



НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: медична хімія

Лекарственные вещества, производные ароматических аминов

Лектор : проф. каф. мед. химии Перехода Л.А.



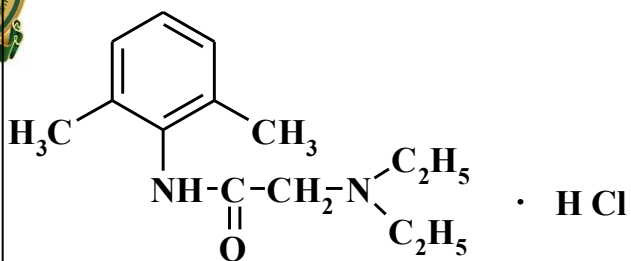
ПЛАН ЛЕКЦІЙ

1 Лидокаина гидрохлорид

1.1 Методы получения лидокаина гидрохлорида

1.2 Идентификация лидокаина гидрохлорида

1.3 Количественное определение лидокаина гидрохлорида



Лидокаина гидрохлорид

Применение в медицине

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія



Купирование приступов аритмии.
Все виды местной анестезии.



Местная анестезия - потеря чувствительности какого-то определенного участка тела.

Анестетики - это средства, вызывающие местную потерю чувствительности тканей, блокируя проведение импульсов в нервных волокнах.

Местные анестетики

Все местные анестетики содержат 3 принципиальных структурных фрагмента: ароматическая группа, промежуточная цепь и аминогруппа.

Таким образом, эти вещества являются дифильными (имеют и гидрофобную ароматическую, и гидрофильную аминную части)

Chemical structure of local anesthetics

Aromatic lipophilic portion - Intermediate chain - Amine hydrophilic portion





Местные анестетики

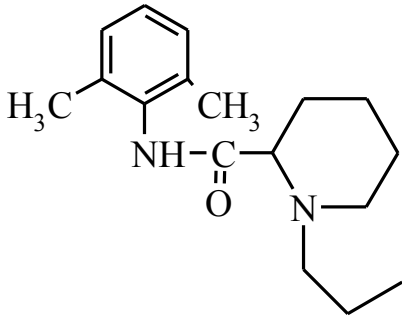
- В соответствии с химическим строением анестетики классифицируют на:
- **Амидные** анестетики (лидокаин, тримекаин, мепивакаин, ультракаин (артикаин) и др.)
- **Эфирные** анестетики (прокаин (новокаин), дикаин, анестезин).



