НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

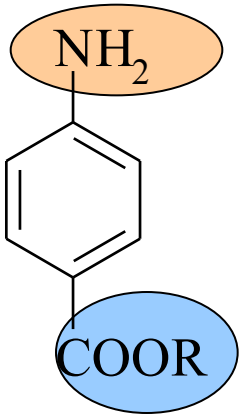
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

ПЛАН

1. Общая характеристика.
2. Классификация.
3. Производные *п*-аминобензойной кислоты: **прокаина гидрохлорид (новокаин), прокаинамида гидрохлорид, тетракаина гидрохлорид (дикаин)**.

ПРОИЗВОДНЫЕ *п*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ



Прокаина гидрохлорид
Прокаинамида гидрохлорид
Дикаин

Химические свойства ароматических аминокислот

Подобно жирным аминокислотам ароматические аминокислоты имеют амфотерный характер за счет наличия кислотного центра (-COOH) и основного центра (-NH_2), и проявляют свойства первичных аминов и карбоновых кислот.

По карбоксильной группе образуют функциональные производные – соли, эстеры, амиды и др.

Наличие аминогруппы обусловливает образование солей с минеральными кислотами, вступают в реакции алкилирования, ацилиролвания, реагируют с азотистой кислотой и т.п.

Местные анестетики

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

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

Периоды исторического развития анестезиологии

- **1 период (эмпирический)**
- Обезболивающие средства (настойка опия, алкоголь) использовались в Д. Египте, Д. Индии, Китае, Греции и др.
- **2 период (донаучный): снятие боли во время операции**
- С 1842-1847 гг. – открытие и начало применения для анестезии при операциях закиси азота, эфира, хлороформа
- Пионеры эфирного наркоза: Лонг, Кларк, Чистович, Мортон
- **3 период (научный): обезболивание и управление жизненными функциями организма**
- Создание анестезиологии и реаниматологии как науки

Виды анестезии

Местная анестезия

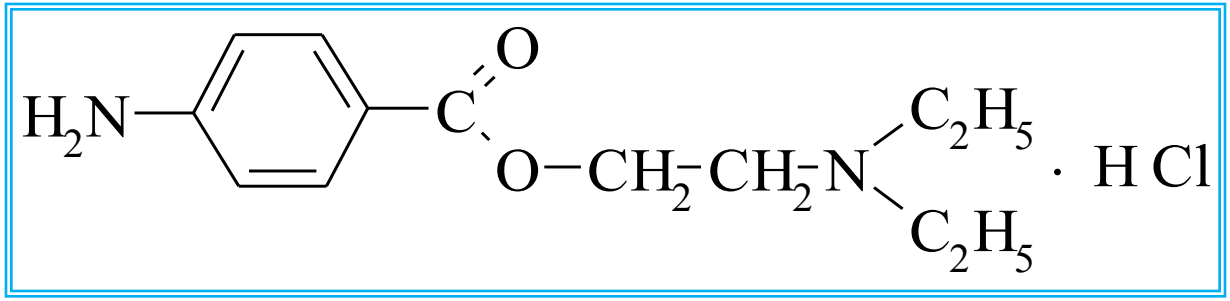
1. Поверхностная (терминальная)
2. Инфильтрационная
3. Регионарная
4. Проводниковая
5. Ганглионарная блокада
6. Спинномозговая анестезия

Общая анестезия (наркоз)

Виды наркоза

- *Фармакодинамический*: ингаляционный неингаляционный
- *Електронаркоз*
- *Гипнонаркоз*

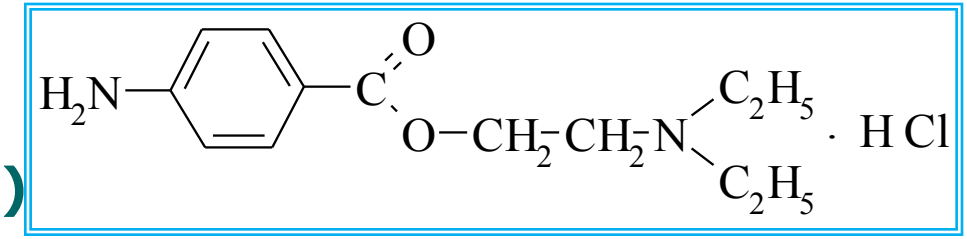
ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИД (PROCAINI HYDROCHORIDUM)



2-диэтиламиноэтил-4-аминобензоата гидрохлорид

Свойства. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте, мал растворим в хлороформ практически не растворим в эфире.

