



Национальный фармацевтический университет Кафедра медицинской химии

НФаУ кафедра медичної хімії
дисципліна: фармацевтична хімія

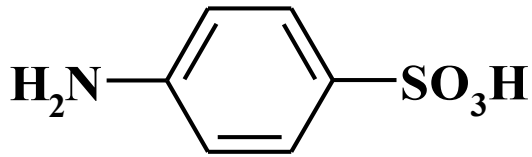
Лекарственные вещества, производные амидов сульфаниловой кислоты



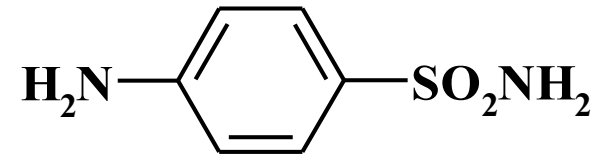
ПЛАН ЛЕКЦІЇ

- 1. Амиды сульфаниловой кислоты (сульфаниламиды)**
- 2. Конкурентный механизм действия сульфаниламидов**
- 3. Общие химические свойства и методы количественного определения сульфаниламидов**
- 4. Методы анализа лекарственных средств: сульфаниламид, сульфацетамид натрия, фталилсульфатиазол**

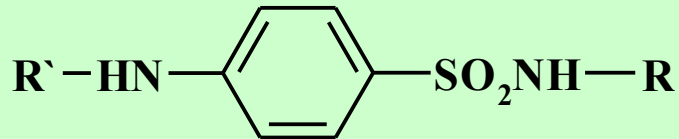
Амиды сульфаниловой кислоты (сульфаниламиды)



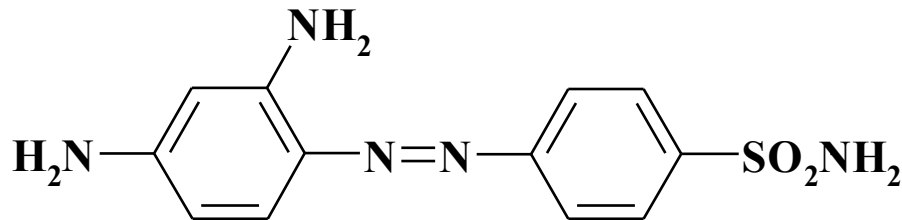
сульфаниловая кислота



амид сульфаниловой кислоты



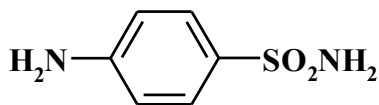
общая формула сульфаниламидов



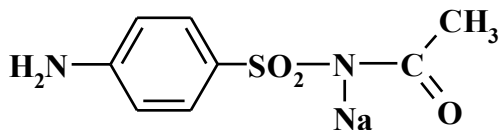
«красный» стрептоцид (пронтозил)



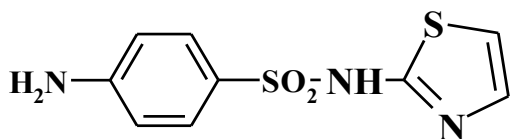
Наиболее важные представители



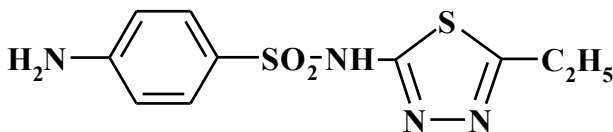
сульфаниламид (стрептоцид)



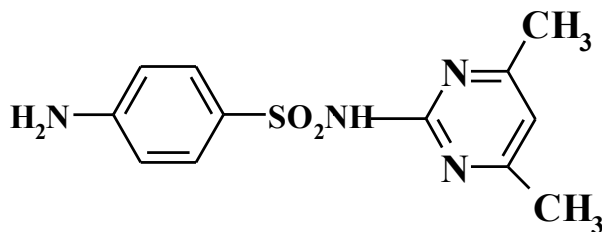
сульфацетамид-натрий
(сульфацил-натрий, альбуцид)



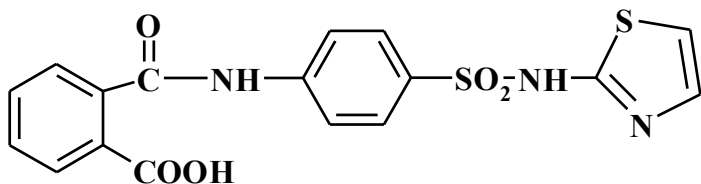
сульфатиазол (норсульфазол)



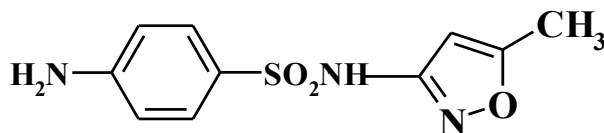
сульфаэтидол (этазол)



сульфадимидин (сульфадимезин)

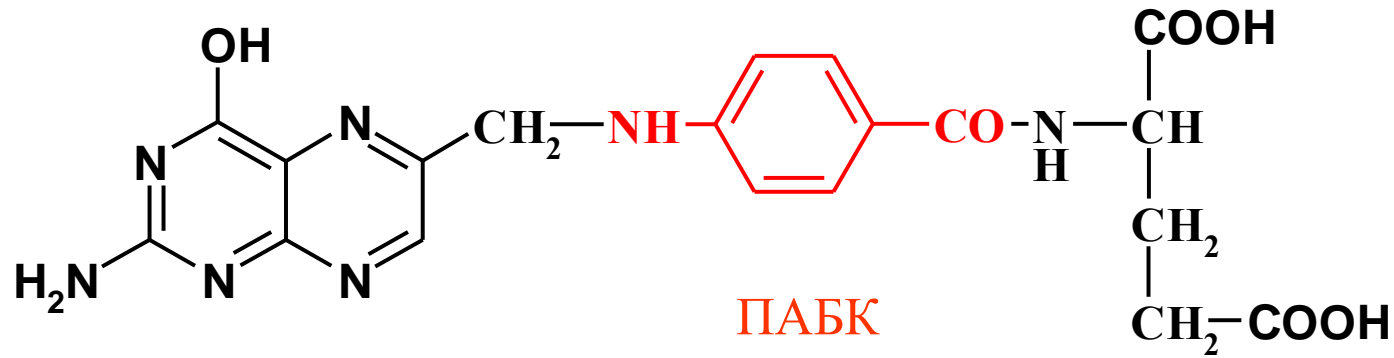


фталилсульфатиазол (фталазол)