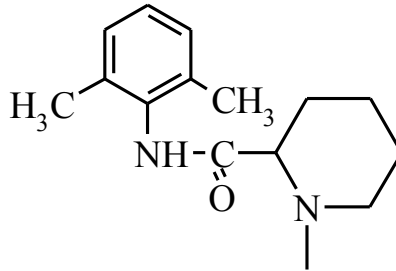
Современные местные анестетики



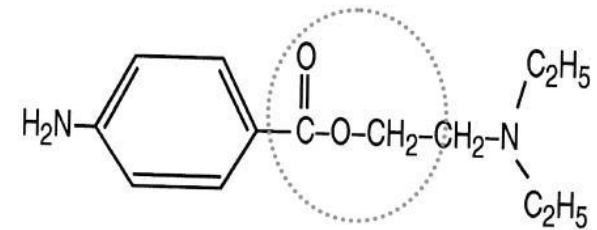
Ропивакаин



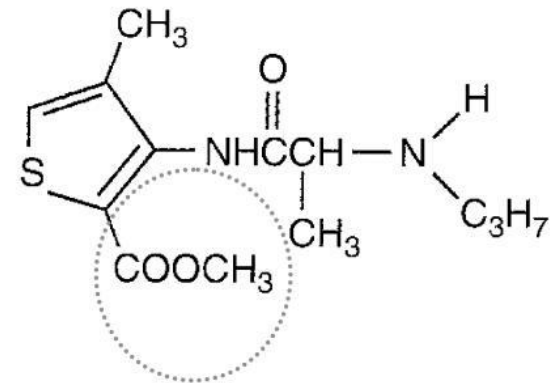
Мепивакаин



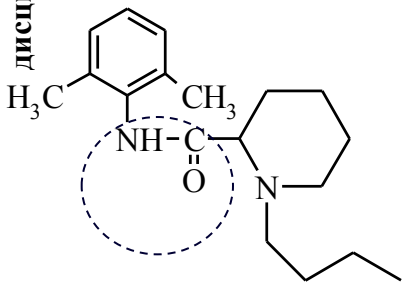
Procaine



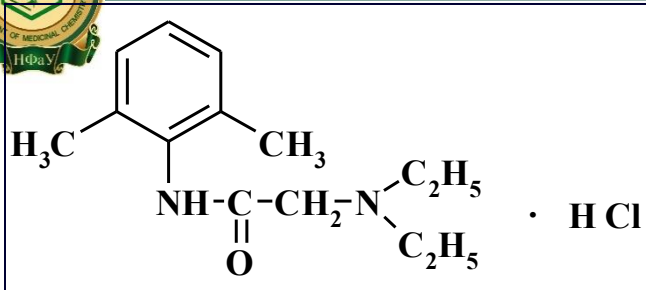
Articaine



Бупивакаин



НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія



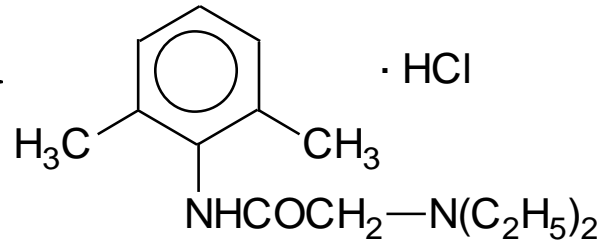
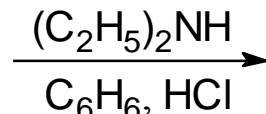
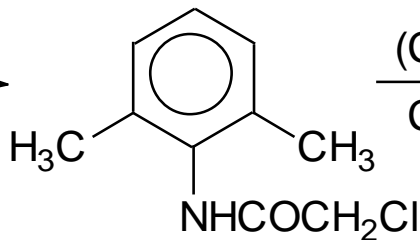
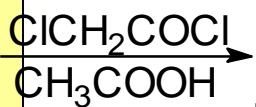
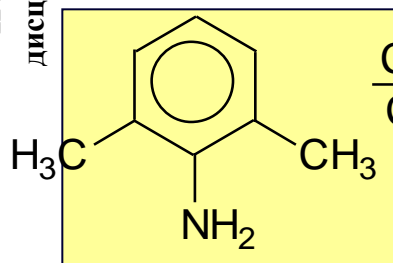
Лидокаина гидрохлорид

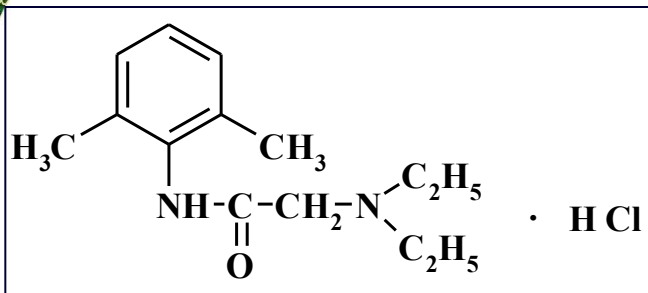
Диэтиламино-(2,6-диметил)-ацетанилида гидрохлорид

Свойства. Белый или слегка желтоватый порошок горького вкуса. Растворим в воде и спирте, не растворим в эфире.



Получение:





Лидокаина гидрохлорид

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Физико-химические методы:

1. Температура плавления 74 С - 79 С.

Температура плавления – это температура, при которой вещество переходит из твердого состояния в жидкое.

Органическое вещество считается чистым, если оно имеет четко выраженную температуру плавления, т.е. плавится в интервале не более 4 С.





Тесты КРОК 2

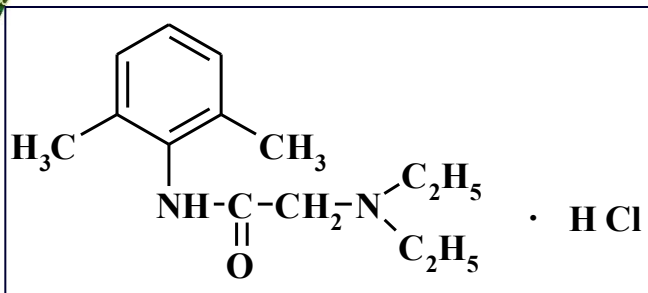
НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

Температура плавления является важной физической константой лекарственных средств. В фармакопейном анализе определение температуры плавления позволяет провизору-аналитику подтвердить:

- A** количество летучих веществ и воды в препарате
- B** подлинность и степень чистоты лекарственного вещества
- C** потерю в массе при высушивании субстанции лекарственного вещества
- D** количественное содержание лекарственного вещества
- E** устойчивость лекарственного вещества к воздействию внешних факторов



Лидокаина гидрохлорид



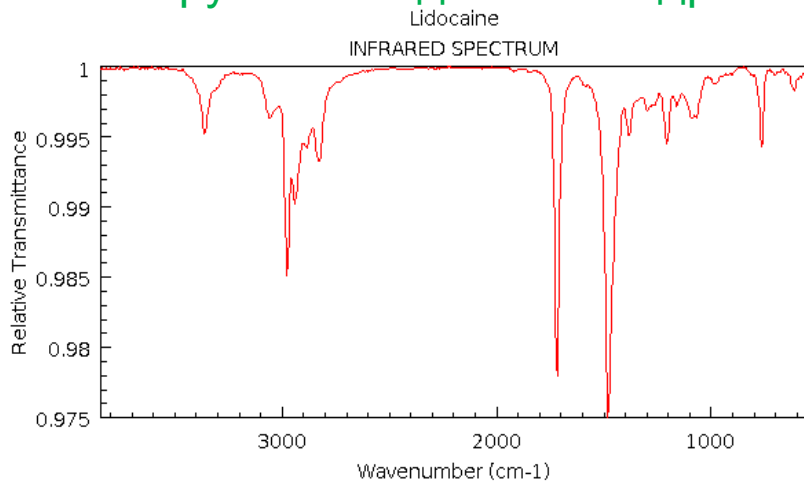
ИДЕНТИФИКАЦИЯ

2. ИК спектроскопия.

ИК спектр лидокаина гидрохлорида должен полностью соответствовать ИК спектру ФСО лидокаина гидрохлорида

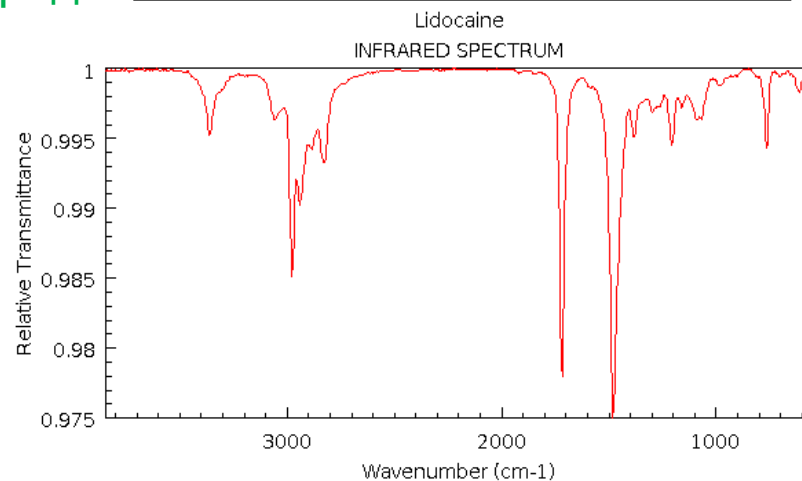


НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія



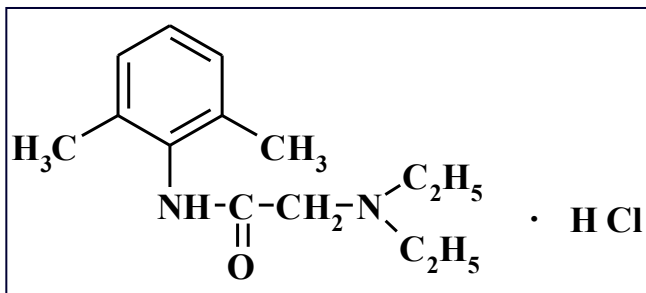
NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

