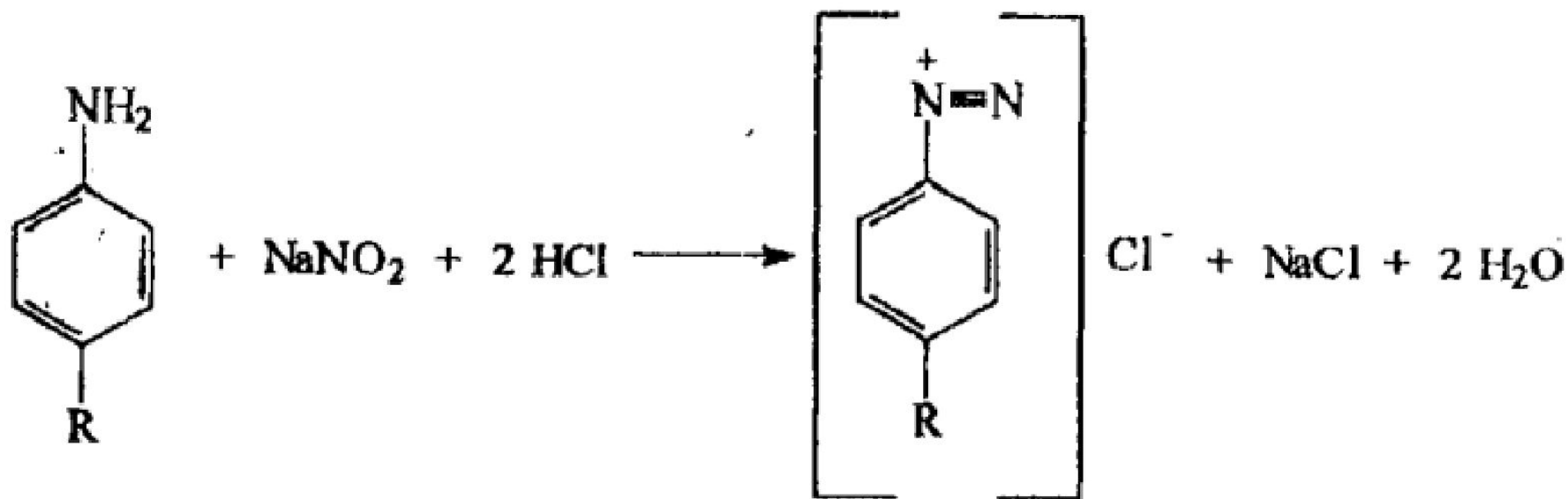


белый творожистый осадок

Количественное определение

1. Нитритометрический метод. Используется в анализе субстанции лекарственных веществ.

Основан на свойстве веществ с первичной ароматической аминогруппой диазотироваться натрием нитритом в кислой среде



СОЛЬ ДИАЗОНИЯ

Условия нитритометрического титрования:

1. Титруют при пониженной температуре (не более 18-20 °С, т.к. соли диазония неустойчивы).
2. Медленное титрование (т.к. соль диазония образуется не с разу, через ряд промежуточных стадий).
3. Используют катализатор - КВг (он ускоряет реакцию и стабилизирует соль диазония).
4. Среда - НС1 развед. (т.к. диазотирующим агентом является азотистая кислота:
$$\text{NaNO}_2 + \text{HCl} = \text{NaCl} + \text{HNO}_2$$
)

