

Лекция № 11

Контроль качества лекарственных средств, производных аминокислот ароматического ряда

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ
Преподаватель Морозова Е.В

План:

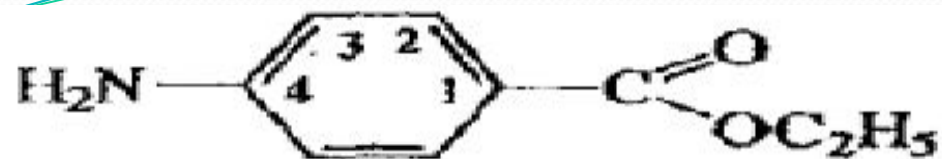
Изучение контроля качества лекарственных средств, производных аминокислот ароматического ряда:

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

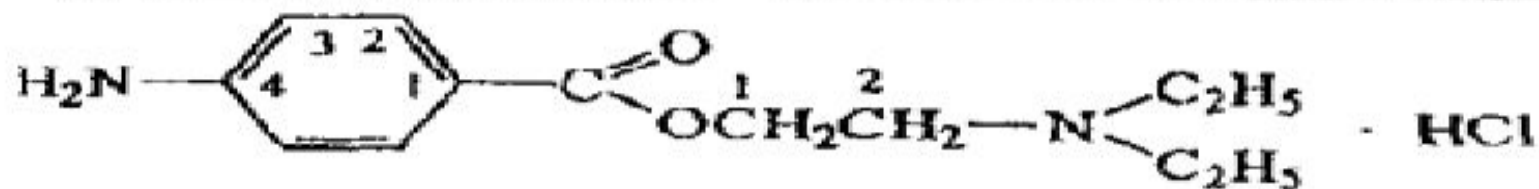
Аминобензойные кислоты - производные бензола, содержащие в качестве заместителей карбоксильную группу (COOH) и аминогруппу NH₂.

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.

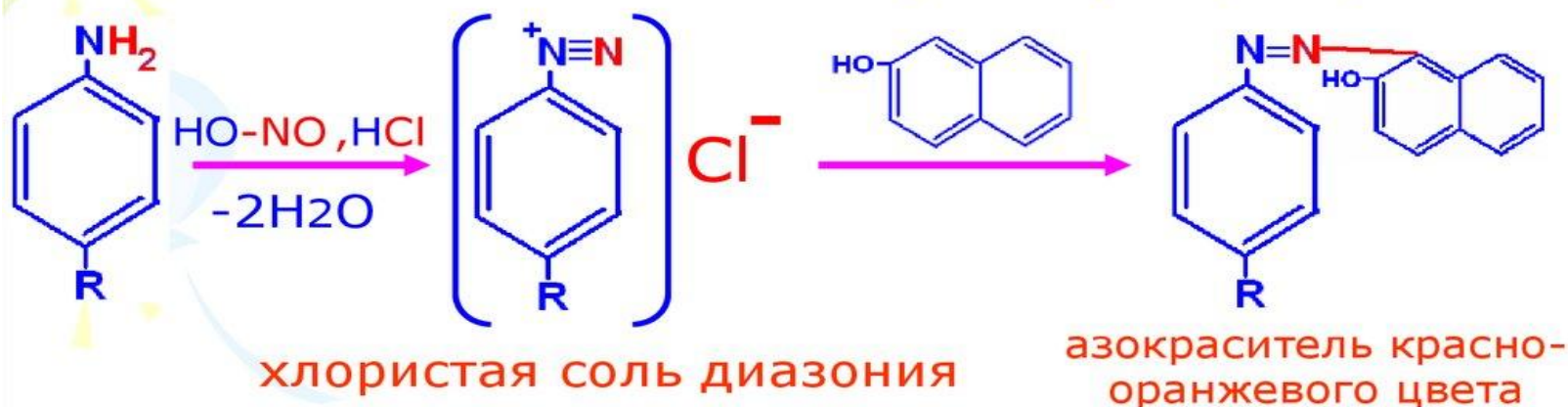


Подлинность

Общие реакции

1. Реакции на первичную ароматическую аминогруппу.