исследуемый образец



NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

фармакопейный стандартный образец

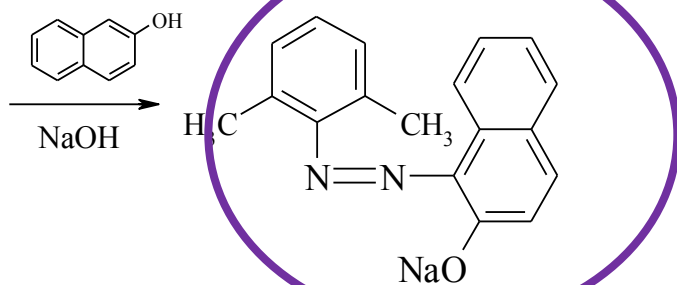


Лидокаина гидрохлорид

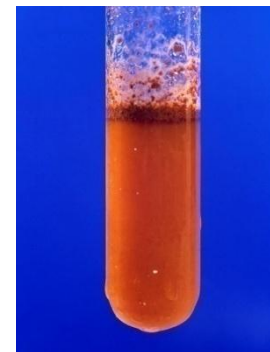
ИДЕНТИФИКАЦИЯ

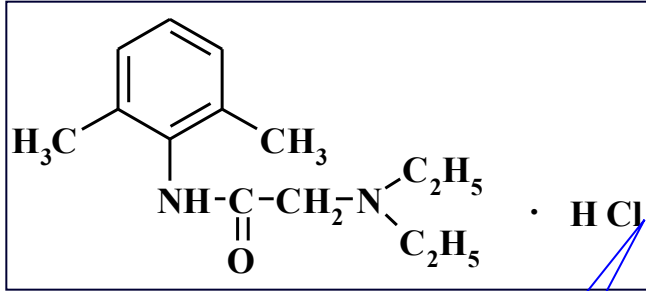
Химические методы:

3. После гидролиза субстанции образуется 2,6-диметиланилин, который дает реакцию на **первичную ароматическую аминогруппу** (образование азокрасителя красного цвета):



азокраситель

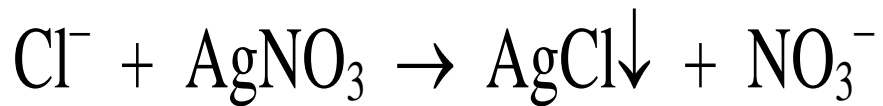




ИДЕНТИФИКАЦИЯ

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

4. Субстанція дає характерні реакції на хлориди:



SCIENCEPHOTOLIBRARY



Тесты КРОК 2

Для количественного определения лекарственных веществ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, используют метод:

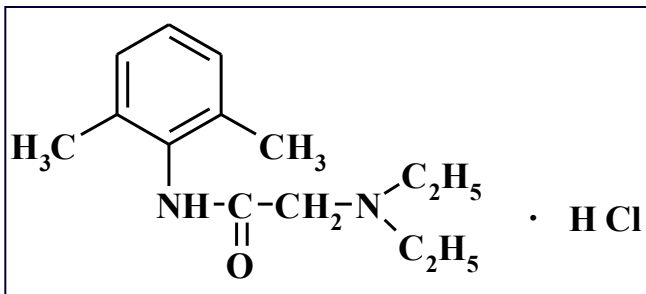
- A** нитритометрии
- B** йодометрии
- C** ацидиметрии
- D** аргентометрии
- E** йодохлорометрии



Тесты КРОК 2

Провизор-аналитик проводит идентификацию лидокаина гидрохлорида. Согласно ГФУ, хлорид-ион можно подтвердить реакцией с раствором серебра нитрата по образованию:

- A** желтого осадка
- B** зеленой флуоресценции
- C** синего окрашивания
- D** белого творожистого осадка
- E** фиолетового окрашивания