сульфаметоксазол

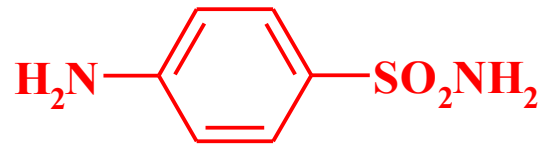
Конкурентный механизм действия



птеридин

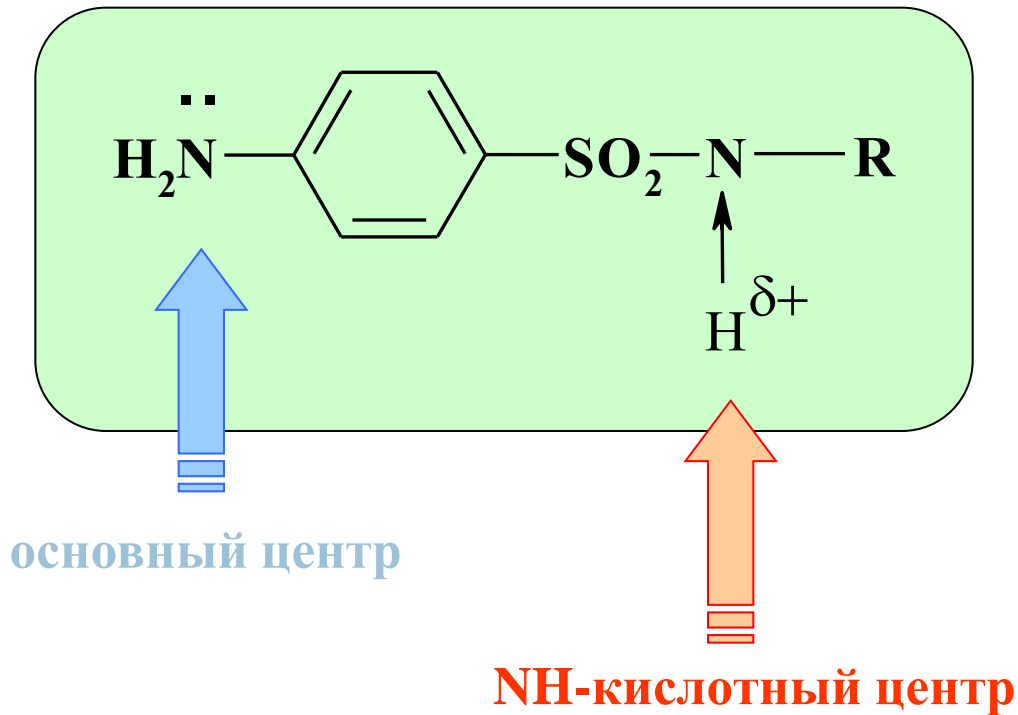
ПАБК

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА



сульфаниламид

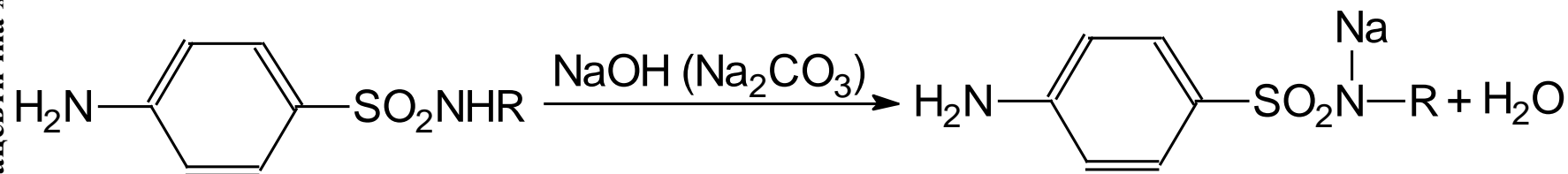
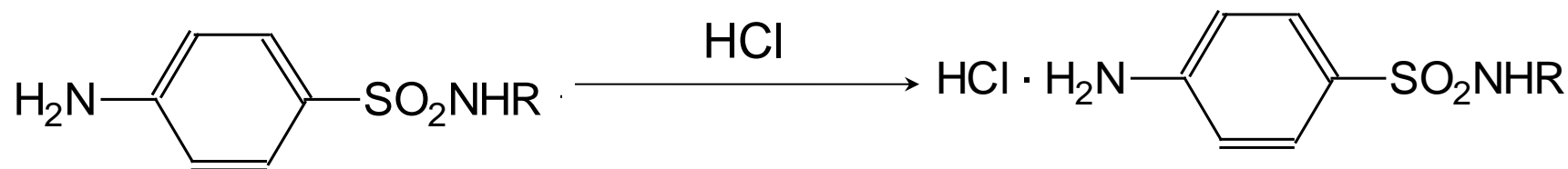
Строение сульфаниламидных препаратов



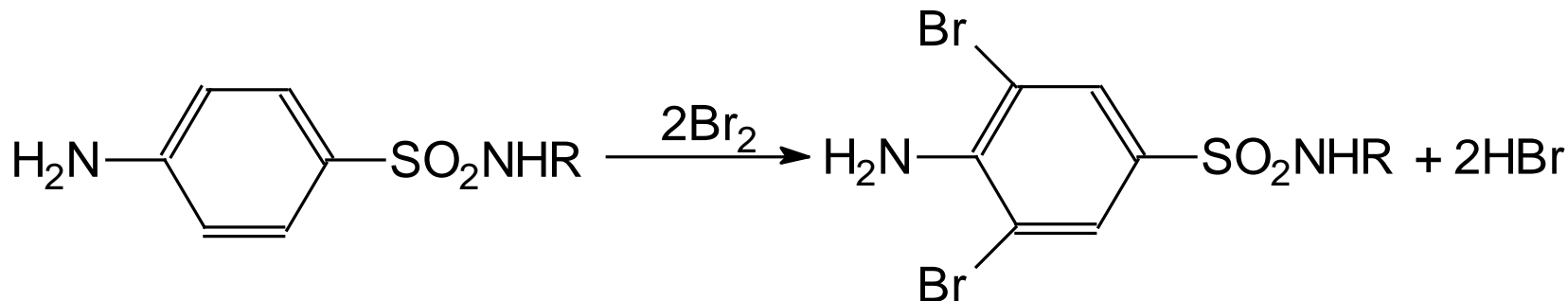


Общие химические свойства

1. Амфотерные свойства (первичная ароматическая аминогруппа, сульфамидная группа) – растворение в кислотах и щелочах:



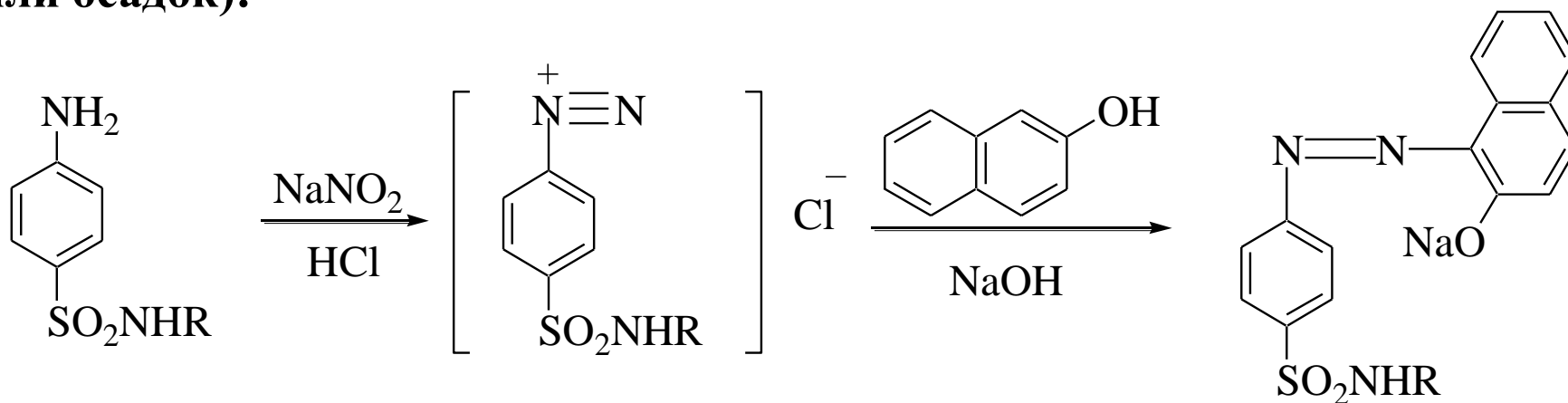
2. Реакции замещения по ароматическому кольцу (обесцвечивание бромной воды):