Реакция diazotирования с последующим азосочетанием с β -нафтолом



Диазотирующим реагентом является азотистая кислота



39



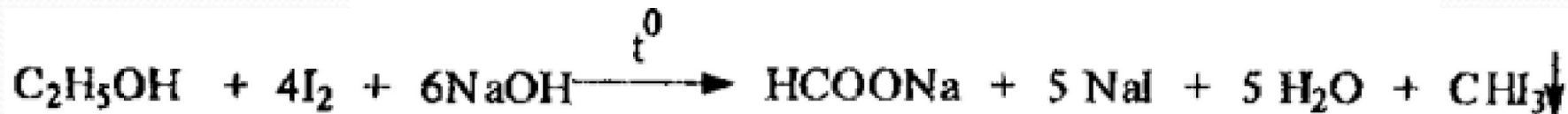
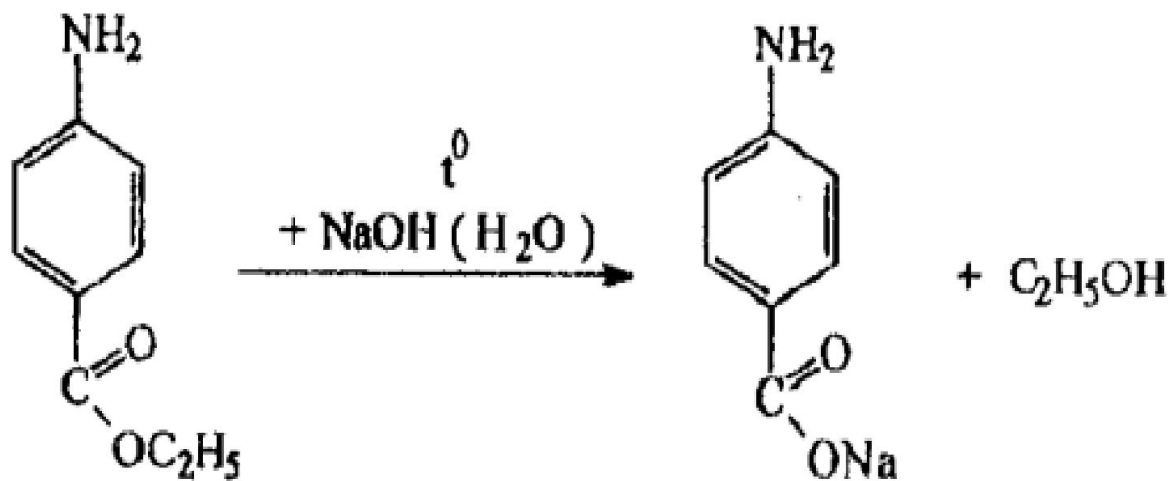
Образуется оранжево-красное окрашивание, переходящее в вишнево-красное