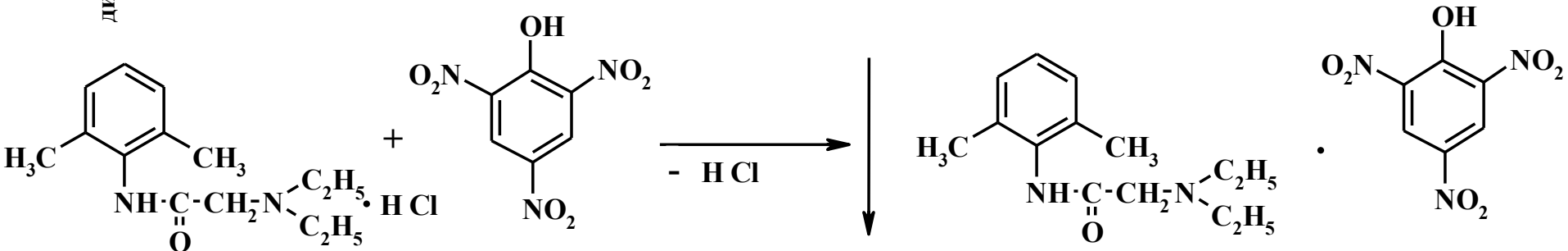


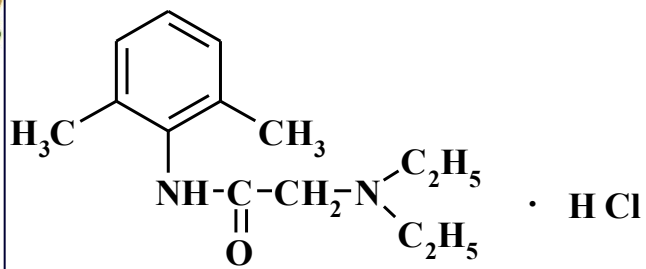
Лидокаин (гидрохлорид)

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

5. Реакция с пикриновой кислотой. Полученный осадок имеет характерную температуру плавления 230 С.



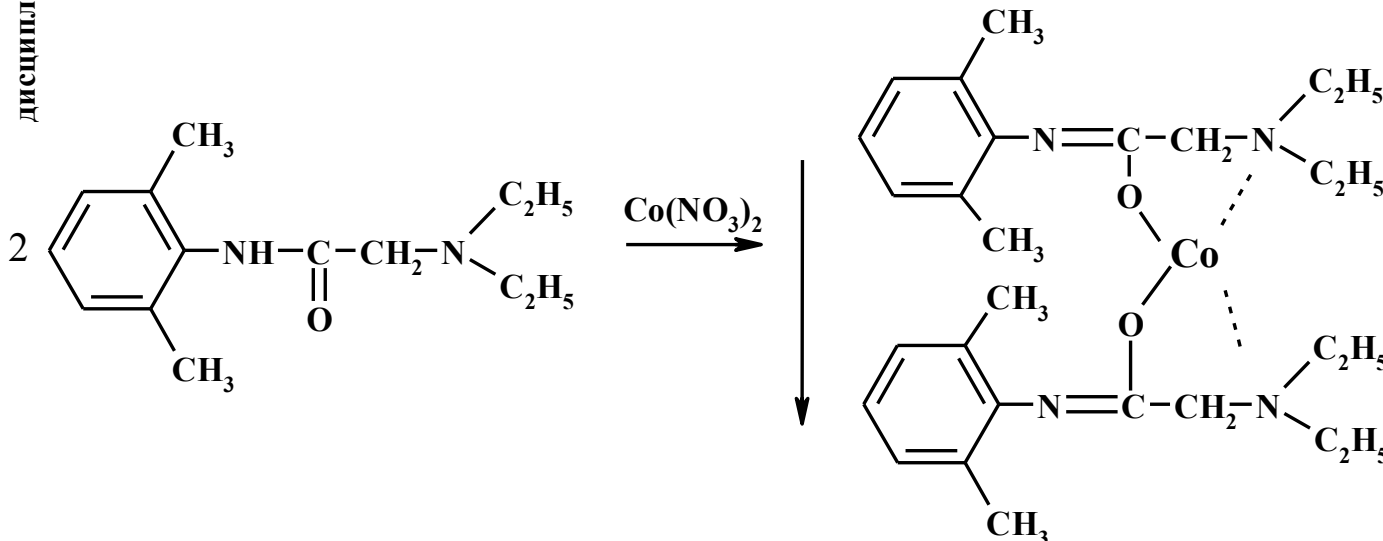
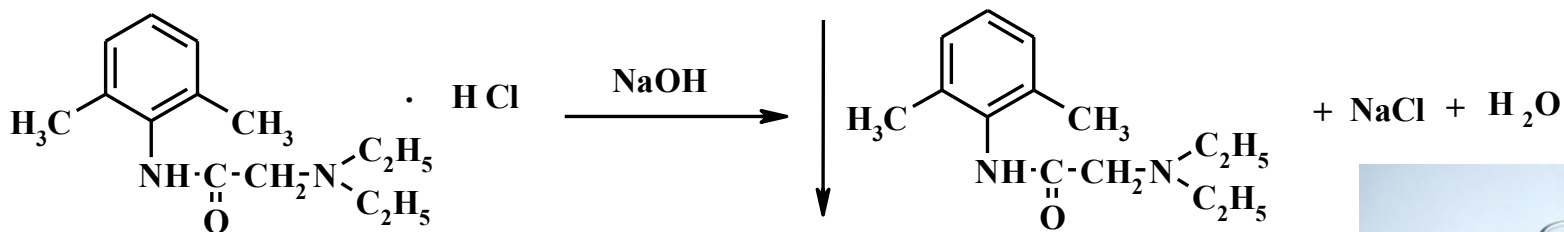