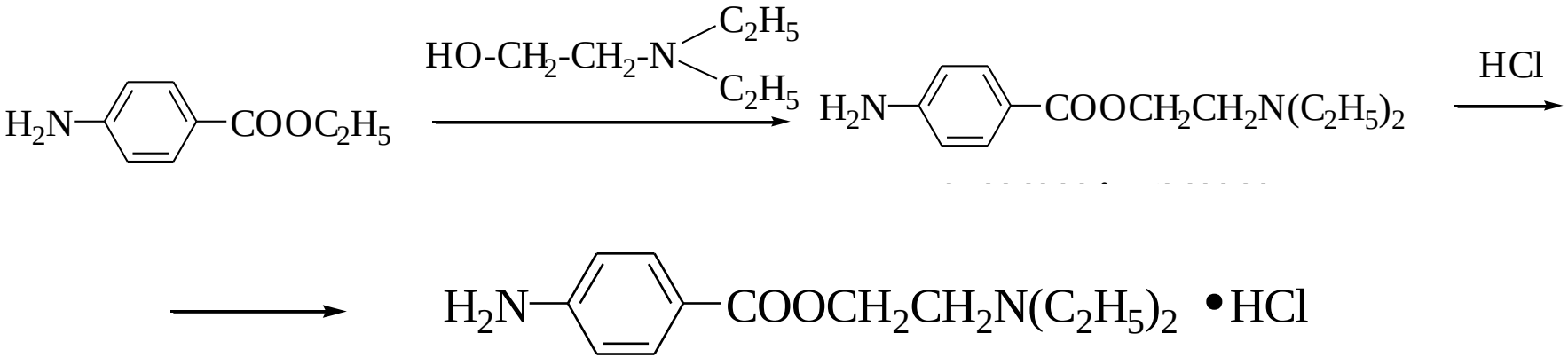
ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИД (PROCAINI HYDROCHORIDUM)



НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

Получение.

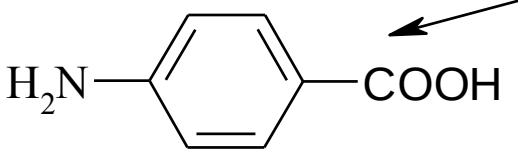
Получают прокаина гидрохлорид из бензокаина реакцией переэтерификации β-диэтиламиноэтанолом в присутствии натрия алкоголята:



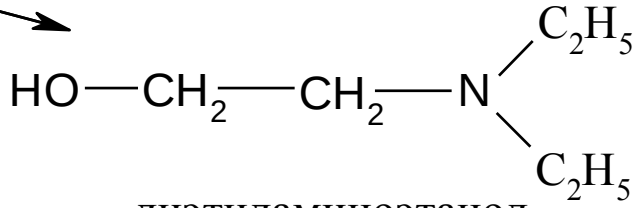
Метаболизм прокаина

прокаин

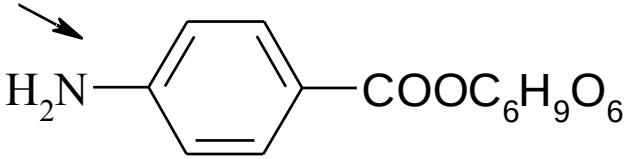
гидролиз



п-аминобензойная кислота



диэтиламиноэтанол

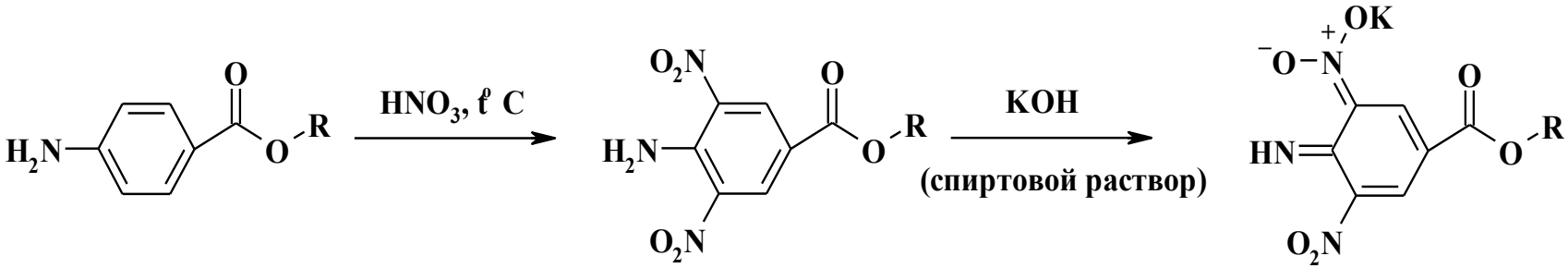


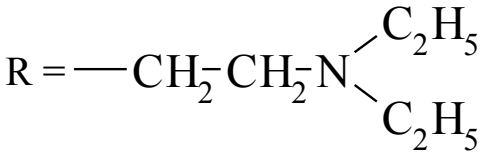
глюкуронид

Идентификация

1. Физико-химические методы: температура плавления, ИК-спектроскопия

2. Реакция образования соли ацинитроформы. Продукт нитрования – динитропроизводное – с раствором калия гидроксида спиртового дает коричневато-красное окрашивание:





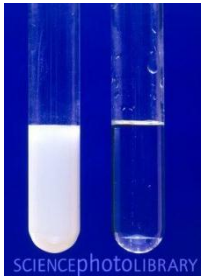
Идентификация

3. Раствор субстанции, подкисленный кислотой серной разведенной, обесцвечивает раствор калия перманганата (отличие от других анестетиков).

4. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды: с раствором серебра нитрата в присутствии кислоты азотной разведенной образуется белый творожистый осадок, растворимый в избытке аммиака:

$$Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NO^{3-}$$

$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O$$

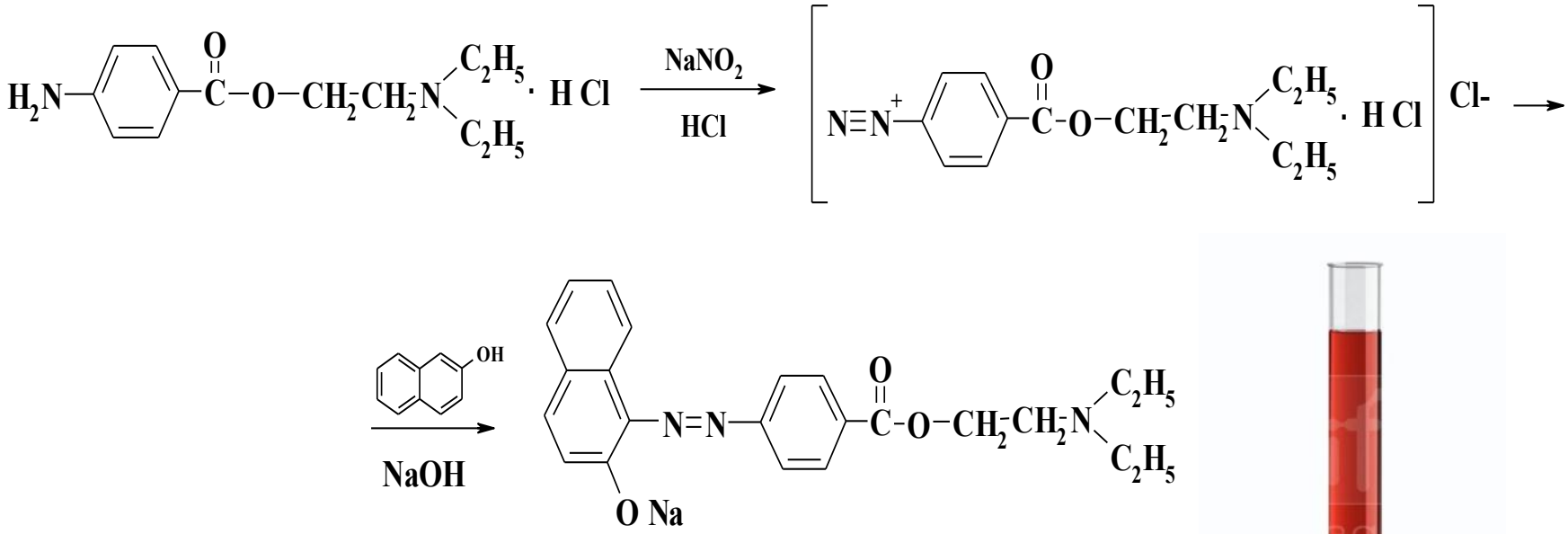


Идентификация

5. *Субстанция дает реакции на первичные ароматические амины*:

а) образование азокрасителя красного цвета:

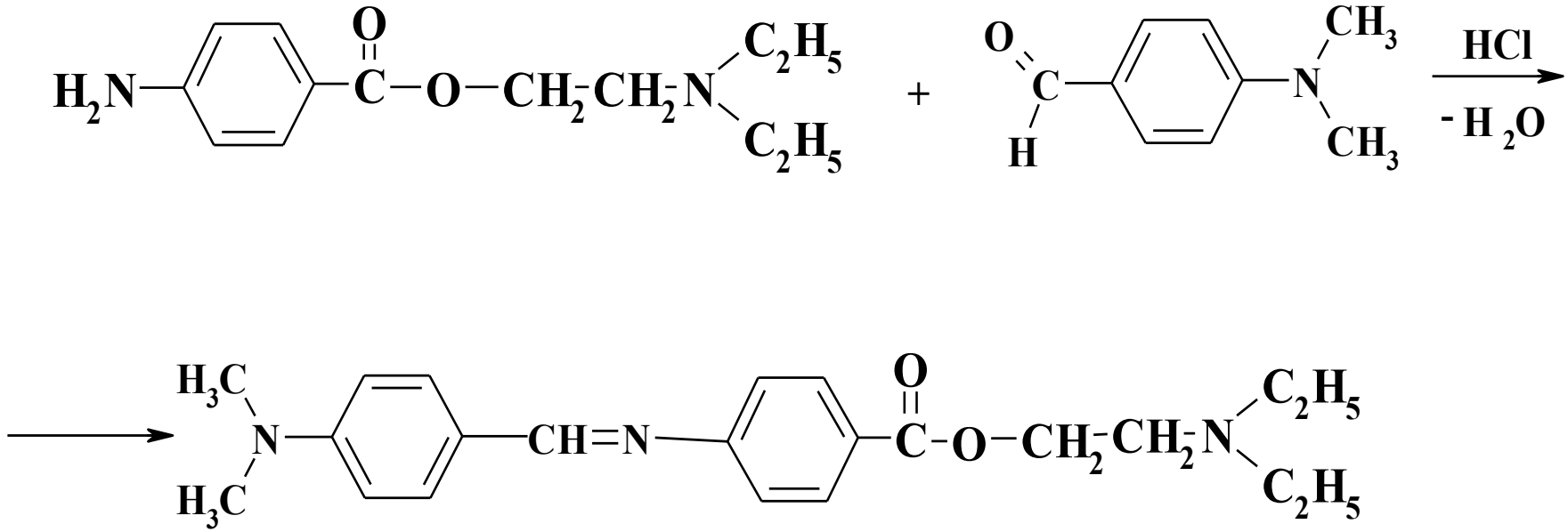
НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія



