



Анализ лекарственных средств, производных ароматических аминов.

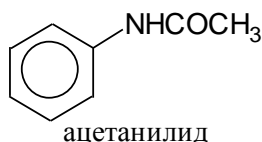
План

1. Общая характеристика аминов ароматического ряда и поиск в их ряду соединений с жаропонижающим действием.
2. Лекарственные средства, производные ароматических аминов (парацетамол, ксикаин, тримекаин): получение; свойства; идентификация; испытания на чистоту, количественное определение, применение.

Производные *p*-аминофенола в основе химической структуры содержат молекулу анилина. Известно, что анилин, являясь очень токсичным веществом, вместе с тем обладает способностью снижать температуру тела. Ранее в качестве жаропонижающего средства применялся препарат антифебрин, представляющий собой ацетанилид, но имеющий довольно высокую токсичность. Поэтому антифебрин в медицине в настоящее время не применяется.

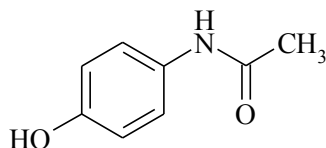
Установлено, что образовавшийся в результате гидролиза ацетанилида анилин окисляется в организме до *p*-аминофенола. Этот процесс можно рассматривать как защитную реакцию организма, так как *p*-аминофенол менее токсичен и сравнительно легко выводится из организма. На основе изучения фармакологического действия производных *p*-аминофенола были синтезированы препараты фенацетин и парацетамол.

Создание новых лекарственных средств на основе изучения продуктов метаболизма анилина в организме известно под названием «принцип фенацетина».



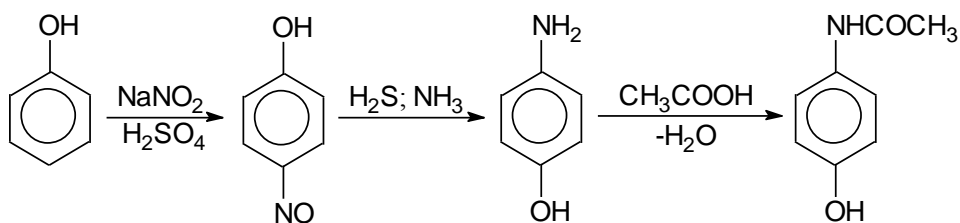
В настоящее время фенацетин не применяют в виду его токсичности.

ПАРАЦЕТАМОЛ (PARACETAMOLUM) (ГФУ) PARACETAMOL*



N-(4-гидроксифенил)ацетамид

Получение. Фенол нитрозируют натрия нитритом в кислой среде. Полученный *p*-нитрозофенол восстанавливают сероводородом в аммиачной среде до *p*-аминофенола, который ацетилируют:

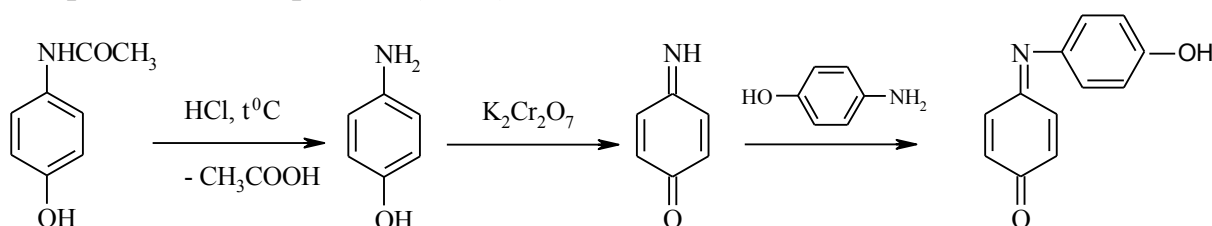


Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

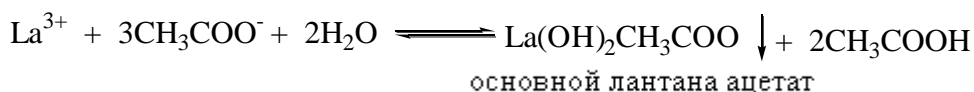
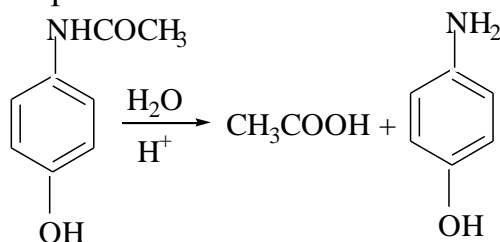
Растворимость. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, очень легко растворим в эфире и метиленхлориде.

Идентификация.

1. Определяют температуру плавления, которая должна быть от 168°C до 172°C (ГФУ).
2. Ультрафиолетовый спектр раствора субстанции в смеси метанола и кислоты хлористоводородной должен иметь максимум при $\lambda=249$ нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 860 до 980 (ГФУ).
3. Инфракрасный спектр поглощения субстанции должен соответствовать спектру ФСО парацетамола (ГФУ).
4. К субстанции прибавляют кислоту хлористоводородную, нагревают до кипения, прибавляют воду и охлаждают; не должен образовываться осадок. Прибавляют раствор калия дихромата; появляется фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное (ГФУ):

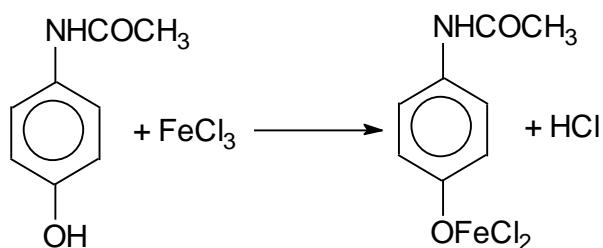


5. Субстанция дает реакцию на ацетил. При нагревании с раствором лантана (III) нитрата и раствором йода в присутствии раствора аммиака разведенного образуется синее окрашивание, усиливающееся и сохраняющееся в течение небольшого промежутка времени:



Вероятнее всего $\text{La}(\text{OH})_2\text{CH}_3\text{COO} \downarrow$ адсорбирует молекулярный йод и образуется синее окрашивание (ГФУ).

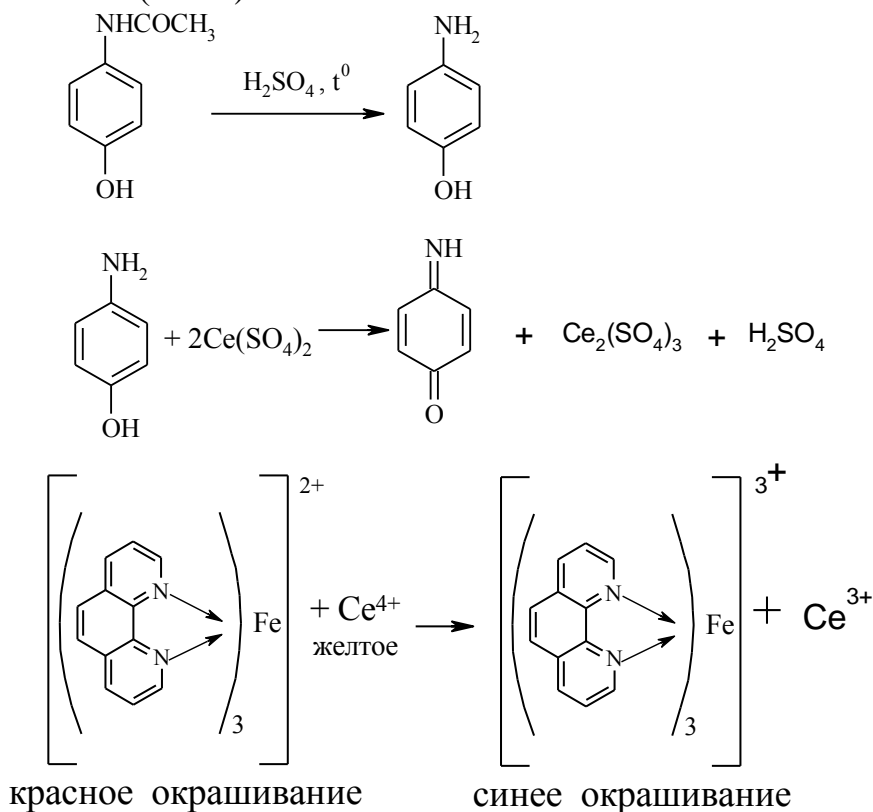
6. С раствором железа (III) хлорида образует сине-фиолетовое окрашивание:



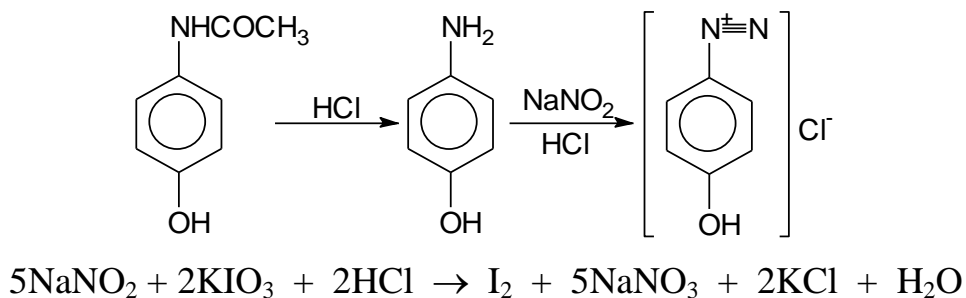
Количественное определение.

1. Цериметрия (ГФУ) после предварительного гидролиза субстанции кислотой серной разбавленной и последующим титрованием раствором

церия (IV) сульфата, (индикатор – ферроин). Параллельно проводят контрольный опыт. ($s=1/2$):



2. Нитритометрия после кислотного гидролиза вещества. Титруют 0,1 М раствором натрия нитрита в кислой среде в присутствии калия бромиды. Индикатор – йодкрахмальная бумага; ($s=1$):

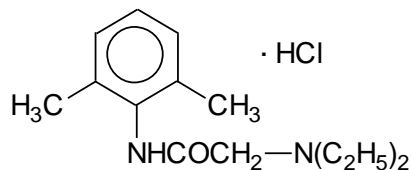


Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Жаропонижающее и болеутоляющее средство.

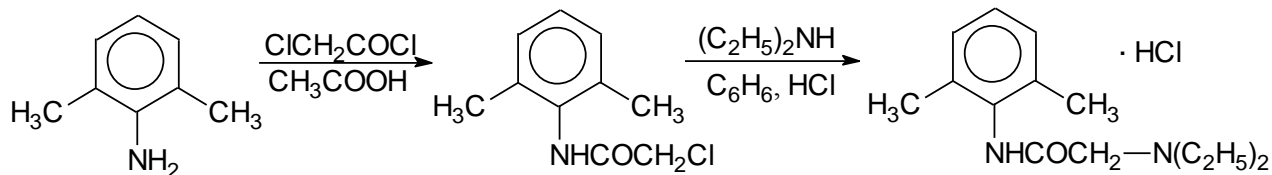
Из производных диалкиламиноацетанилида в медицинской практике применяют ксикаин и тримекаин.

КСИКАИН (ХУСАИНУМ) (синоним ЛИДОКАИН – LIDOCAINUM)



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

Получение. 2,6-Диметиланилин ацетируют хлорангидридом хлоруксусной кислоты в уксуснокислой среде, катализатор – натрия ацетат. Затем полученный 2,6-диметилхлорацетанилид кипятят в бензоле с диэтиламином:

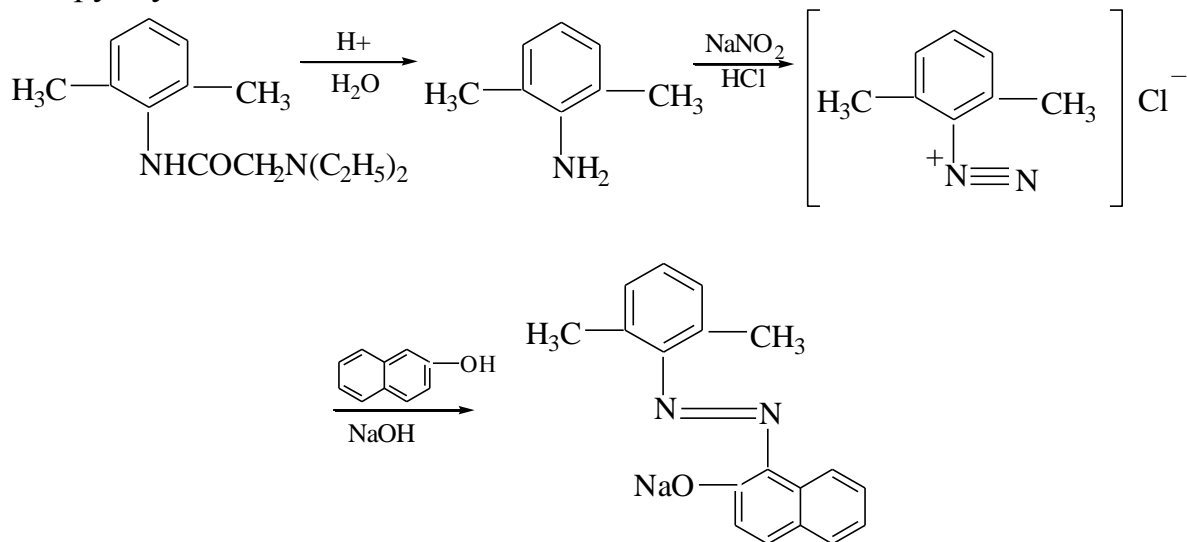


Свойства. Белый или слегка желтоватый порошок горького вкуса.

Растворимость. Растворим в воде и спирте, не растворим в эфире.

Идентификация.

1. Субстанция дает характерные реакции на хлориды.
2. После кислотного или щелочного гидролиза образуется 2,6-диметиланилин, который дает реакцию на первичную ароматическую аминогруппу:



Количественное определение.

1. Ацидиметрия в неводной среде; (s=1).
2. Аргентометрия; (s=1).
3. Алкалиметрия в присутствии хлороформа; (s=1).
4. Нитритометрия после гидролиза; (s=1).

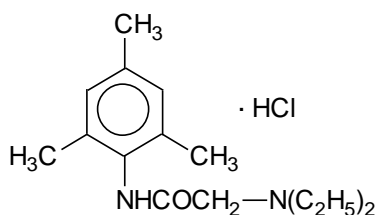
Хранение. В плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Местноанестезирующее средство. В отличие от прокаина гидрохлорида не является антагонистом сульфаниламидных препаратов.

Обладает антиаритмическим действием. Входит в состав мази «Ауробин», применяющейся при лечении геморроя.

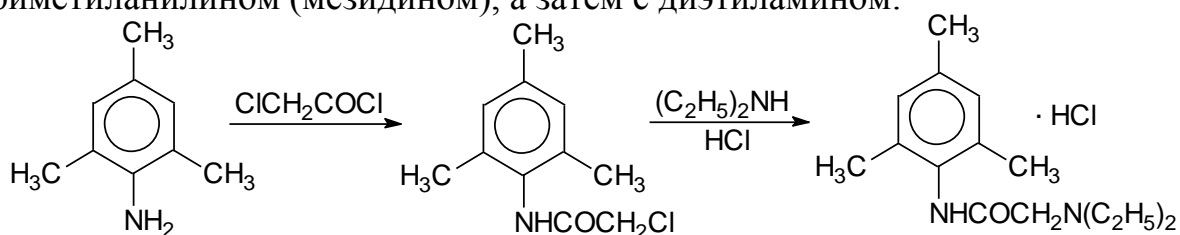
ТРИМЕКАИН (TRIMESCAINUM)