Лидокаин (гидрохлорид)

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

6. Реакция основания лидокаина с солями Co^{2+} :





Тести КРОК 2

Провизор-аналитик проводить ідентифікацію лідокаїна гідрохлорида згідно ГФУ по утворенню синевато-зеленого осаду при взаємодії з розчином:

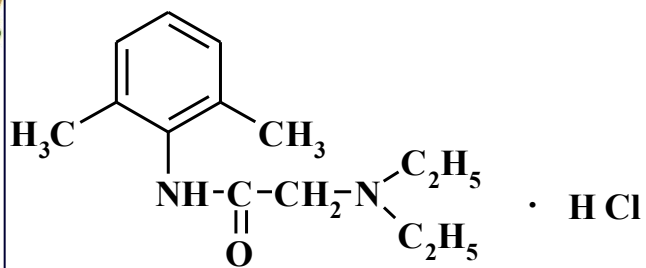
- A** заліза (III) хлориду
- B** міді сульфату
- C** кобальту нітрату
- D** кальцію хлориду
- E** амонію хлориду



Тесты КРОК 2

Количественное содержание лидокаина гидрохлорида согласно ГФУ провизор-аналитик определяет методом:

- A*** броматометрии
- B*** алкалометрии
- C*** цериметрии
- D*** йодометрии
- E*** комплексонометрии



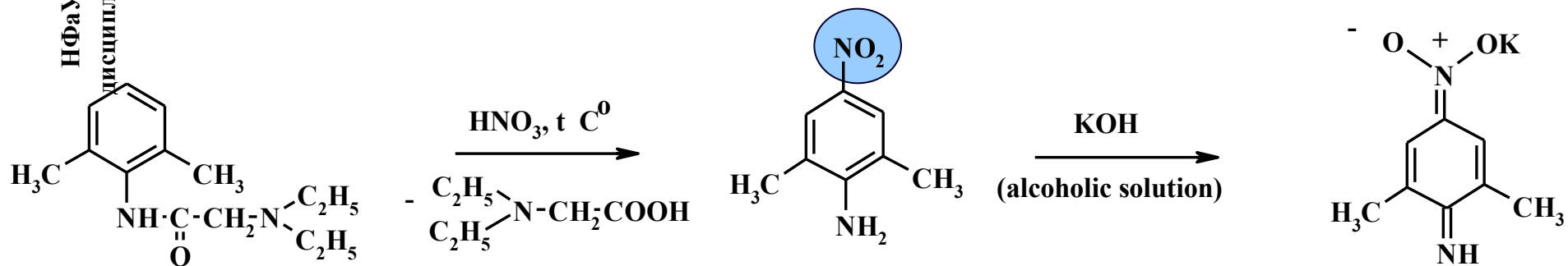
Лидокаина гидрохлорид

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Химические методы:

7. Реакция образования таутомерной соли ацинитроформы, наблюдается **зеленое окрашивание**:

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія





Тесты КРОК 2

Провизор-аналитик проводит идентификацию лидокаина гидрохлорида в соответствии с требованиями ГФУ по появлению осадка, для которого определяют температуру плавления, при взаимодействии с раствором :

- A** кислоты лимонной
- B** кислоты уксусной
- C** кислоты тиогликолевой
- D** кислоты пикриновой
- E** кислоты фосфорной



Тесты КРОК 2

При нагріванні лідокаїна гідрохлориду (ксикаїна) с розчином щелочи утворюється:

- A** 4-метиланілін
- B** 2-метиланілін
- C** 3,5-диметиланілін
- D** 2,6-диметиланілін
- E** 2,4,6-триметиланілін



Формулы расчета содержания действующего вещества в субстанции, в процентах:

Метод отдельных навесок:

1. Прямое титрование:

$$\% = \frac{V_{\text{титранта}} \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_{\text{нав.}}}$$

где K – коэффициент поправки концентрации титранта, рассчитывают по формуле: $K = \frac{C_{\text{практ}}}{C_{\text{теорет}}}$