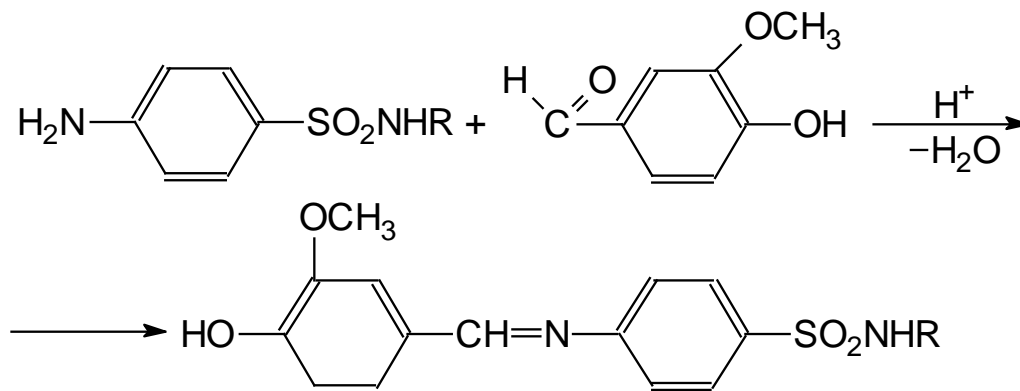


3. Первичная ароматическая аминогруппа

а) Реакция диазотирования с последующим азосочетанием сразу или после гидролиза (вишнево-красное или оранжево-красное окрашивание или осадок):



б) Лигниновая проба - гидролиз лигнина с образованием ароматических альдегидов, реагирующих с первичной ароматической аминогруппой с образованием шиффовых оснований (оранжево-красное окрашивание):





Образование плавов:

при нагревании сульфаниламидов в сухой пробирке (пиролиз) образуются плавы разного цвета и выделяются различные газообразные продукты.

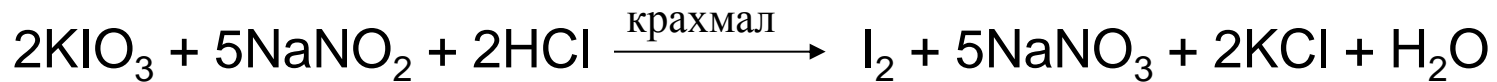
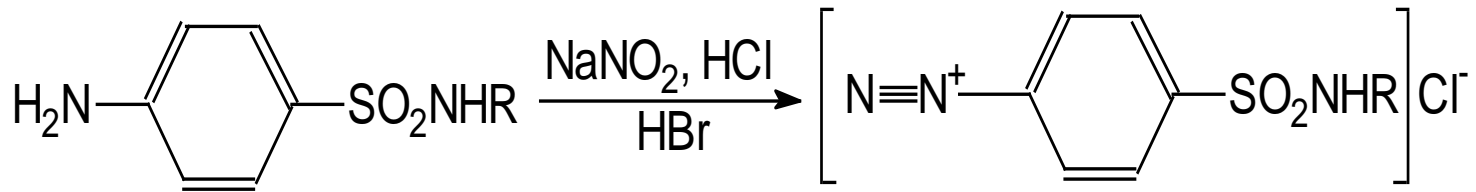
Реакция позволяет отличить некоторые сульфаниламиды друг от друга.

- 7. Реакция с раствором натрия нитропрусида:
образуются красные или красно-коричневые растворы или осадки.**
- 8. Физико-химические методы идентификации:
ИК- и УФ-спектроскопии, температура плавления.**



Методы количественного определения

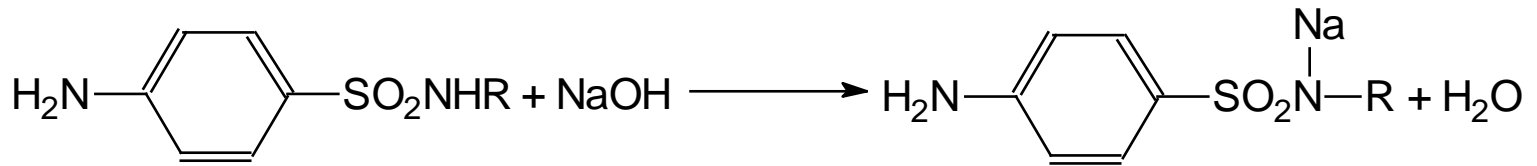
1. Нитритометрия, прямое титрование, метод отдельных навесок. Титрант - раствор натрия нитрита. Катализатор - калия бромид. Температура не выше 20°C. Индикаторы внутренние (тропеолин 00 с метиленовым синим – до голубого окрашивания), внешние (йодид крахмальная бумага – до посинения бумаги), электрометрически (ГФУ); ($S=1$):



$$\% = \frac{V * K * T * 100}{m_H}$$

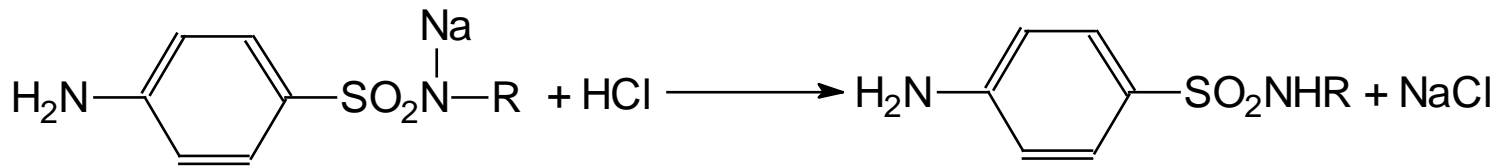


2. Алкаліметрія (кислотні форми) за счет кислотних свойств сульфамидной группы (титрование в водно-ацетоновой, спиртовой, неводной (ДМФА) средах), прямое титрование, метод отдельных навесок. Титрант - раствор натрия гидроксида. Индикатор тимолфталейн (титруют от бесцветного до синего окрашивания) (S=1):



$$\% = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100}{m_n}$$

3. Ацидиметрия. Натриевые соли сульфаниламидов можно титровать кислотой хлористоводородной в спирто-ацетоновой среде, индикатор – метиловый оранжевый (титруют до розового окрашивания); (S=1):

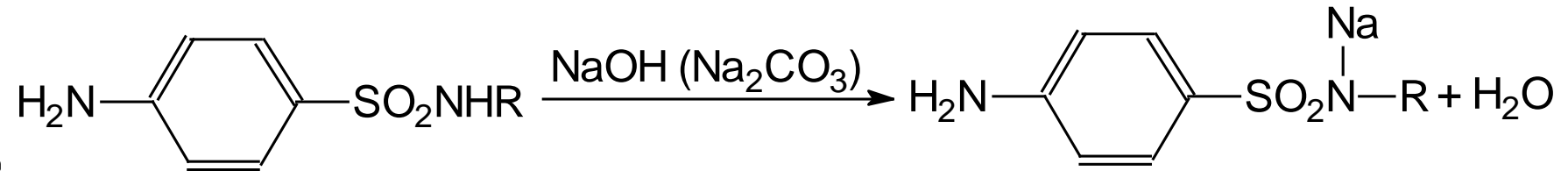


$$\% = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100}{m_n}$$

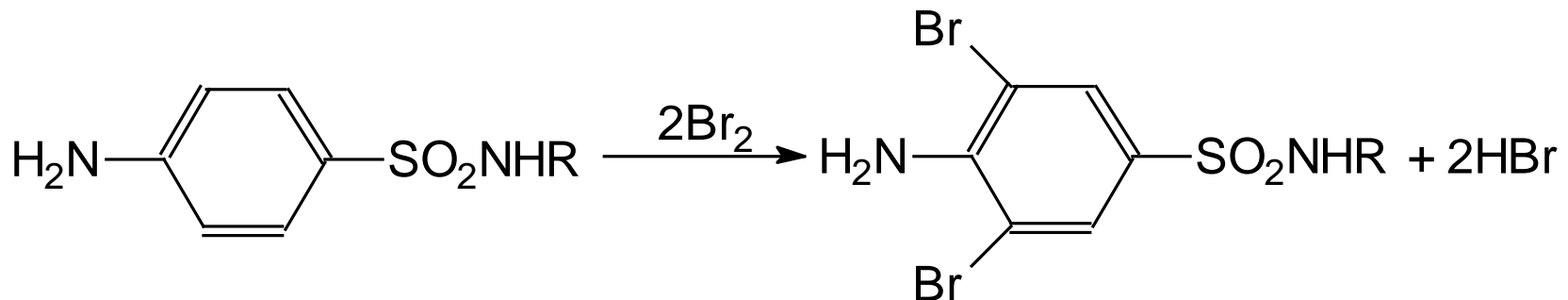


Общие химические свойства

1. Амфотерные свойства (первичная ароматическая аминогруппа, сульфамидная группа) – растворение в кислотах и щелочах:



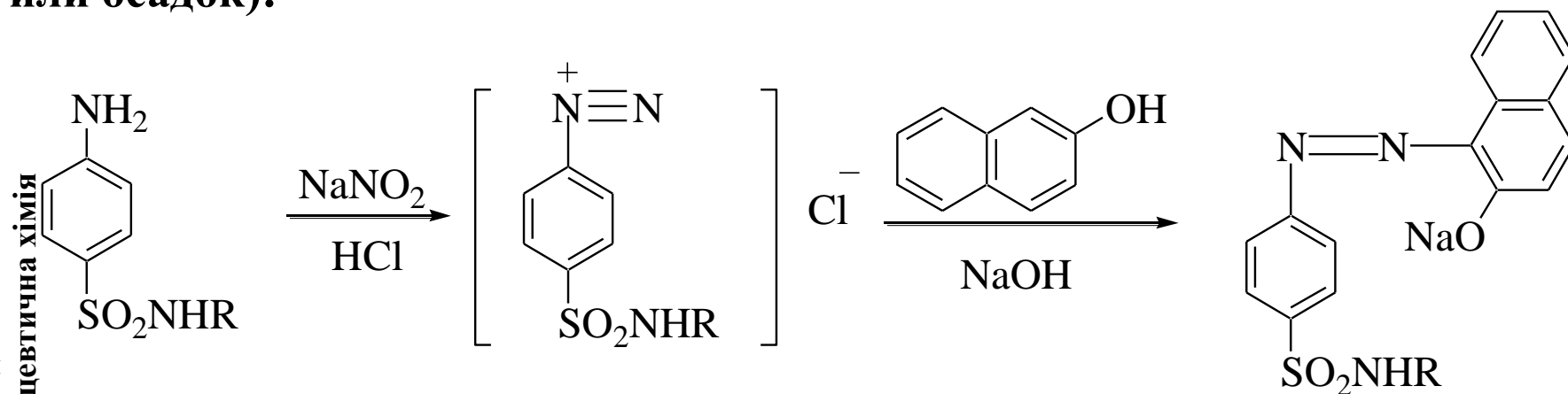
2. Реакции замещения по ароматическому кольцу (обесцвечивание бромной воды):



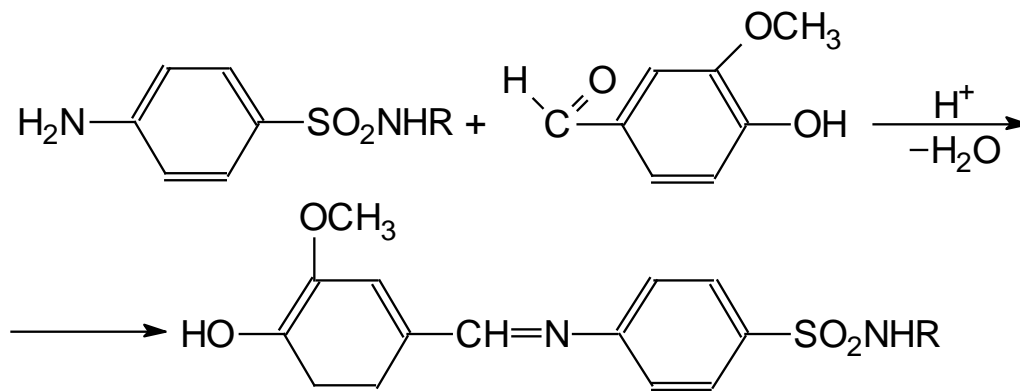


Первичная ароматическая аминогруппа

а) Реакция диазотирования с последующим азосочетанием сразу или после гидролиза (вишнево-красное или оранжево-красное окрашивание или осадок):



б) Лигниновая проба - гидролиз лигнина с образованием ароматических альдегидов, реагирующих с первичной ароматической аминогруппой с образованием шиффовых оснований (оранжево-красное окрашивание):





6. Образование плавов:

при нагревании сульфаниламидов в сухой пробирке (пиролиз) образуются плавы разного цвета и выделяются различные газообразные продукты.

Реакция позволяет отличить некоторые сульфаниламиды друг от друга.

7. Реакция с раствором натрия нитропрусида:

образуются красные или красно-коричневые растворы или осадки.

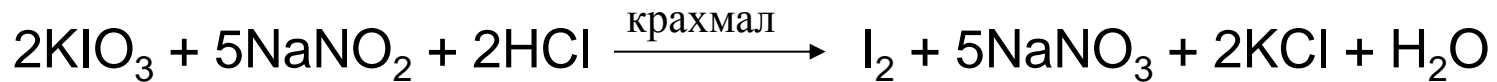
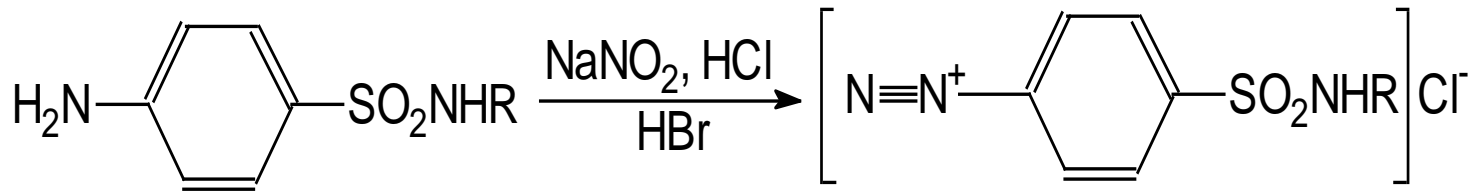
8. Физико-химические методы идентификации:

ИК- и УФ-спектроскопии, температура плавления.



Методы количественного определения

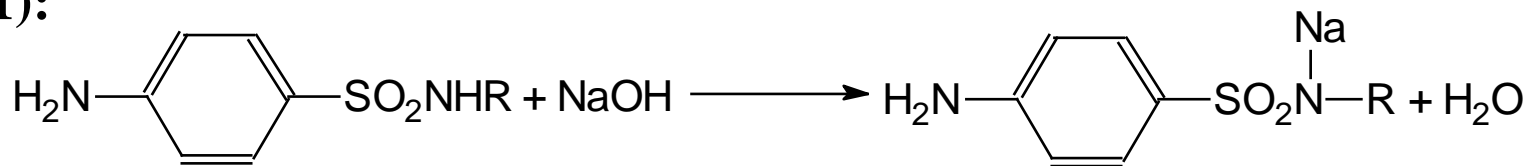
1. Нитритометрия, прямое титрование, метод отдельных навесок. Титрант - раствор натрия нитрита. Катализатор - калия бромид. Температура не выше 20°C. Индикаторы внутренние (тропеолин 00 с метиленовым синим – до голубого окрашивания), внешние (йодид крахмальная бумага – до посинения бумаги), электрометрически (ГФУ); ($S=1$):