Идентификация

б) реакцию образования оснований Шиффа. Реакцию проводят в кислой среде с ароматическим альдегидом - появляется оранжевое окрашивание:

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

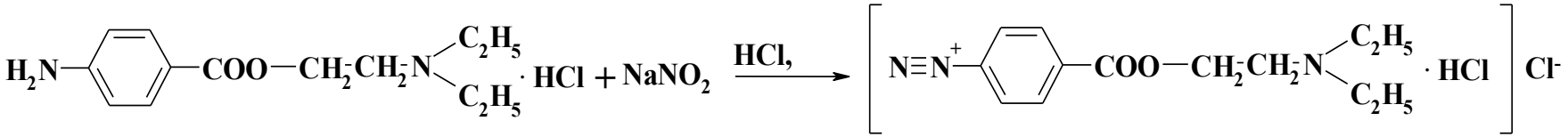


основание Шиффа

Количественное определение

1. **<u>Нитритометрия</u>**, прямое титрование с контрольним опытом; (s=1). Титрант – раствор натрия нитрита; реакцию проводят в присутствии кислоти хлористоводородной разведенной и катализатора калия бромида. Точку эквивалентности определяют с помощью внешнего (йодкрахмальная бумага) или внутренних индикаторов (тропеолин 00, нейтральный красный или смесь тропеолина 00 с метиленовым синим), либо потенциометрически.

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія



В случае использования внешнего индикатора - йодкрахмальной бумаги протекает следующая реакция:

$$5NaNO_2 + 2KIO_3 + 2HCl \rightarrow I_2 + 5NaNO_3 + 2KCl + H_2O$$

Количественное определение

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание действующего вещества, в процентах, в пересчете на сухое вещество) рассчитывают по формуле:

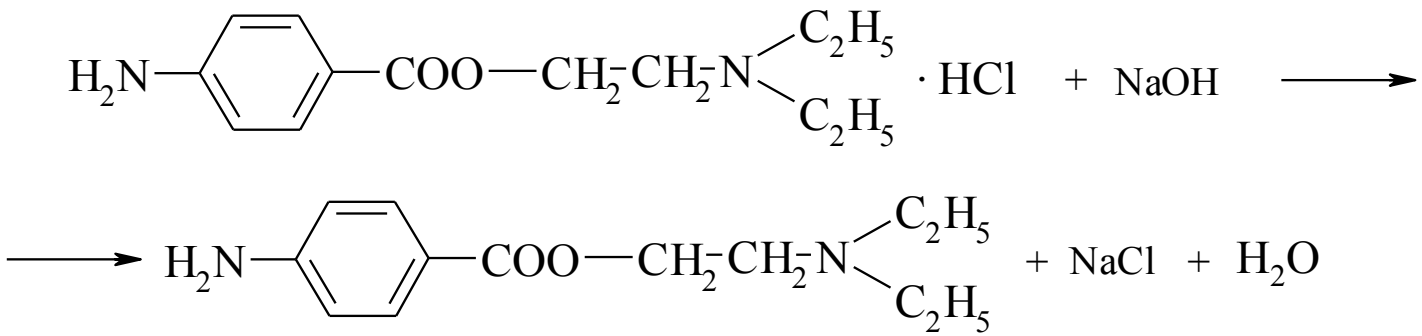
$$\% = \frac{(Vo.o._{(NaNO_2)} - Vк.o._{(NaNO_2)}) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_н \cdot (100 - \%вл.)}$$, где

$$T = \frac{C_{(NaNO_2)} \cdot s \cdot M_{(прокаинагидрохлорида)}}{1000} \left(\text{г}/\text{мл}\right)$$

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

Количественное определение

2. Алкалиметрия, прямое титрование раствором натрия гидроксида по связанной кислоте хлористоводородной в присутствии хлороформа (для извлечения сильного основания прокаина); s=1. Индикатор – фенолфталеин.