2. Прямое титрование с контрольным опытом:

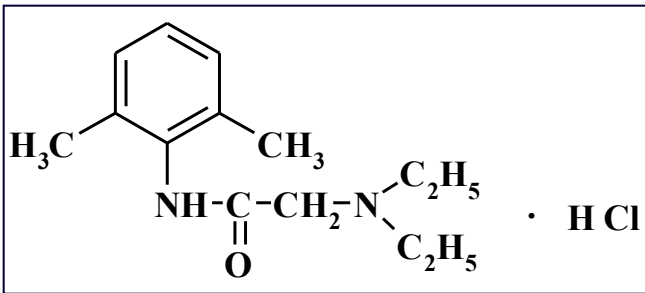
$$\% = \frac{(V_{\text{осн.опыт}} - V_{\text{контр.опыт}}) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_{\text{нав.}}}$$

3. Обратное титрование:

$$\% = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{m_{\text{нав.}}}$$

4. Обратное титрование с контрольным опытом:

$$\% = \frac{(V_{\text{контр.опыт}} - V_{\text{осн.опыт}}) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_{\text{нав.}}}$$



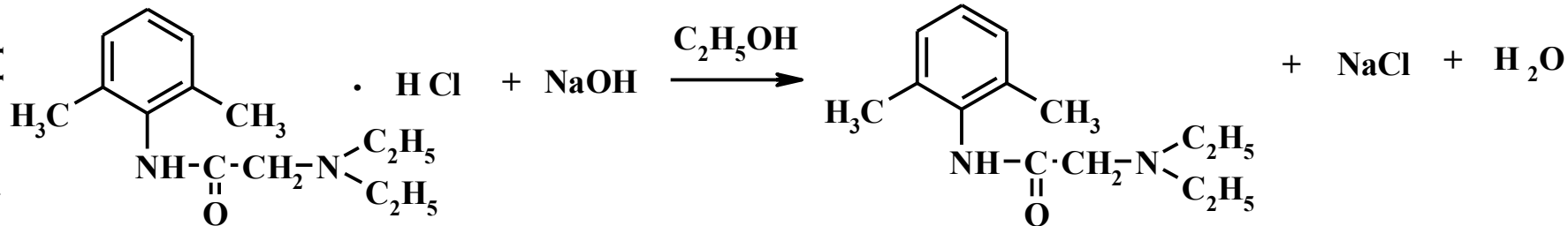
Лидокаина гидрохридро



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Алкаиметрия, индикатор фенолфталеин
 $s=1$.

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія



$$\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_{\text{H}}}$$

$$T, \text{ g/ml} = \frac{C(\text{NaOH}) \cdot s \cdot M_r(\text{лід/гидрохл})}{1000}$$



Тесты КРОК 2

В качестве титрованного раствора при кислотно-основном титровании ксикаина (по связанной хлористоводородной кислоте) провизор-аналитик использует раствор:

- A** натрия нитрита
- B** натрия метилата
- C** натрия гидроксида
- D** натрия эдетата
- E** натрия тиосульфата



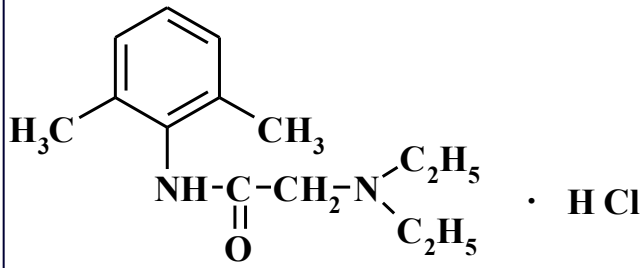
Раствор Лидокаина гидрохлорида 2% для инъекций

Количественное содержание в растворе для инъекций рассчитывают в граммах в 1 мл по формуле (на примере прямого титрования, метод отдельных навесок):