$$\% = \frac{V * K * T * 100}{m_H}$$

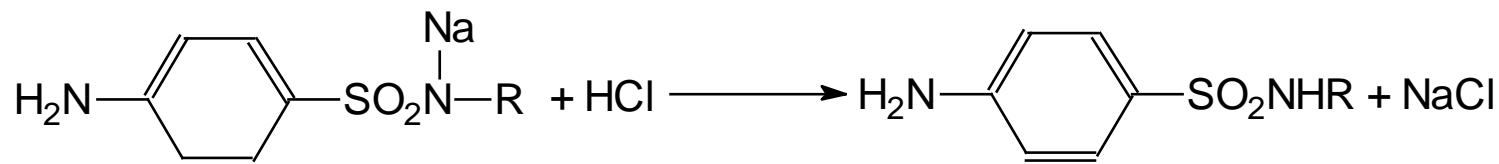


2. Алкаліметрія (кислотні форми) за счет кислотних свойств сульфамидної групи (титрування в водно-ацетонової, спиртової, неводної (ДМФА) средах), пряме титрування, метод окремих навесок. Титрант - розчин натрія гідроксида. Індикатор тимолфталейн (титрують від безцветного до синього окрашування) (S=1):



$$\% = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100}{m_n}$$

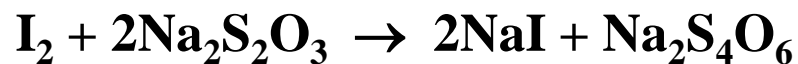
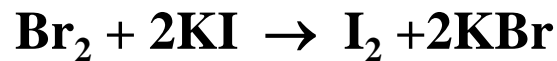
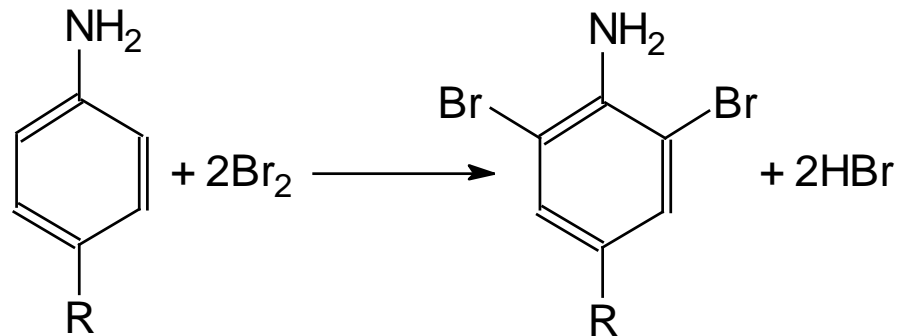
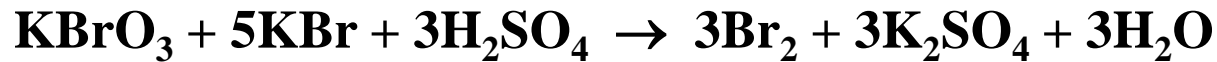
3. Ацидиметрія. Натрієві соли сульфаниламидов можно титрувати кислотою хлористоводородною в спирто-ацетонової среде, індикатор - метиловий оранжевий (титрують до рожевого окрашування); (S=1):



$$\% = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100}{m_n}$$



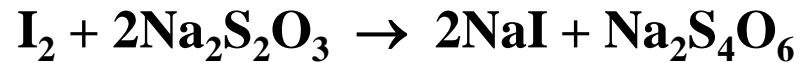
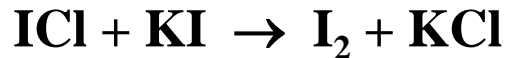
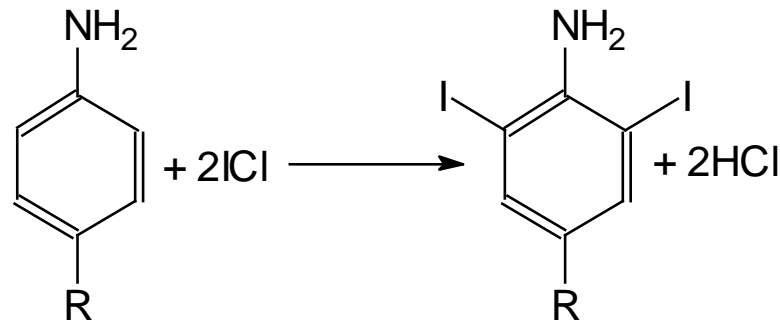
4. Броматометрия, метод обратного титрования с контрольным опытом. Титрант - раствор калия бромата. Избыток брома определяют иодометрически. Индикатор – крахмал (титруют до исчезновения синего окрашивания); (S=1,5):



$$\% = \frac{(V_{k.o} - V) \cdot T \cdot K \cdot 100}{m_n}$$



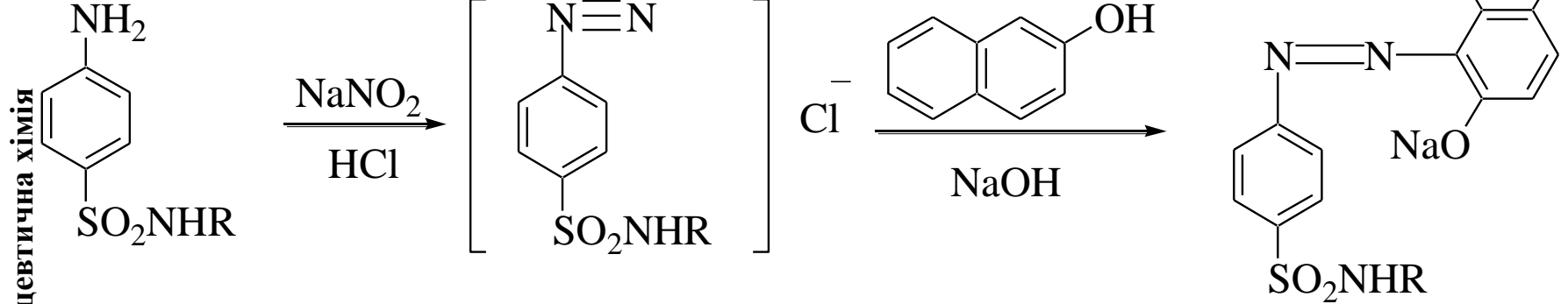
5. Йодхлорометрія, обратное титрование с контрольным опытом.
Метод основан на реакції галогенірованія препаратів титрованим розв'язком іодмонохлорид. Избыток іодмонохлорида определяють іодометрически. Индикатор - крахмал (титрують до исчезновения синего окрашивания); ($S=1/2$):



$$\% = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V_{\text{o.}}) * K * T * 100}{m_{\text{H}}}$$



6. Фотоколориметрия после проведения реакции образования азокрасителя.