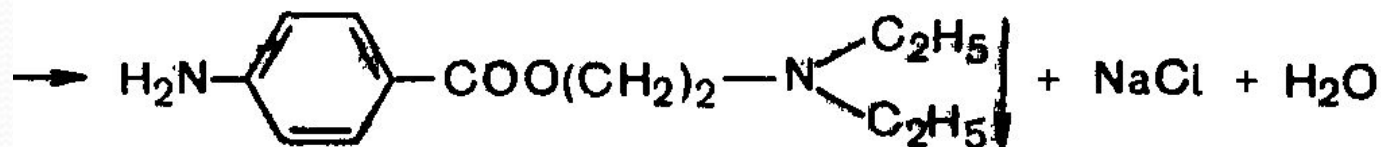
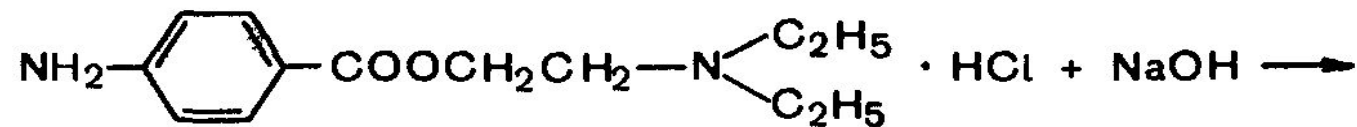
Точку эквивалентности устанавливают:

1 способ. С помощью внутренних индикаторов – тропеолин 00 или в смеси с метиленовым синим;



2 способ. С помощью внешнего индикатора — йодкрахмальной бумаги. Йодкрахмальная бумага - фильтровальная бумага, пропитанная водными растворами крахмала и KI. Капля анализируемой смеси наносится на йодкрахмальную бумагу. В точке эквивалентности происходит реакция (синее окрашивание):
$$2\text{NaNO}_2 + 2\text{KJ} + 4\text{HCl} \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{KCl} + 2\text{NaCl} + 2\text{NO} + 2\text{H}_2\text{O}$$

2. Алкалиметрический метод (вариант вытеснения). Метод основан на свойстве сильного минерального основания, вытеснять из соли слабое органическое основание



Титруют раствором натрия гидроксида (индикатор - фенолфталеин) в присутствии органического растворителя, в который извлекается основание.

3. Аргентометрический метод (вариант Фаянса). Метод основан на свойстве хлорид-ионов количественно осаждаться серебра нитратом



Титруют раствором серебра нитрата, среда - уксуснокислая (CH_3COOH), индикатор - бромфеноловый синий

Хранение

В защищённом от света месте(т.к. за счёт сложноэфирной и амидной группы могут гидролизоваться)).

Лекарственные вещества особенно неустойчивы в виде растворов, поэтому инъекционные растворы прокаина гидрохлорида готовят с добавлением стабилизатора: раствора хлороводородной кислоты (0,1 моль/л)

Применение

Сложные эфиры п-аминобензойной кислоты (бензокаин, прокаин) местноанестезирующие средства. Бензокаин используют для поверхностной анестезии кожи и слизистых оболочек (в виде мази, присыпок). Прокаина гидрохлорид широко применяют для спинномозговой и инфильтрационной анестезии.

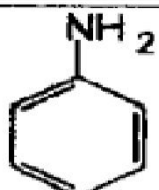


Сульфаниламиды

К производным бензолсульфониламидов относится большая группа ЛВ, обладающих антибактериальной, диуретической, гипогликемической, антисептической и другими видами фармакологического действия. Бензолсульфониламиды - это производные амидов сульфокислот ароматического ряда.



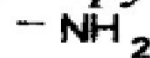
Лекарственные вещества, производные сульфаниламида



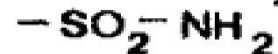
Сульфаниламид
(стрептоцид)

p-Аминобензолсульфамид

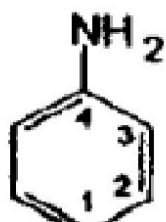
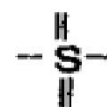
*Первичная ароматическая
аминогруппа*



Сульфамидная группа

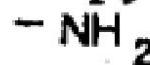


Ковалентно связанная сера



Сульфатиазол
(норсульфазол)