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія



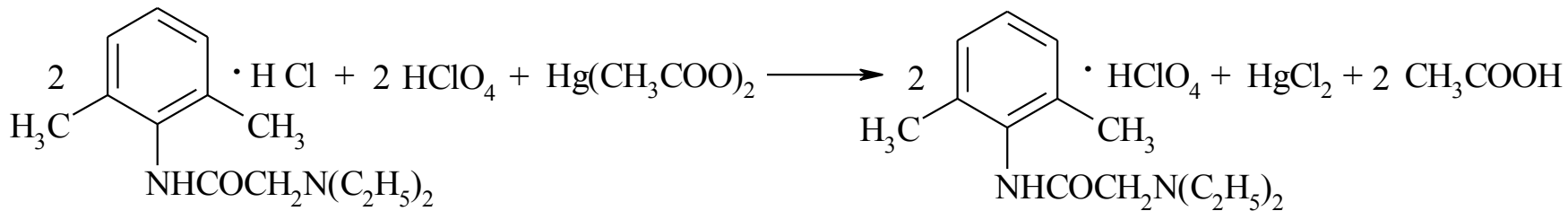
$$X, g = \frac{V_{титранта} \cdot K \cdot T \cdot 1мл}{V_{дляанализа}}$$



Лидокаин(гидрохлорид)

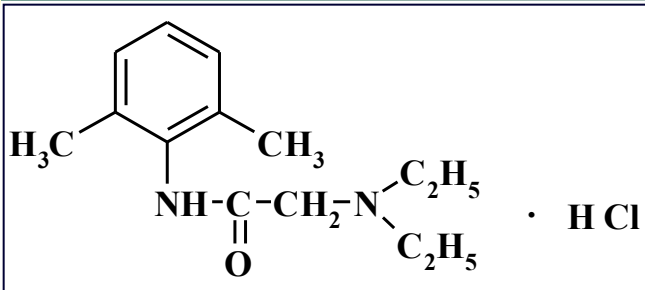
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2. Ацидиметрия в неводной среде, в присутствии ртути ацетата.



$$T = \frac{C_{\text{HClO}_4} \cdot s \cdot M_{(\text{лидокаин}/\text{хл})}}{1000} \left(\frac{\text{г}}{\text{мл}} \right)$$

$$\% = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_{\text{H}}}$$

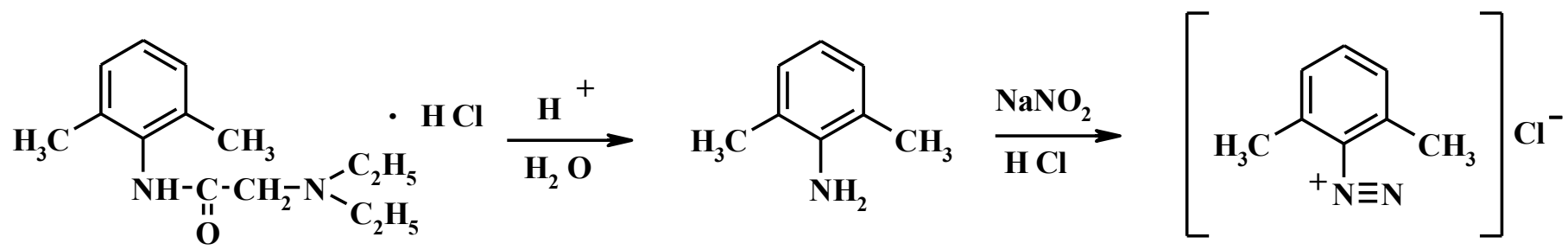


Лидокаина гидрохлорид

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4. Нитритометрия, прямое титрование после гидролиза
Параллельно проводится контрольный опыт.

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія



$$T = \frac{C_{\text{AgNO}_3} \cdot s \cdot M_{(\text{лидокаина}/\text{хл})}}{1000} \left(\frac{\Gamma}{\text{мл}} \right)$$

$$\% = \frac{(V_{\text{NaNO}_2 \text{ осн}} - V_{\text{NaNO}_2 \text{ к.о.}}) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_{\text{H}}}$$



Тесты КРОК 2

Для количественного определения тримекаина (гидрохлорида диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилида) - местного анестетика - используют:

- A** Ацидиметрию в неводной среде
- B** Цериметрию
- C** Перманганатометрию
- D** Броматометрию
- E** Йодометрию



ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т.1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т.2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т.3. – 732 с.
4. Фармацевтична хімія : підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл.III-IV рівнів акред.; вид. 2-ге, випр., доopr. / за заг. ред. проф. П. О. Безуглого. – Вінниця: Нова Книга, 2011. – 560 с.
5. Лекарственные вещества органической природы: лекции по фармацевтической химии для студентов фармацевтических факультетов высших учебных заведений III-IV уровней аккредитации / И. С. Гриценко, С. Г. Таран, З. Г. Ерёмина и др. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 132 с.
6. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. 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.