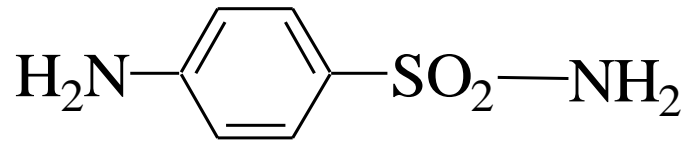
$$\% = \frac{A \cdot C_1}{A_1}$$

7. Рефрактометрия для жидких лекарственных форм: сульфацил-натрия (раствор сульфацил-натрия (альбуцида) - 10%, 20%, 30%).

$$\% = \frac{n - n_0}{F}$$



СУЛЬФАНИЛАМИД (Sulfanilamidum) (ГФУ 1.2) СТРЕПТОЦИД (STREPTOCIDUM)



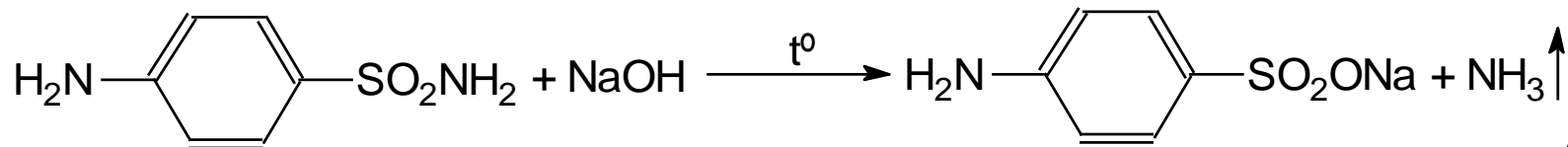
4-аминобензолсульфонамид

Идентификация (ГФУ)

1. Температура плавления. От 164,5°C до 166,0°C.
2. ИК-спектроскопия.
3. Тонкослойная хроматография в сравнении со стандартным раствором.
4. Реакция на первичную ароматическую аминогруппу.

Нефармакопейные реакции

1. При нагревании с натрия гидроксидом - запах аммиака:



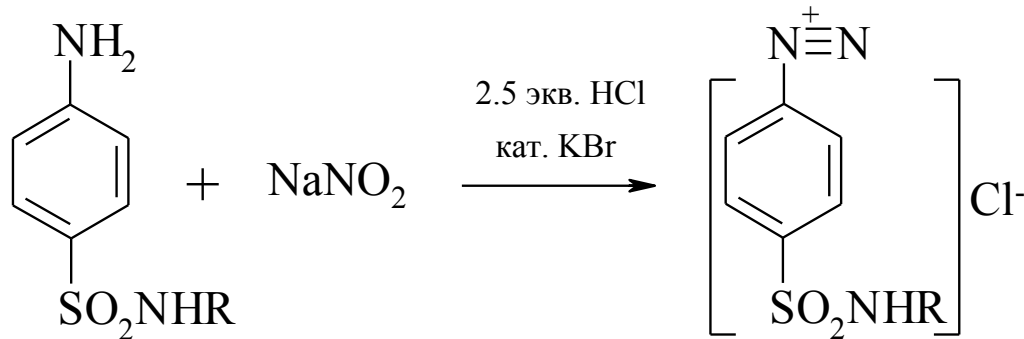


Образование плава сине-фиолетового цвета с выделением анилина и аммиака (специфический запах).

3. Появление окраски при действии окислителей (H₂O₂ и FeCl₃ - красно-фиолетовое окрашивание).

Количественное определение (ГФУ)

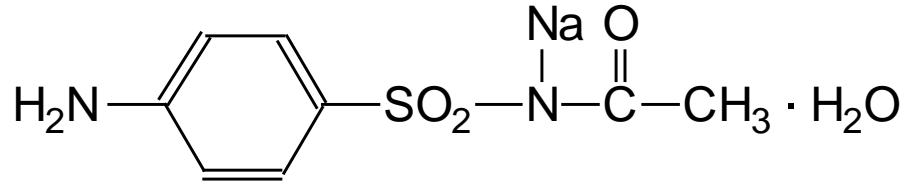
Нитритометрия. Прямое титрование, метод отдельных навесок. Точку эквивалентности определяют электрометрически. Учитывают влажность.



$$\% = \frac{V * T * K * 100 * 100}{m_n * (100 - \% \text{ВЛ})}$$



СУЛЬФАЦЕТАМИД НАТРИЯ (Sulfacetamidum natricum) (ГФУ 1.2) СУЛЬФАЦИЛ-НАТРИЙ (SULFACYLUM-NATRIUM)



Натрия п-аминобензолсульфонилацетамид
Натрия N-[(4-аминофенил)сульфонил]ацетамид

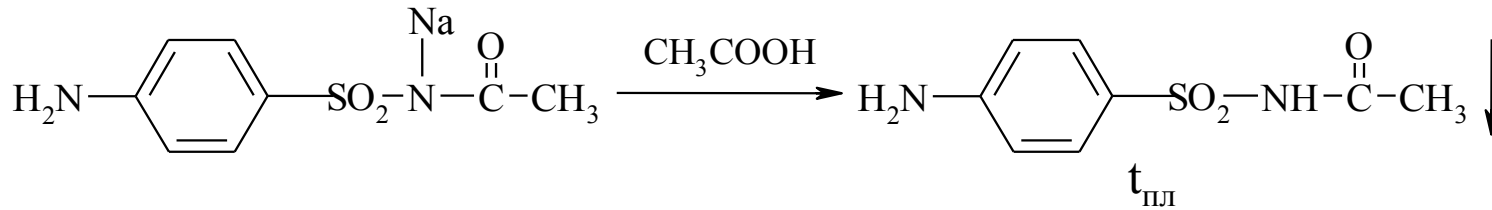
Идентификация (ГФУ)

1. УФ- спектроскопия в фосфатном буфере. На спектрограмме должен наблюдаться максимум поглощения при 255 нм. При этом удельный показатель поглощения должен быть в интервале 660 – 720.

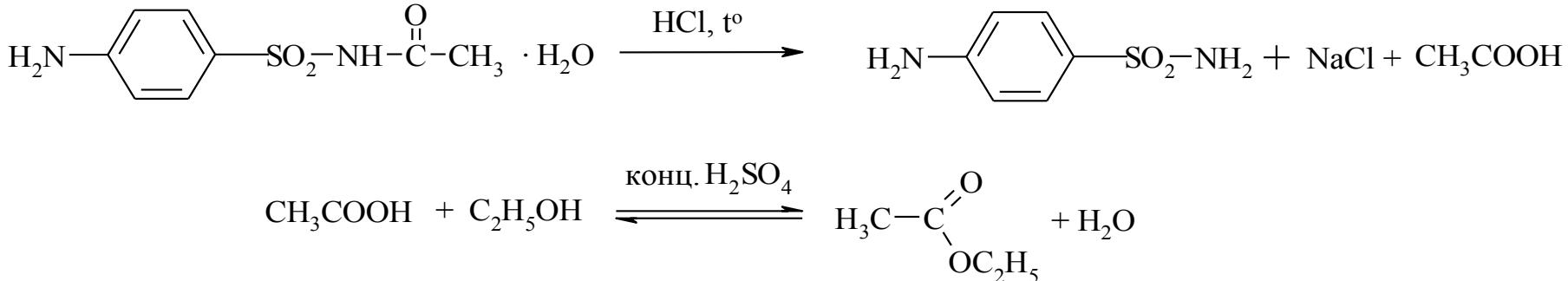
$A_{1\text{см}}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения, оптическая плотность раствора вещества при концентрации 10 г/л в кювете при толщине слоя в 1 см



2. ИК- спектроскопия в сравнении с ФСО сульфетамида натрия.
3. Определяют температуру плавления сульфетамида после взаимодействия с раствором кислоты уксусной разведенной. Температура плавления: 181°C - 185°C.