Содержание действующего вещества, в процентах,
в пересчете на сухое вещество рассчитывают по формуле:

$$\% = \frac{V_{NaOH} \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_н \cdot (100 - \%вл.)}$$, где

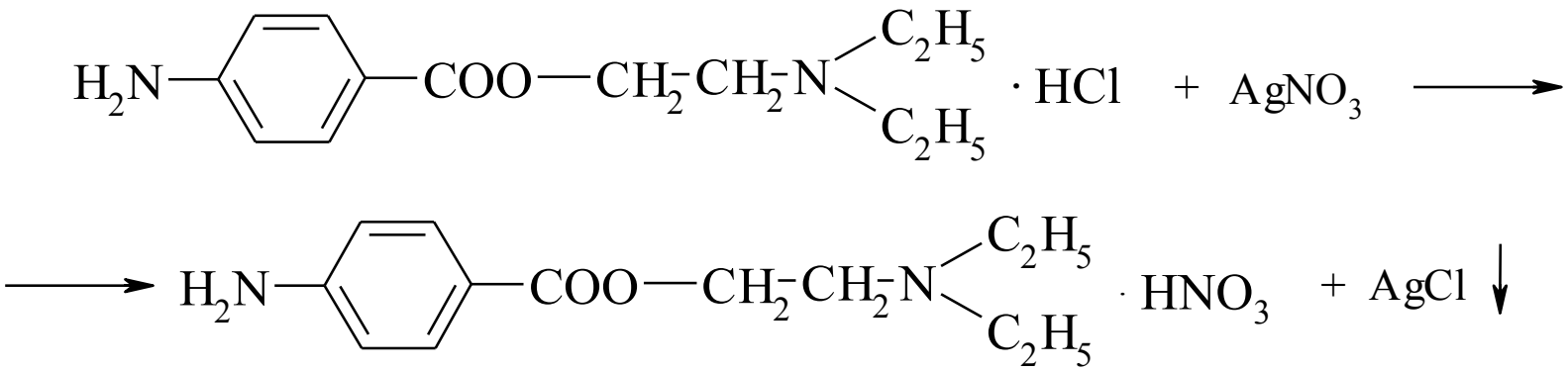
$$T = \frac{c_{(NaOH)} \cdot s \cdot M_{(прокаинагидрохлорида)}}{1000} \left(\text{г}/\text{мл}\right)$$

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

3. <u>Аргентометрия по методу Фаянса.</u>

Прямое титрование раствором серебра нитрата; индикатор – бромфеноловый синий; (s=1).



Содержание действующего вещества, в процентах, в пересчете на сухое вещество рассчитывают по формуле:

$$\% = \frac{V_{AgNO_3} \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_н \cdot (100 - \%вл.)}$$, где

$$T = \frac{c_{(AgNO_3)} \cdot s \cdot M_{(прокаинагидрохлорида)}}{1000} \left(\text{г}/\text{мл}\right)$$

Прокаина гидрохлорид (новокаин) можно синтезировать из:

A пара-нитробензойной кислоты

B орто-нитробензойной кислоты

C мета-нитробензойной кислоты

D бензойной кислоты

E салициловой кислоты

Фармацевтическая химия изучает способы получения лекарственных средств. При взаимодействии анестезина с бета-диэтиламиноэтанолом в присутствии натрия этилата с последующим подкислением кислотой хлористоводородной получают:

A прокаина гидрохлорид

B прокаинамида гидрохлорид

C дикаин

D ксикаин

E тримекаин

Прокаина гидрохлорид получают реакцией переэтерификации в присутствии алкоголята натрия с:

A бензокаина (анестезина)

B резорцина

C кислоты салициловой

D бензола

E тримекаина

Фармацевтическая химия изучает способы получения лекарственных средств. При взаимодействии анестезина с бета-диэтиламиноэтанолом в присутствии натрия этилата с последующим подкислением кислотой хлористоводородной получают:

A прокаина гидрохлорид

B прокаинамида гидрохлорид

C дикаин

D ксикаин

E тримекаин

Прокаина гидрохлорид применяется в качестве местноанестезирующего средства и является производным:

A п-аминобензойной кислоты

B ацетилсалициловой кислоты

C сульфаниловой кислоты

D бензойной кислоты

E никотиновой кислоты

Провизор-аналитик исследует прокаина гидрохлорид. При взаимодействии анализируемого вещества с раствором натрия гидроксида образуется:

A маслянистая жидкость

B белый осадок

C красное окрашивание

D желтый осадок

E синее окрашивание

В контрольно-аналитической лаборатории исследуется субстанция прокаина гидрохлорида. Какой из перечисленных реактивов можно использовать для его идентификации?

A серебра нитрат
B натрия хлорид
C кальция оксалат
D калия бромид
E меди сульфат

Одной из реакций идентификации прокаина гидрохлорида (новокаина) является реакция:

A на первичную ароматическую аминогруппу
B на альдегидную группу
C на сульфат-ионы
D на фенольный гидроксил
E на спиртовый гидроксил

Провизор контрольно-аналитической лаборатории исследует субстанцию прокаина гидрохлорида в соответствии с требованиями ГФУ. Каким методом ГФУ рекомендует определять количественное содержание этого препарата?