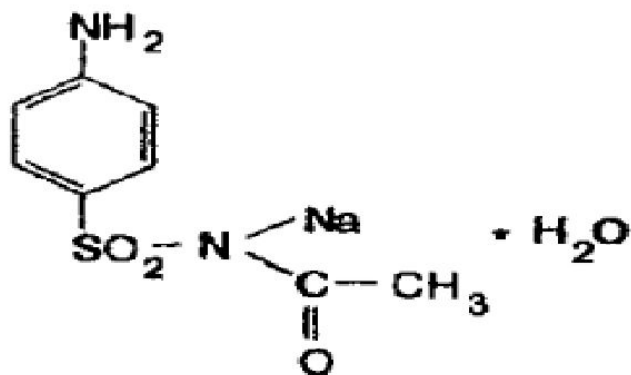
*Первичная ароматическая
аминогруппа*



Сульфамидная группа

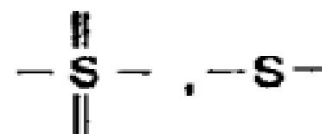


4-амино-N-(2-триазилил)-
бензолсульфонамид

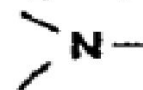


Сульфацетамид натрий
(сульфацил-натрий)
n-Аминобензолсульфонил-
ацетамид-натрий

Ковалентно связанная сера



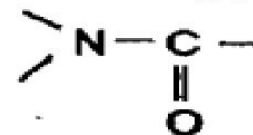
Третичный атом азота в
гетероцикле



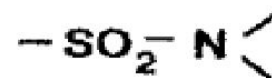
Первичная ароматическая
аминогруппа



Амидная группа



Сульфамидная группа



Ковалентно связанная сера



Получение

Исходным продуктом для получения сульфаниламидов является метиловый эфир фенилкарбаминовой кислоты (или фенилуретан)

Описание

Белые или желтоватые кристаллические порошки без запаха. **Кислотные формы** их плохо растворимы в воде, но хорошо растворимы в некоторых органических растворителях (в спирте, ацетоне), мало растворимы или практически нерастворимы в липофильных растворителях: хлороформе и эфире.

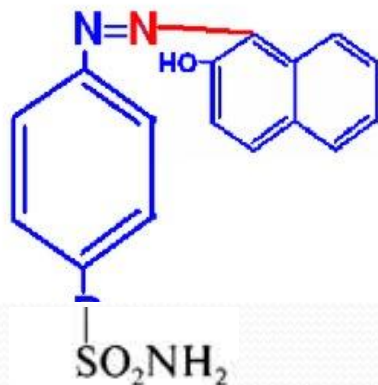
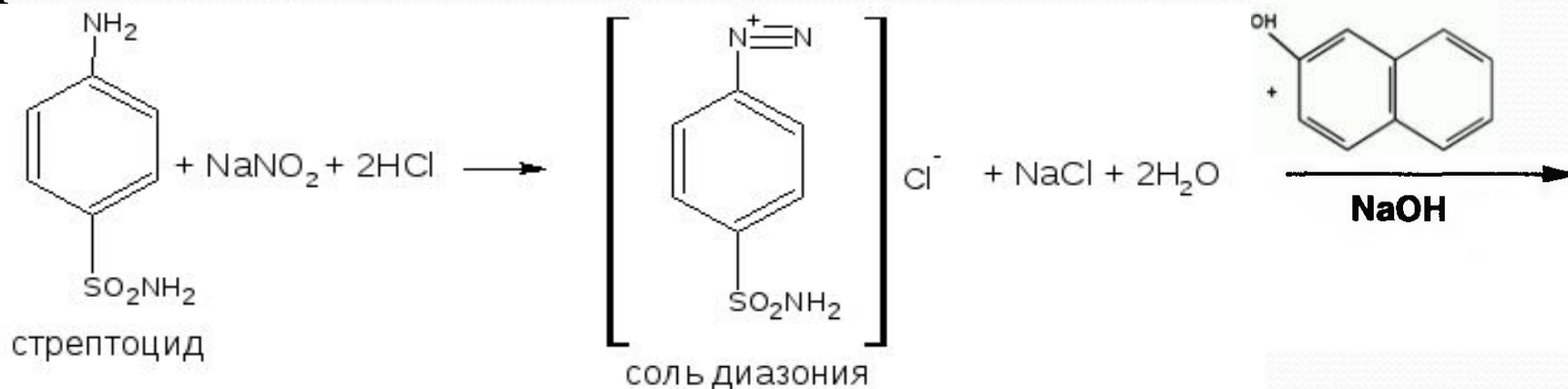
Натриевые соли сульфаниламидов хорошо растворимы в воде и не растворимы в органических растворителях.