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

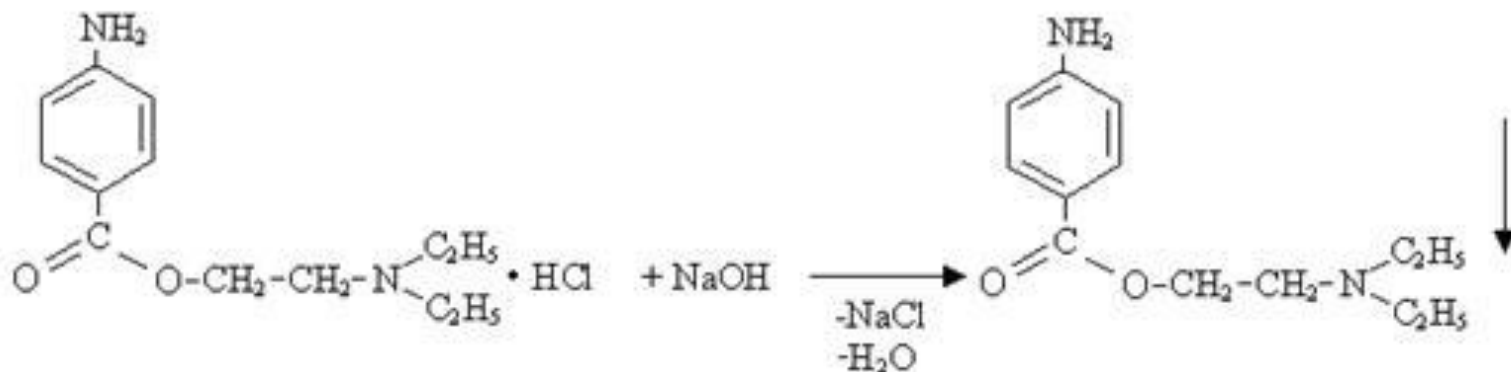


Образующийся йодоформ, обнаруживают по запаху.

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

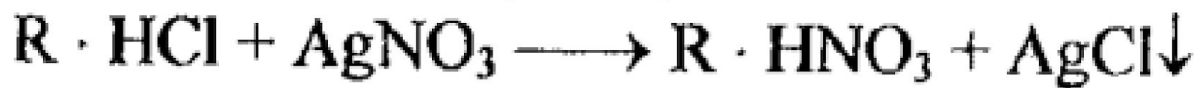
Прокаин гидрохлорид

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)

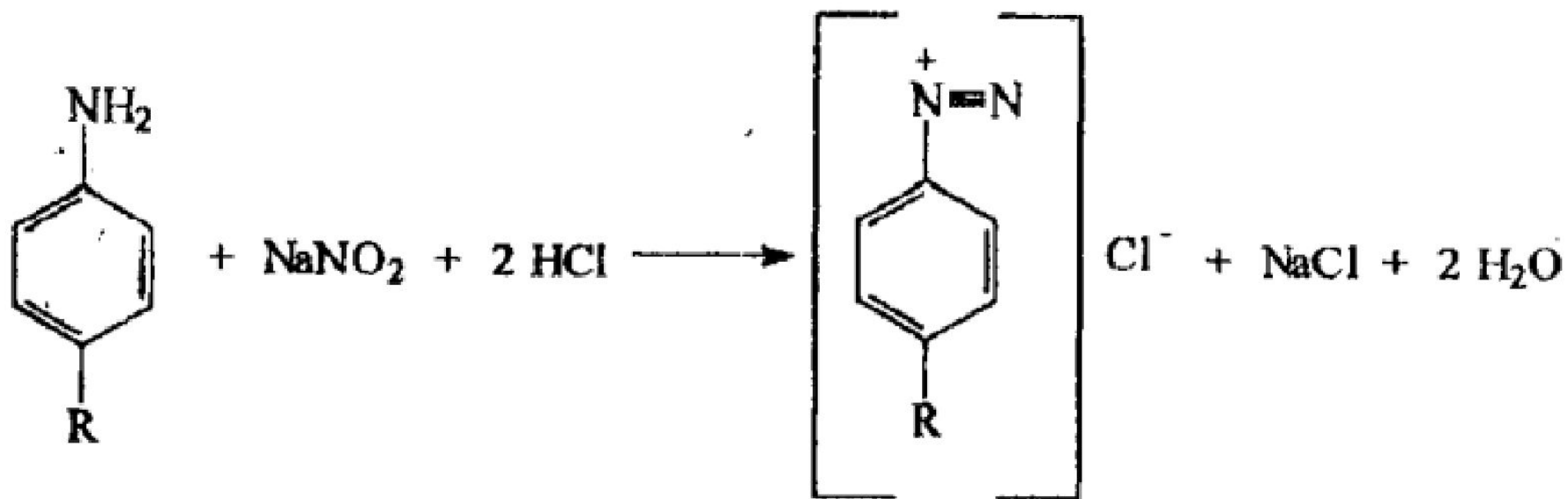


белый творожистый осадок

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 - HCl развед. (т.к. диазотирующим агентом является азотистая кислота:
$$\text{NaNO}_2 + \text{HCl} = \text{NaCl} + \text{HNO}_2$$
)

Точку эквивалентности устанавливают:

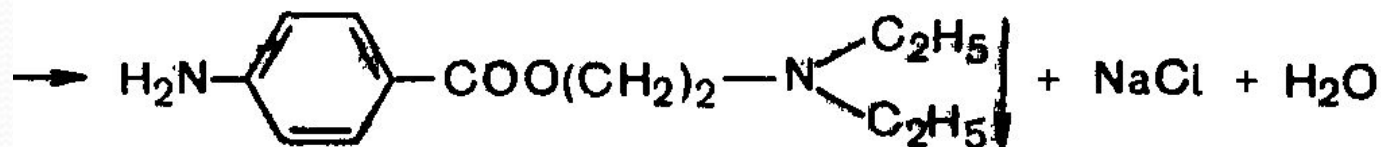
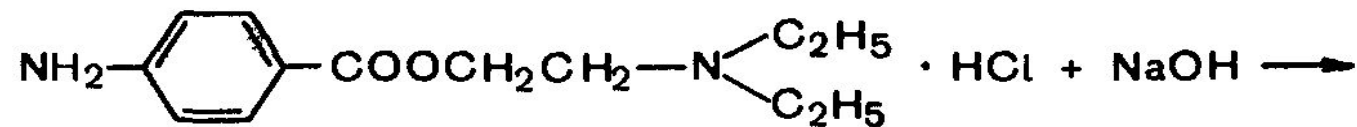
1 способ. С помощью внутренних индикаторов – тропеолин 00 или в смеси с метиленовым синим;



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):
$$2\text{NaNO}_2 + 2\text{KI} + 4\text{HCl} \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{KCl} + 2\text{NaCl} + 2\text{NO} + 2\text{H}_2\text{O}$$

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.

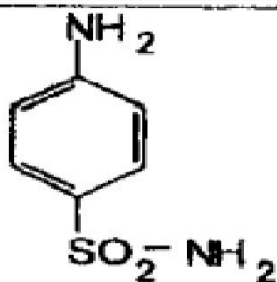


Сульфаниламиды

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



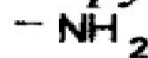
Лекарственные вещества, производные сульфаниламида



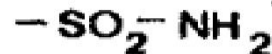
Сульфаниламид
(стрептоцид)

p-Аминобензолсульфамид

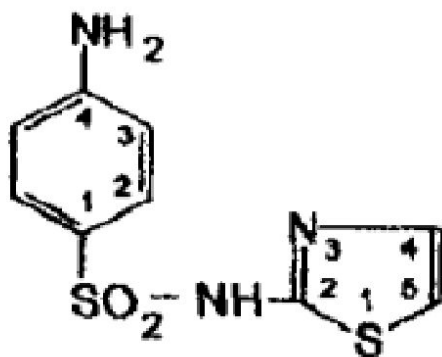
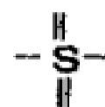
*Первичная ароматическая
аминогруппа*



Сульфамидная группа

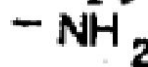


Ковалентно связанная сера



Сульфатиазол
(норсульфазол)

*Первичная ароматическая
аминогруппа*

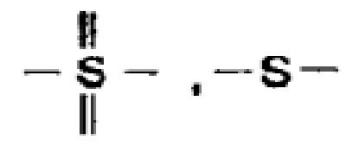


Сульфамидная группа

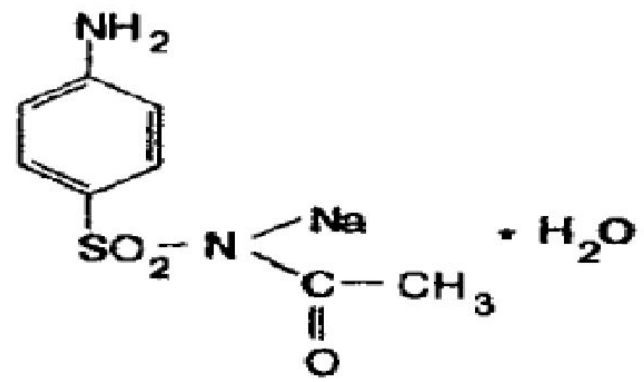
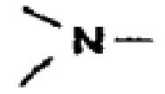


4-амино-N-(2-триазилил)-
бензолсульфонамид

Ковалентно связанная сера

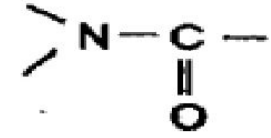


*Третичный атом азота в
гетероцикле*

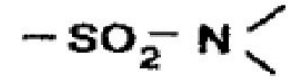


*Первичная ароматическая
аминогруппа*
-NH₂

Амидная группа



Сульфамидная группа



Ковалентно связанная сера



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

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.