A нитритометрии

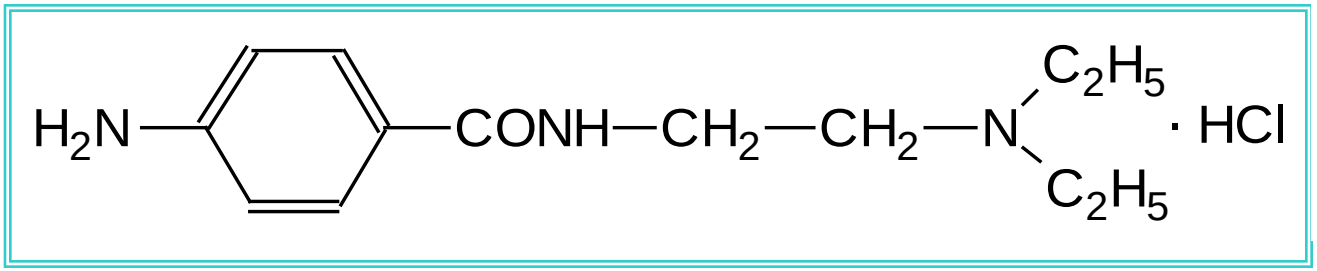
B броматометрии

C ацидиметрии

D алкалиметрии

E комплексонометрии

ПРОКАИНАМИДА ГИДРОХЛОРИД
PROCAINAMIDE HYDROCHLORIDUM

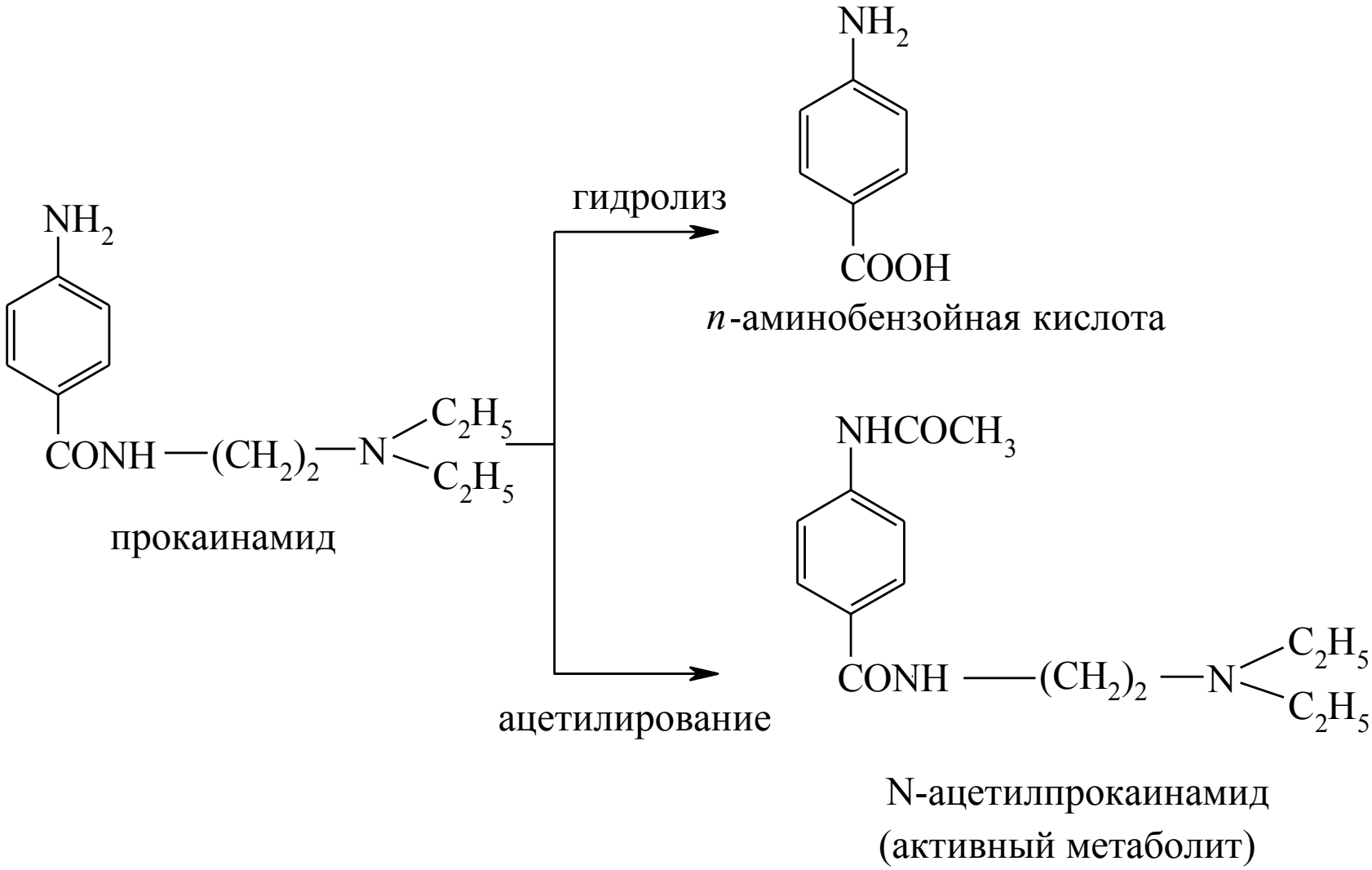


4-амино-*N*-[2-(диэтиламино)этил]бензамида гидрохлорид

Описание. Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета, гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в эфире.