4. Кислотный гидролиз и образование этилацетата с этанолом в присутствии концентрированной серной кислоты:

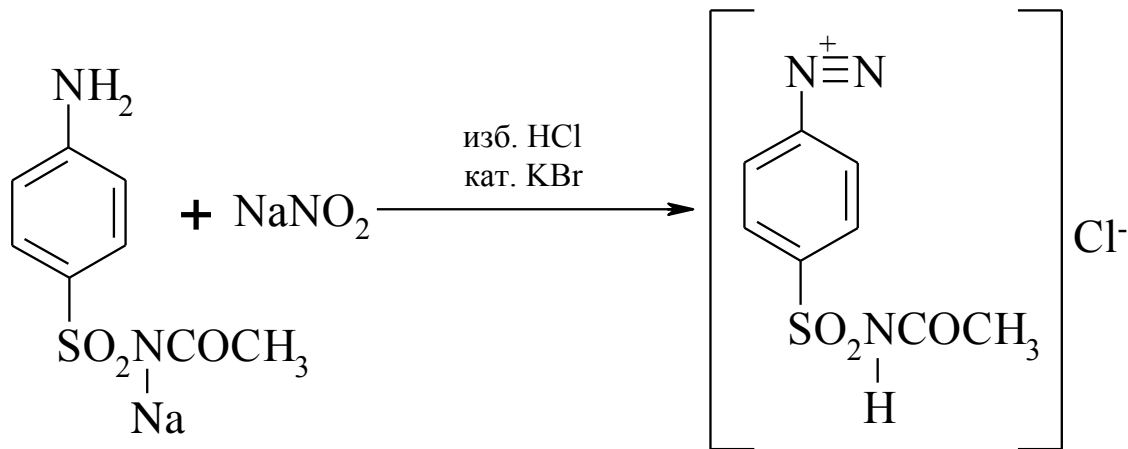


5. Реакция на первичную ароматическую аминогруппу.
6. Реакции на натрий.
7. Нефармакопейная реакция с раствором CuSO_4 – осадок голубовато-зеленого цвета, не изменяющийся при стоянии.



Количественное определение (ГФУ)

Нитритометрия. Метод прямого титрования, отдельных навесок. Точку эквивалентности определяют электрометрически.



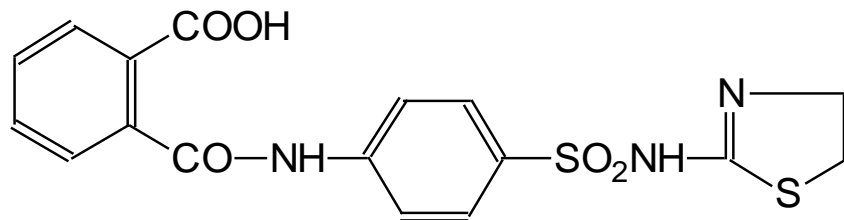
Содержание вещества в субстанции (с учетом влажности) определяют по формуле:

$$\% = \frac{V * T * K * 100 * 100}{m_n * (100 - \% \text{ВЛ})}$$



ФТАЛИЛСУЛЬФАТИАЗОЛ (Phthalylsulfathiazolum) (ГФУ 1.2)

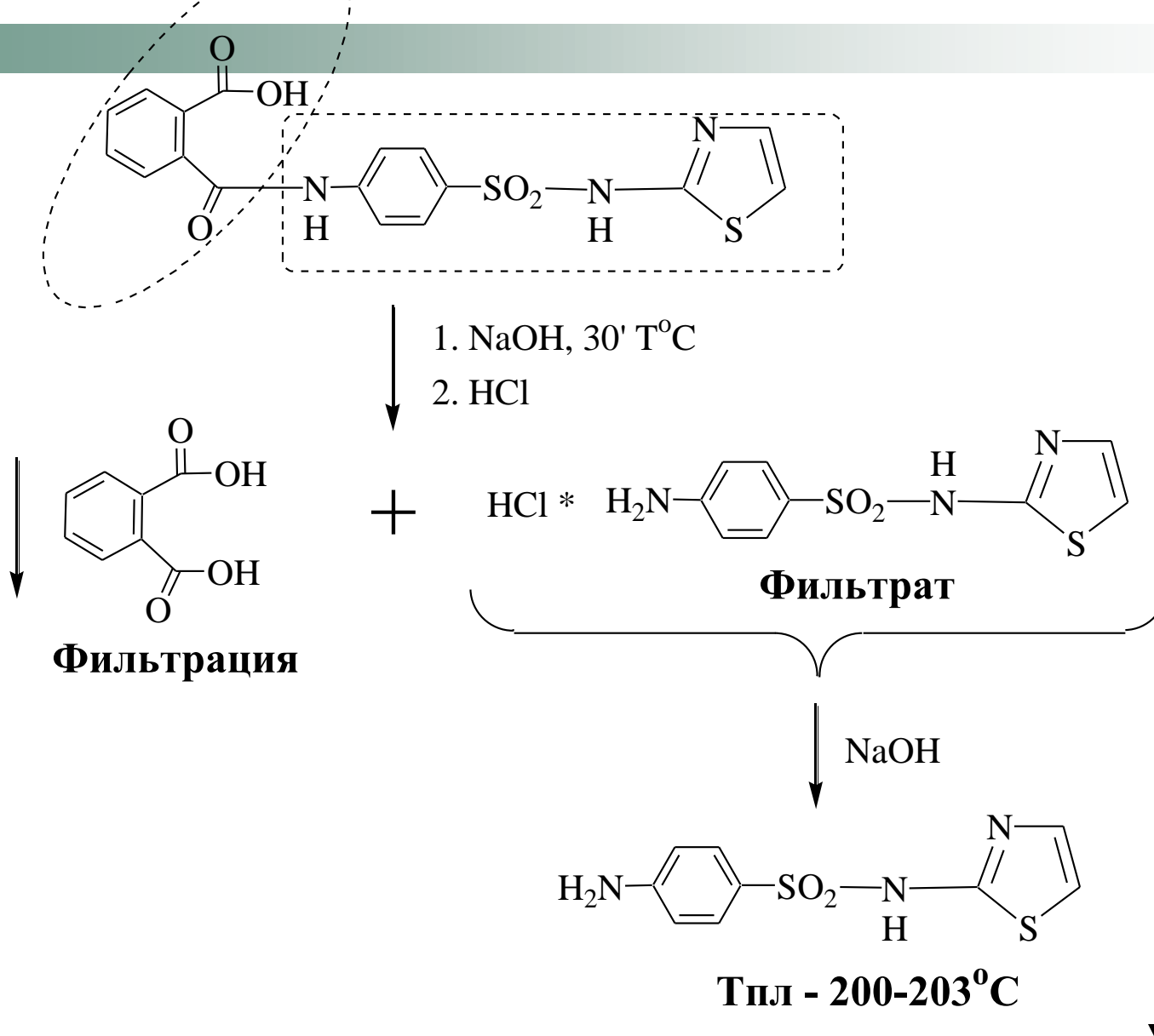
Фталазол (Phthalazolum)



2-[*n*-(*o*-карбоксібензамидо)бензолсульфамидо]тиазол

Идентификация (ГФУ)