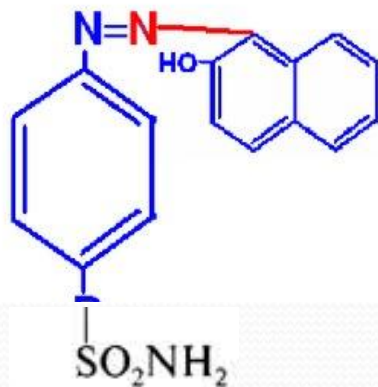
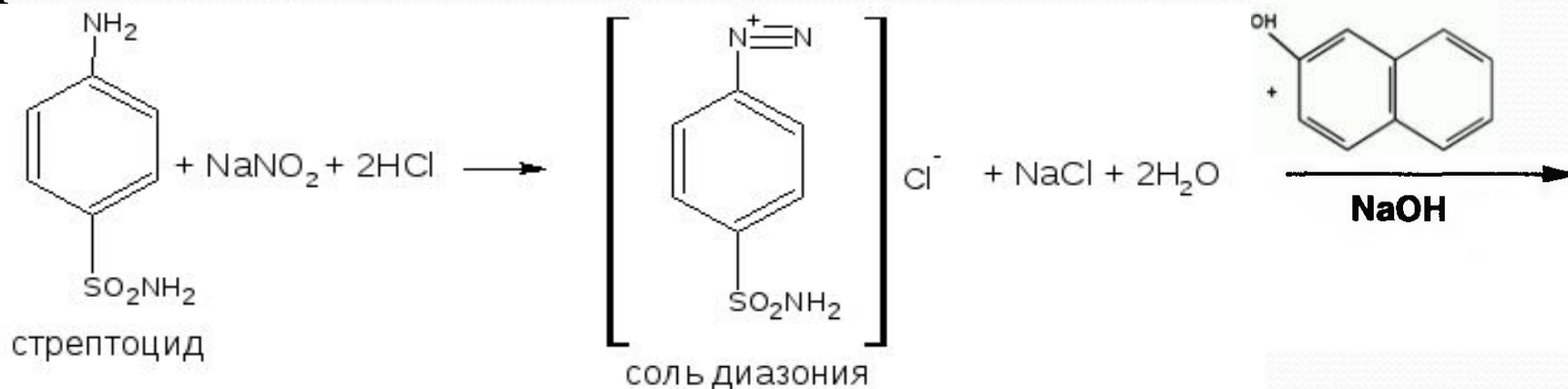
Натриевые соли сульфаниламидов хорошо растворимы в воде и не растворимы в органических растворителях.

Подлинность

Общие реакции подлинности

1. Реакция образования азокрасителя.