Метаболизм прокаинамида



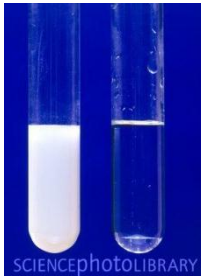
Идентификация.

1.Физико-химические методы: температура плавления, УФ- и ИК-спектрофотометрия .

2. Субстанция дает реакцию (а) на хлориды: с раствором серебра нитрата в присутствии кисоты азотной разведенной образуется белый творожистый осадок, растворимый в избытке аммиака:

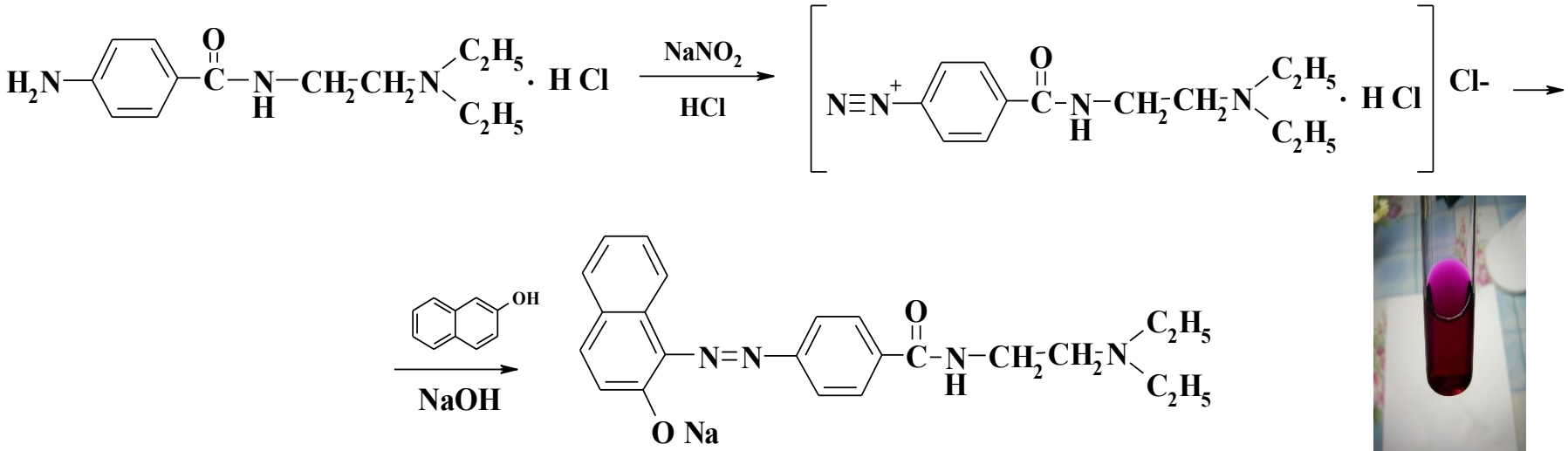
$$Cl^- + AgNO_3 \rightarrow AgCl\downarrow + NO_3^-$$

$$AgCl + 2NH_4OH \rightarrow [Ag(NH_3)_2]Cl + 2H_2O$$



Идентификация.

3. Субстанция дает реакцию на первичные ароматические амины – образуется азокраситель красно-фиолетового цвета:

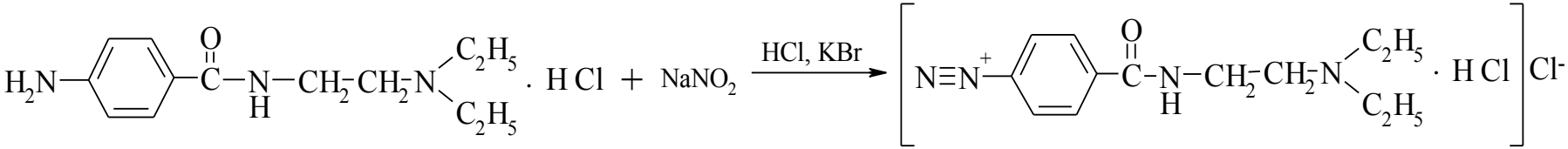


4. С аммония ванадатом NH_4VO_3 в кислой среде наблюдается вишнево-красное окрашивание (специфическая реакция).

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

Количественное определение

<u>Нитритометрия</u>, прямое титрование; (s=1).



В случае использования внешнего индикатора - йодкрахмальной бумаги протекает следующая реакция:

$$5NaNO_2 + 2KIO_3 + 2HCl \rightarrow I_2 + 5NaNO_3 + 2KCl + H_2O$$

Параллельно проводят контрольный опыт.
Содержание действующего вещества, в процентах, в пересчете на сухое вещество) рассчитывают по формуле:

$$\% = \frac{(Vo.o._{(NaNO_2)} - Vк.o._{(NaNO_2)}) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_н \cdot (100 - \%вл.)}, \text{ где } T = \frac{C_{(NaNO_2)} \cdot s \cdot M_{(прокаинамида гидрохлорида)}}{1000} \left(Г/мл\right)$$

Применение. Антиаритмическое средство, оказывает мембраностабилизирующее действие. Применяется при нарушении сердечного ритма.