Trimecaine hydrochloride*



Диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилида гидрохлорид

Получение. Хлорангидрид хлоруксусной кислоты взаимодействует с 2,4,6-триметиланилином (мезидином), а затем с диэтиламином:

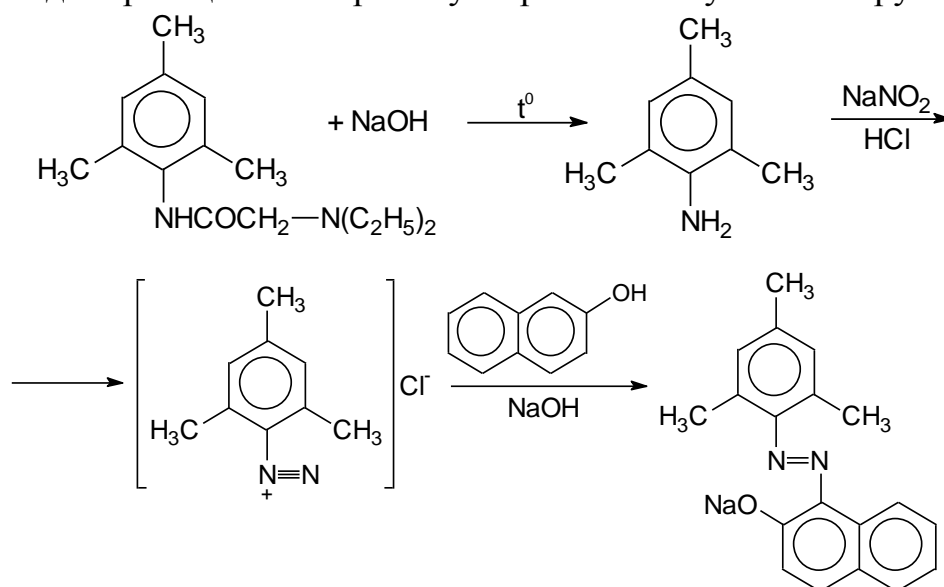


Свойства. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте.

Идентификация.

1. Субстанция дает характерные реакции хлориды.
2. При кислотном или щелочном гидролизе вещества образуется мезидин, который дает реакцию на первичную ароматическую аминогруппу:



Количественное определение.

1. Ацидиметрия в неводной среде; (s=1).
2. Аргентометрия; (s=1).
3. Алкалиметрия; (s=1).
4. Нитритометрия после гидролиза; (s=1).

Хранение. В плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Местный анестетик. По силе действия превосходит прокаина гидрохлорид, медленно разлагается, оказывая продолжительное действие.

Литература.

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высш. шк., 1993. – 432 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Медицина, 1986. – 768 с.
7. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – В 2-х т. – М.: Медицина, 1976. – Т. I. – 780 с., Т. II. – 827 с.
8. Туркевич М. Фармацевтична хімія. – Київ: Вища школа, 1973. – 495 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
10. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1976. – 248 с. Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
11. Методы анализа лекарств. / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
12. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Справочник провизора-аналитика. /Под ред. Д.С. Волоха и Н.П. Максютин. – Киев: Здоров'я, 1989. – 200 с.
14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989. – 375 с.
15. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
16. Брутко Л.И., Гриценко С.В. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
17. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2-х т.; Пер. с англ. — М.: Мир, 1981; Т.1. – 616 с.; Т.2. – 523 с.
18. Мазор Л. Методы органического анализа: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986. – 584 с.
19. Методы идентификации фармацевтических препаратов. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1978. – 240 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. — Харьков: Торсинг, 1997. – 2 т. – 13-е изд. Т. I – 560 с., Т. II – 592 с.
21. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
22. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высшейш. шк., 1985. – 240 с.
23. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рирег», 1996. – 777 с.
24. British Pharmacopoeia, 1999. – CD-ROM, v. 3.0.
25. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.