Подлинность

Общие реакции подлинности

1. Реакция образования азокрасителя.

Реакцию дают все ЛВ, содержащие первичную ароматическую аминогруппу. Образуется красное окрашивание или оранжево-красный осадок.

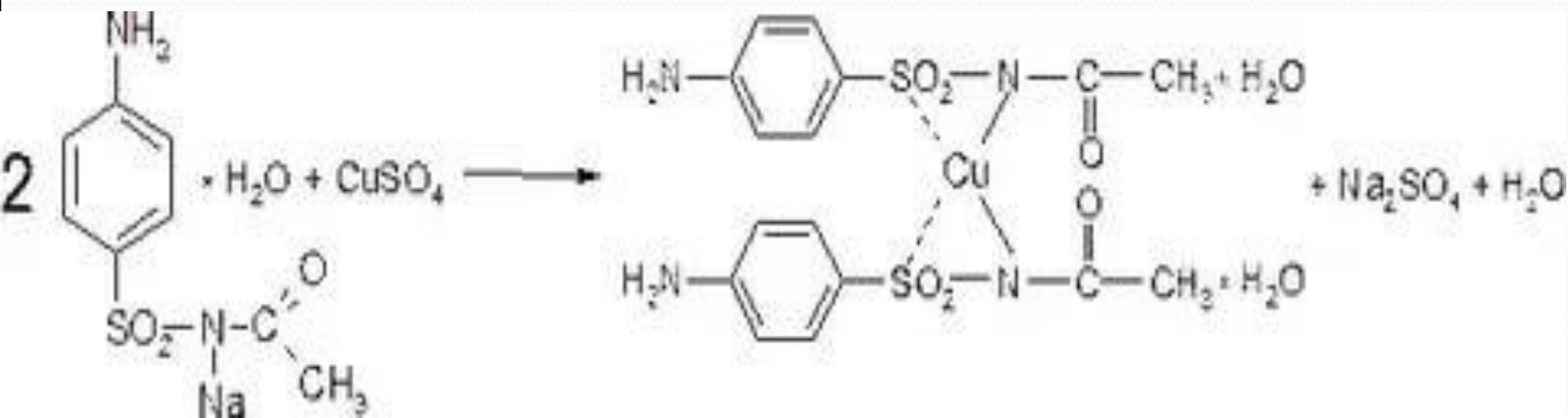


2. Реакция комплексообразования с солями меди и кобальта. Проводится с натриевыми солями сульфаниламидов.

Кислотные формы предварительно растворяют в растворе натрия гидроксида (без избытка). Эта реакция может быть использована для отличия сульфаниламидов друг от друга

Раствор сульфата меди образует с

- сульфаниламидом (стрептоцидом) зеленоватый с голубым оттенком осадок;
- с сульфацетамидом натрия – голубовато – зеленый осадок (не изменяющийся при стоянии);
- норсульфазол дает грязно-фиолетовую;



3. Реакция доказательства ковалентно связанной серы. ЛВ подвергают минерализации кипячением с концентрированной азотной кислотой, при этом ковалентно связанная сера переходит в сульфат-ион, который доказывают по реакции с раствором бария хлорида.

Специфические реакции подлинности

4. Пиролиз - термическое разложение ЛВ при высоких температурах. Кристаллические сульфаниламиды при нагревании в сухих пробирках образуют окрашенные плавы, при этом выделяются газообразные продукты.



47

Сульфаниламид - плав фиолетово-синего цвета, выделяются аммиак и анилин.

Сульфатиазол - плав темно-бурого цвета, выделяется сероводород (за счёт остатка тиазола). Газообразные продукты обнаруживаются по запаху.