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

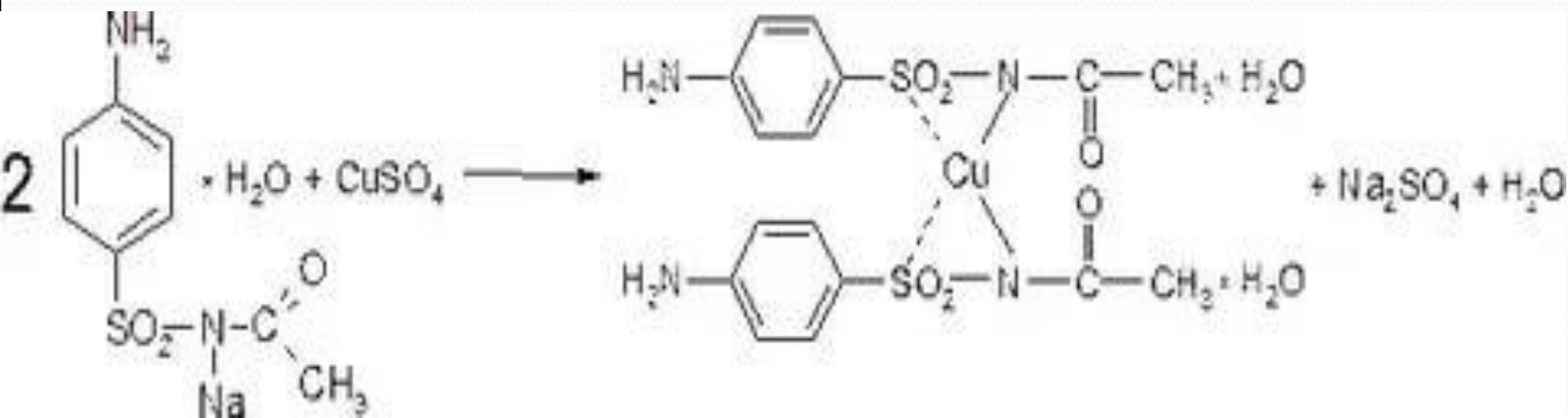


2. Реакция комплексообразования с солями меди и кобальта. Проводится с натриевыми солями сульфаниламидов.

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.

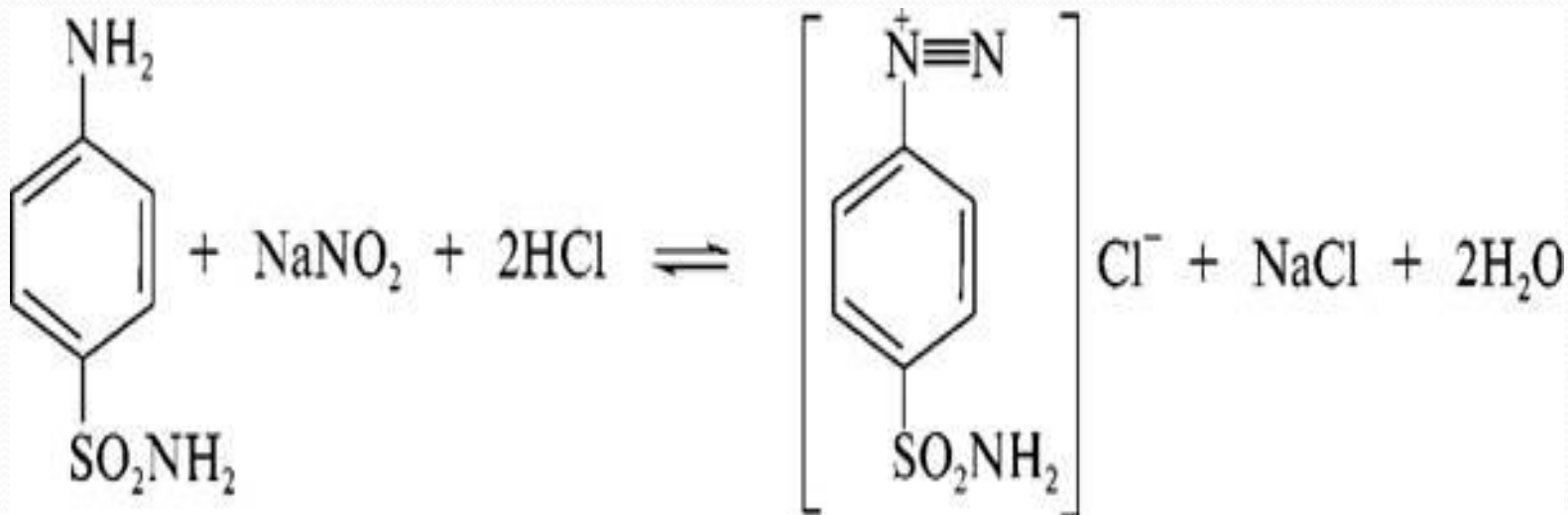
Сульфацил натрия - темно- бурый цвет

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.