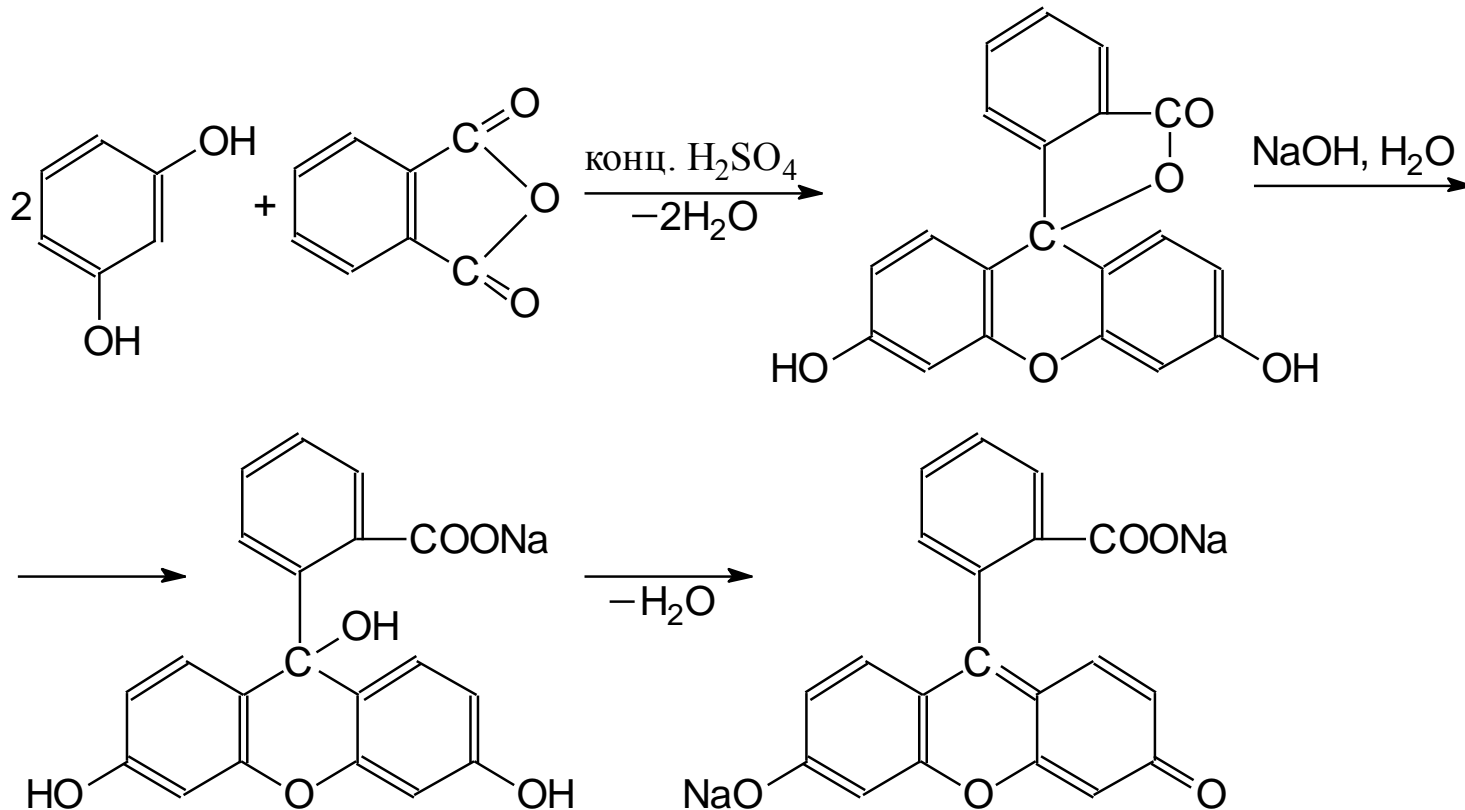
1. ИК- спектроскопия в сравнении с ФСО фталилсульфатиазолом.
2. Субстанцию гидролизуют в щелочной среде при нагревании. После охлаждения к полученной смеси добавляют расчетное количество кислоты хлористоводородной разведенной и осадок фталевой кислоты отфильтровывают. Фильтрат (сульфатиазола хлористоводородную соль) нейтрализуют раствором натрия гидроксида и фильтруют. Фильтрат кристаллизуют из воды. Температура плавления должна составлять 200–203°C.



Полученный сульфатиазол дает реакцию на первичную ароматическую аминогруппу.

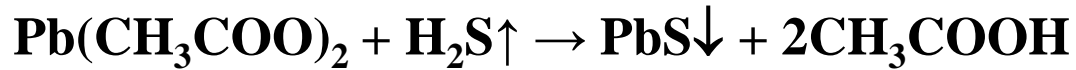


3. Фталевую кислоту обнаруживают по реакции образования флуоресцеина (после нагревания с резорцином в присутствии кислоты серной концентрированной и добавления раствора натрия гидроксида). Появляется интенсивная зеленая флюоресценция, исчезающая от добавления воды.



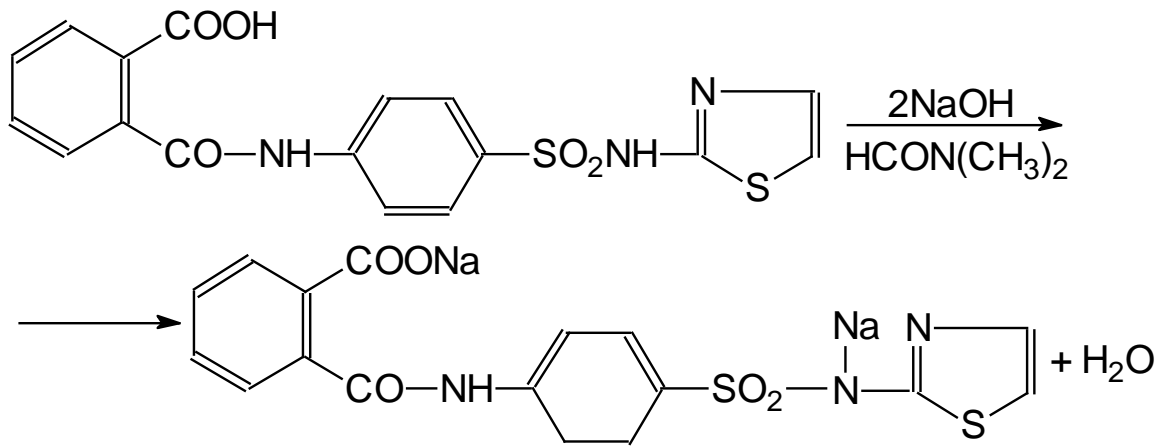


4. Субстанцію восстанавлюють в пробірці цинковим порошком в сернокислій середі. Виділившися пари H_2S окрашують свинцево-ацетатну бумагу в чорний колір (гетероциклічна сера тiazола).



Количественное определение (ГФУ)

Алкаліметрія в неводній середі. Субстанцію розчиняють в диметилформаміді і титрують розчином натрію гідроксиду. Індикатор – тимоловий синій (титрують до голубого окрашування). Метод прямого титрування, окремих навесок, з контрольним опытом. ($S=1/2$)



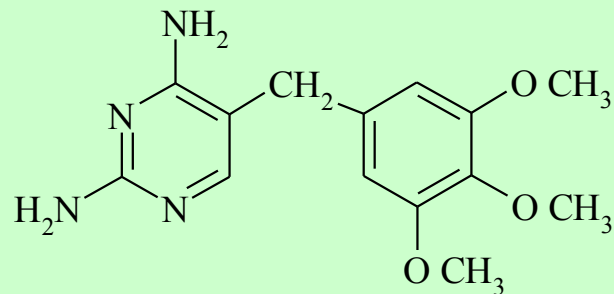
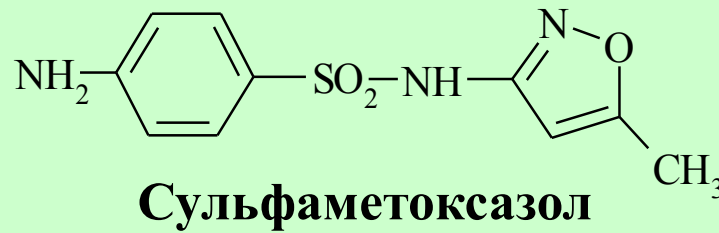
$$\% = \frac{(V_{o.} - V_{o.K.}) * K * T * 100}{m_H}$$



Ко-тримоксазол

Бактрим

Бисептол





Ко-тримоксазол

Механизм действия



Бактерицидное действие



Самостоятельная работа

На самостоятельное изучение выносятся следующие лекарственные вещества:

- Сульфатиазол (норсульфазол)
 - Сульфаэтидол (этазол)
- Сульфадимидин (сульфадимезин)
 - Сульфаметоксазол



ЛІТЕРАТУРА

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. Максютин, 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.