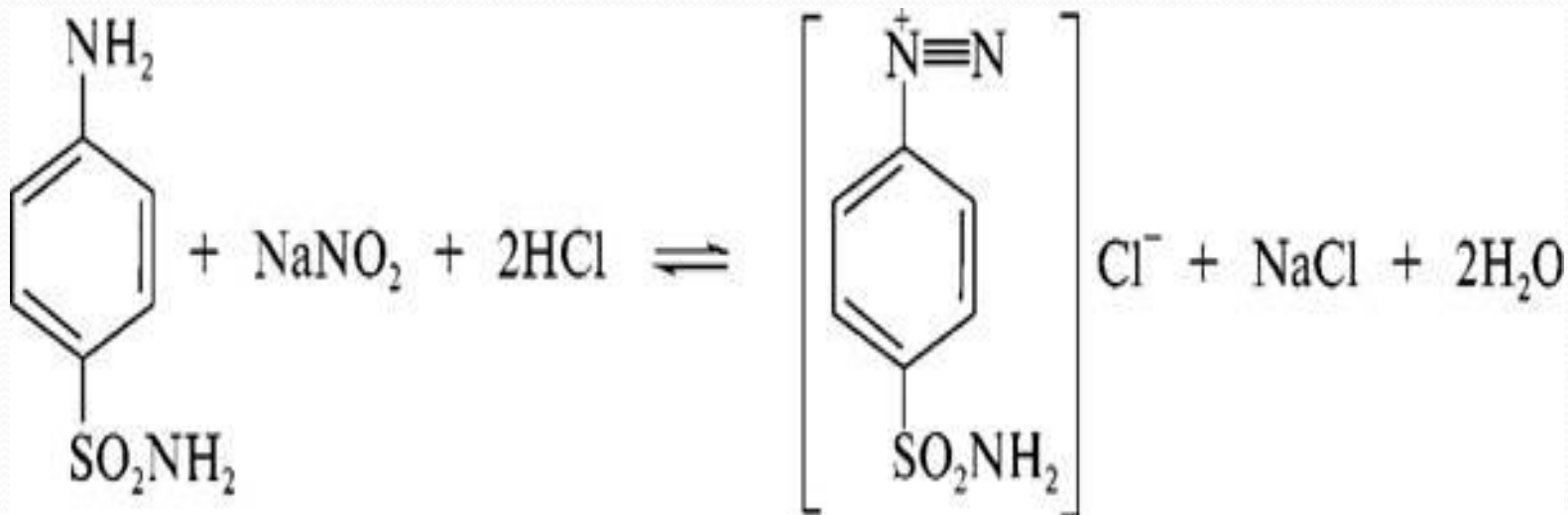
Сульфацил натрия - темно- бурый цвет

5. Натриевые соли окрашивают бесцветное пламя горелки в жёлтый цвет

Количественное определение

1. Нитритометрический метод.

Метод основан на свойстве ЛВ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, количественно взаимодействовать с натрием нитритом в присутствии хлороводородной кислоты с образованием солей диазония.