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

На принадлежность прокаинамида гидрохлорида к производным пара-аминобензойной кислоты указывает положительная реакция на:

A первичную ароматическую аминогруппу

B альдегидную группу

C сложноэфирную группу

D кетогруппу

E нитрогруппу

Прокаинамида гидрохлорид (новокаинамид) можно отличить от прокаина гидрохлорида (новокаина) с помощью реактива:

A аммония ванадата

B аммония хлорида

C аммония гидроксида

D серебра нитрата

E бромной воды

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

Провизор-аналитик выполняет идентификацию прокаинамида гидрохлорида. В результате реакции азосочетания образуется азокраситель красного цвета, что свидетельствует о наличии в его структуре:

A первичной ароматической аминогруппы

B спиртового гидроксила

C альдегидной группы

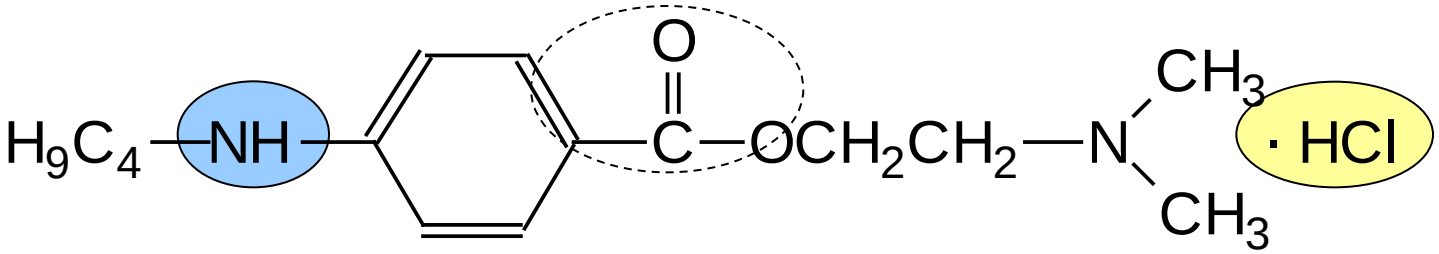
D фенольного гидроксила

E амидной группы

На самостоятельную работу студентов выносится изучение тетракаина гидрохлорида (дикаин).

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

Тетракаина гидрохлоид
Tetracaini hydrochloridum
Дикаин (Dicainum)



β-Диметиламиноэтилового эфира
n-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид

ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учеб. пособие в 2 ч. / В. Г. Беликов. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 616 с.
2. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР- Медиа, 2006. – 640 с.
3. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М. Д. Машковский. – М. : Новая Волна, 2006. – 1206 с.
4. Лекарственные средства алифатической и ароматической структуры : лекции по фармацевтической химии для студентов фармацевтических факультетов высших учебных заведений III-IV уровней аккредитации / И. С. Гриценко, С. Г. Таран, С. Г. Исаев и др. – Х. : Изд-во НФаУ, 2014. – 147 с.
5. Лекарственные средства неорганической природы: лекции по фармацевтической химии для студентов факультета подготовки иностранных граждан высших фармацевтических учебных заведений III-IV уровней аккредитации / И. С. Гриценко, С. Г. Таран, С. Г. Исаев и др. – Х. : Изд-во НФаУ, 2014. – 72 с.
6. Арзамасцев, А. П. Фармакопейный анализ / А. П. Арзамасцев. – М. : Медицина, 1971. – 240 с.
7. Фармацевтический анализ : учеб. пособие для студ. вузов Ф 24 / П. А. Безуглый, В. А. Георгиянц, И. С. Гриценко [и др.] ; под общ. ред. В. А. Георгиянц. – Х. : НФаУ ; Оригинал, 2016. – 541 с.
8. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм / Н. П. Максютина, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко [и др.]. – К. : Здоров’я, 1976. – 248 с.
9. Брутко, Л. И. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов / Л. И. Брутко, С. В. Гриценко. – М. : Медицина, 1978. – 256 с.
10. Мелентьева, Г. А. Фармацевтическая химия : в 2-х т. / Г. А. Мелентьева. – М. : Медицина, 1976. Т. 1. – 780 с.; Т. 2. – 827 с.
11. Погодина Л. И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм / Л. И. Погодина. – Минск : Высш. шк., 1985. – 240 с.
12. Полюдек-Фабини Р. Органический анализ : пер. С. нем. / Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих. – Л. : Химия, 1981. – 624 с.
13. Пономарев В. Д. Аналитическая химия : в 2-х ч. / В. Д. Пономарев. – М. : Высш. шк., 1985, 1982. – Т. 1. – 304 с.; Т. 2. – 288 с.
14. Практическое руководство по физико-химическим методам анализа / под ред. И. П. Алимарина, В. М. Иванова. – М. : Изд-во Моск. ун-та, 1987. – 205.
15. The European Pharmacopea. 7th edition. – Published by the Directorate for the Quality of Medicines&Healthcare of the Council of Europe. – Council of Europe, 6707 Strasbourg Gedex, France. – 2010.