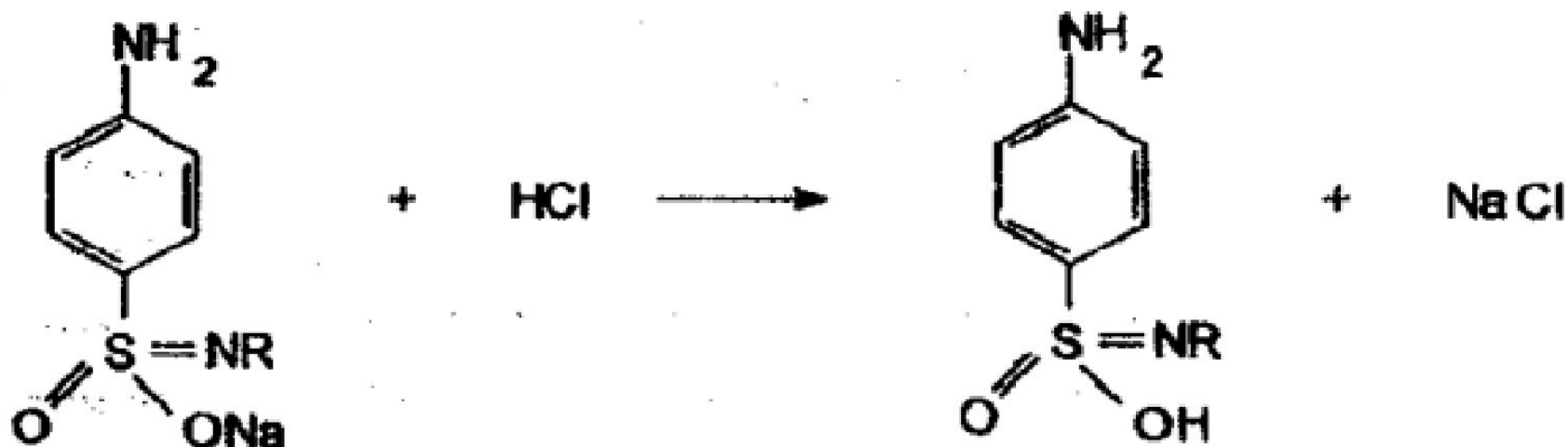


2. Ацидиметрический метод вытеснения (для натриевых солей).

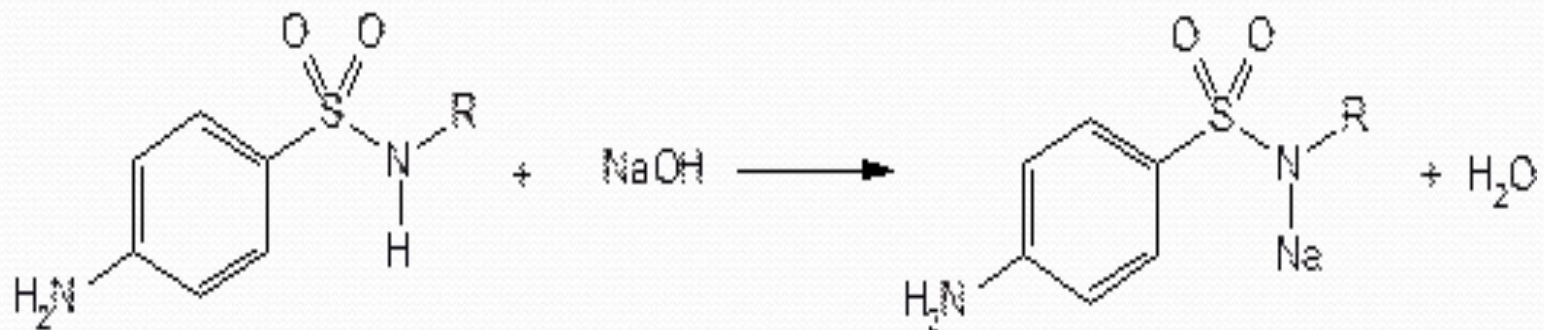
Метод основан на свойстве сильной минеральной кислоты вытеснять слабую кислоту из её соли.

Индикатор: смешанный (метиловый оранжевый и метиловый синий).

Экв.(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