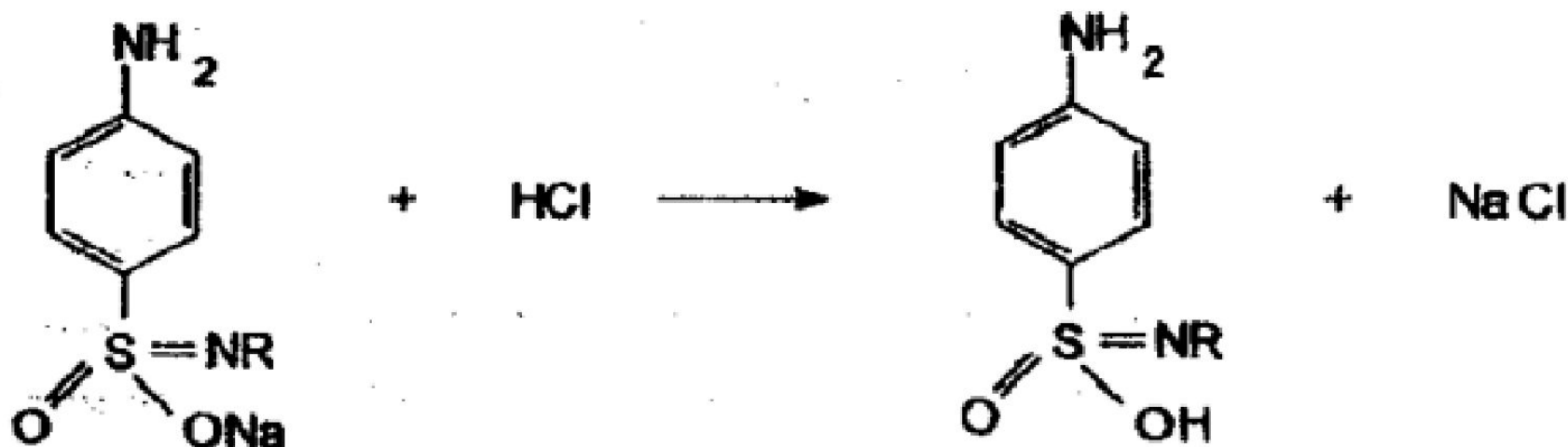


2. Ацидиметрический метод вытеснения (для натриевых солей).

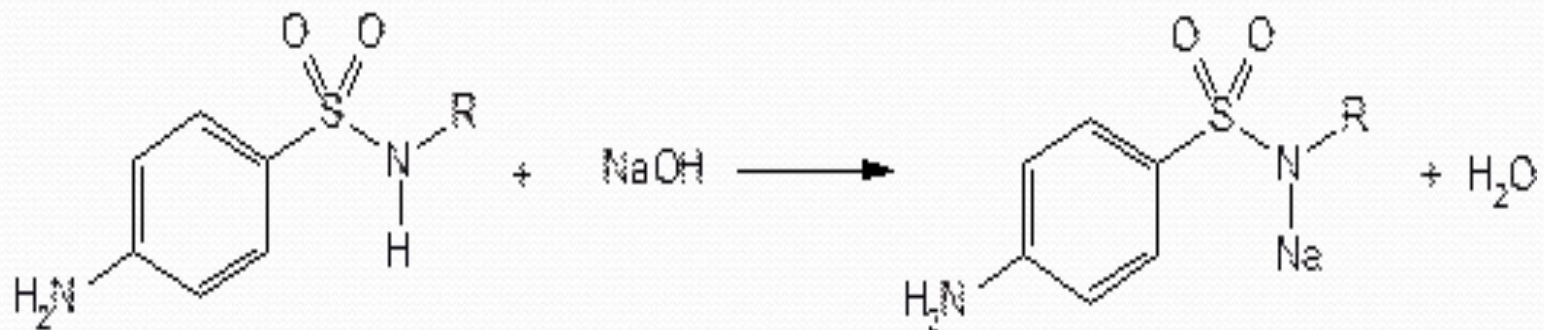
Метод основан на свойстве сильной минеральной кислоты вытеснять слабую кислоту из её соли.

Индикатор: смешанный (метиловый оранжевый и метиловый синий).

ГЭКВ.(ЛВ) = 1.



Алкалиметрия. Метод основан на способности сульфаниламидов образовывать со щелочами соли:



Хранение

В защищенном от света месте

Применение

Сульфаниламид, сульфатиазол, сульфацетамид натрий, легко всасываются и быстро накапливаются в крови и органах. Применяются при пневмонии, трахеобронхитах, воспалительных заболеваниях.

Фармакологическая активность

Основана на способности сульфамидов выводиться из организма во времени:

Наименование длительности действия	Примеры сульфаниламидных препаратов	Падение концентрации на 50%, ч	Время полного выведения из организма, ч
Короткого	Стрептоцид, Норсульфазол	4 – 8	16
Среднедлительного	Сульфазин	8 – 16	16 – 24
Длительного	Сульфодиметоксим	24 – 48	34 – 56
Сверхдлительного	Сульфален	7 дней	10 дней