# 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 (СООН) и аминогруппу NH<sub>2</sub>.

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

$$H_2N$$
  $C = O$   $OC_2H_5$ 

Бензокаин (Анестезин) Этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты

$$H_2N - \begin{pmatrix} & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

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 диазотирования с последующим азосочетанием с β-нафтолом

$$NH_2$$
  $+O-NO$   $+O-N$ 

Диазотирующим реагентом является азотистая кислота NaNO2 + HCl HNO2 + NaCl

Образуется оранжево-красное окрашивание, переходящее 2. <u>Реакция окисления</u> 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 Фиолетовая окраска моментально исчезает +5ё (Mn <sup>+7</sup> → Mn <sup>+2</sup> ) фиолет. бесцветн. Другие амины тоже окисляются, но не так быстро Продукт окисления извлекается в эфирный слой, окрашивая его в оранжевый цвет.	
Прокаина гидрохлорид	+ (KMnO <sub>4</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )		
Бензокаин	(хлорамин+HCl р.)		

# 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

$$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ + \text{NaOH} (\text{H}_2\text{O}) \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} + C_2\text{H}_5\text{OH} \\ \end{array}$$

$$C_2H_5OH + 4I_2 + 6NaOH \rightarrow HCOONa + 5NaI + 5H_2O + CHI_3$$

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)

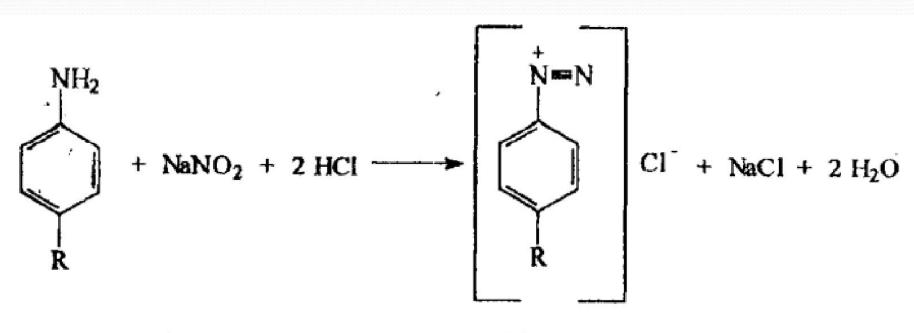
б). Реакция на хлорид- ион (для солей) (HNO<sub>3</sub>)

$$R \cdot HCl + AgNO_3 \longrightarrow R \cdot HNO_3 + AgCl \downarrow$$
 белый творожистый осадок

# Количественное определение

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

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



соль диазония

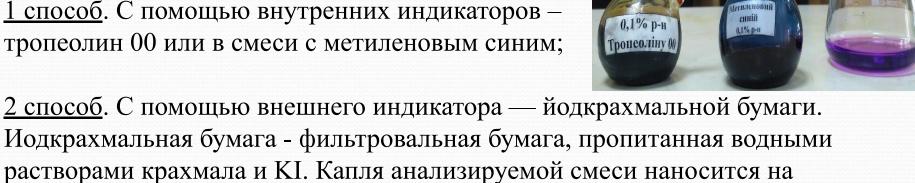
# Условия нитритометрического титрования:

- 1.Титруют при пониженной температуре (не более 18-20 °C, 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

 $NaN0_2 + HCI = NaCl + HN0_2$ кислота:

## Точку эквивалентности устанавливают:

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



йодкрахмальную бумагу. В точке эквивалентности происходит реакция (синее окрашивание):  $2NaN0_2 + 2KJ + 4HC1 -> I^2 + 2KC1 + 2NaCl + 2NO + 2H_2O$ 

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

$$NH_2$$
— $COOCH_2CH_2-N$ 
 $C_2H_5$ 
 $C_2H_5$ 
 $COO(CH_2)_2-N$ 
 $C_2H_5$ 
 $COO(CH_2)_2-N$ 
 $C_2H_5$ 
 $COO(CH_2)_2-N$ 
 $COO(CH_2)_2-N$ 

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

$$R \cdot HCl + AgNO_3 \longrightarrow AgCl \downarrow + R \cdot HNO_3$$
  
 $f_{3KB.(JIB)} = 1$ 

Титруют раствором серебра нитрата, среда - уксуснокислая (CH<sub>3</sub>COOH), 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 (0,1моль/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.

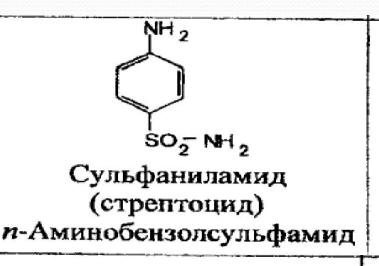




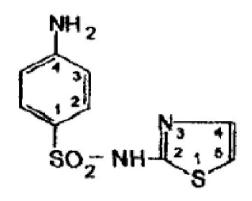




# Лекарственные вещества, производные сульфаниламида



Первичная ароматическая аминогруппа
— NH 2
Сульфамидная группа
— SO2 NH 2
Ковалентно связанная сера
— S-



Сульфатиазол (норсульфазол)

Первичная ароматическая аминогруппа — NH <sub>2</sub> Сульфамидная группа — SO<sub>2</sub>— NH— 4-амино-N-(2-тиазолил)бензолсульфонамид Ковалентно связанная сера

Третичный атом азота в гетероцикле

\_ν-

NH<sub>2</sub>
SO<sub>2</sub> N < Na + H<sub>2</sub>O
C - CH<sub>3</sub>

Сульфацетамид натрий (сульфацил-натрий) п-Аминобензолсульфонилацетамид-натрий Первичная ароматическая аминогруппа - NH 2

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.

$$\frac{NH_2}{+ NaNO_2 + 2HCl}$$
 + NaCl + 2H<sub>2</sub>O  $\frac{N+N}{+ NaCl}$  + NaCl + 2H<sub>2</sub>O  $\frac{N-N}{+ NaCl}$  + NaCl + 2H<sub>2</sub>O  $\frac{N-N}{+ NaCl}$  + NaCl + 2H<sub>2</sub>O  $\frac{N-N}{+ NaCl}$ 

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

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

3. Реакция доказательства ковалентно связанной серы. ЈІВ 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 JIB при высоких температурах. Кристаллические сульфаниламиды при нагревании в сухих пробирках образуют окрашенные плавы, при этом выделяются газообразные продукты.



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 натрия 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). Fэкв.(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 выведенияиз 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