

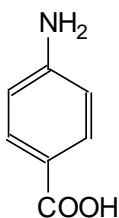


Лекарственные средства, производные ароматических аминокислот.

План

1. Общая характеристика производных *n*-аминобензойной кислоты.
2. Лекарственные вещества, производные *n*-аминобензойной кислоты (анестезин, прокаина гидрохлорид, прокаинамида гидрохлорида, дикаин).
Получение, свойства, идентификация, количественное определение, применение, хранение.
3. Лекарственные вещества, производные *n*-аминосалициловой кислоты (натрия *n*-аминосалицилат, бепаск).
Получение, свойства, идентификация, количественное определение, применение, хранение.
4. Производные *o*-аминобензойной (антраниловой) кислоты (мефенаминовая кислота, мефенамина натриевая соль).
5. Лекарственные вещества, производные фенилуксусной кислоты (диклофенак-натрий).

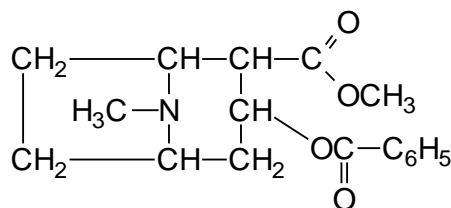
Подобно алифатическим аминокислотам ароматические аминокислоты обладают амфотерными свойствами с преобладанием кислых. *n*-Аминобензойная кислота обладает высокой биологической активностью:



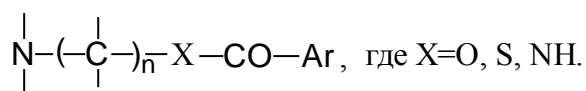
Она входит в состав ферментативного комплекса, необходимого для роста и размножения патогенных бактерий.

Эфиры *n*-аминобензойной кислоты обладают анестезирующим действием и служат синтетическими заменителями кокаина, который был первым анестетиком, изученным русским фармакологом В.К. Анреном. Однако кокаин вызывает привыкание, поэтому возникла необходимость его замены синтетическими аналогами по действию.

Кокаин представляет собой метиловый эфир бензоилэргонина:



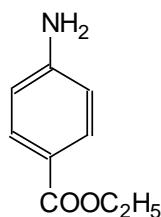
Изучение структуры и физиологического действия кокаина и продуктов распада выявило, что анестезирующее действие этих соединений обусловлено наличием в составе молекул остатка бензойной кислоты, связанной эфирной связью с азтосодержащей основной группой. В общем виде группировку, определяющую анестезирующие свойства (или так называемую анестезиоформную группировку) можно представить следующим образом:



Эта группировка есть в кокаине, она же содержится в синтетических заменителях кокаина (прокаина гидрохлорид, дикаин и др.).

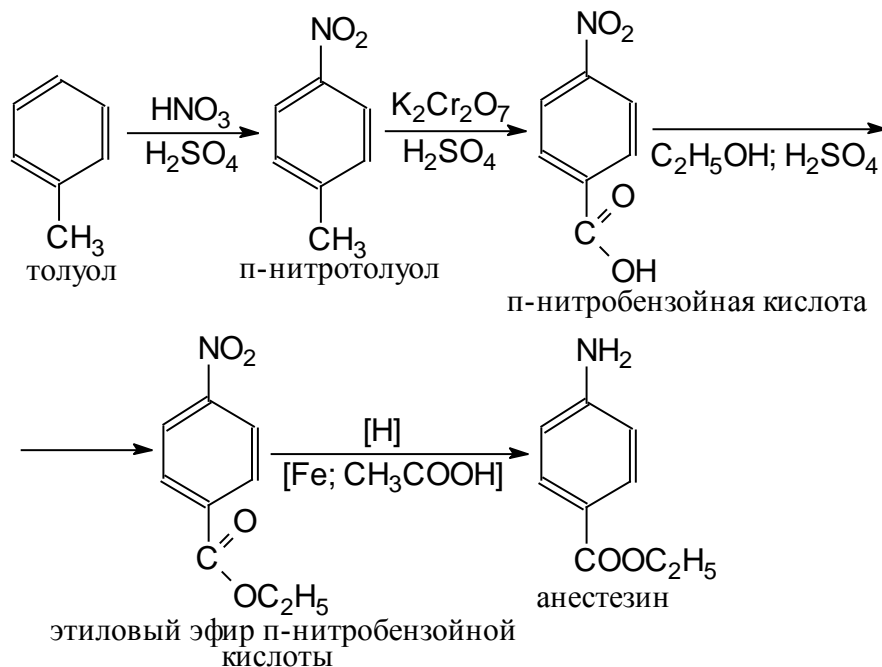
АНЕСТЕЗИН (ANAESTHESINUM)

Benzocaine*



Этиловый эфир *n*-аминобензойной кислоты

Получение. Исходным веществом является толуол:

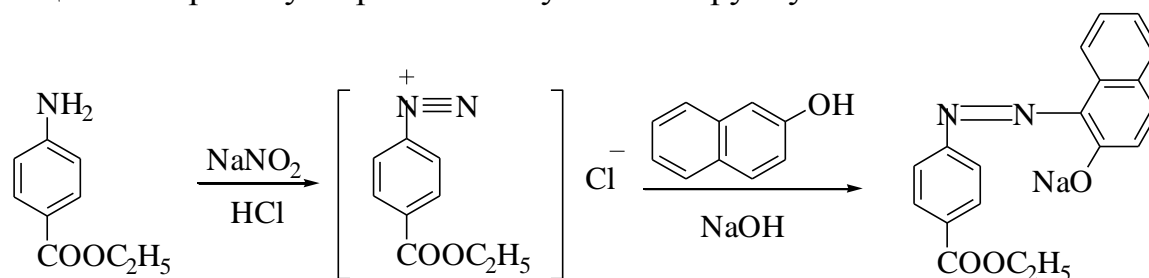


Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения.

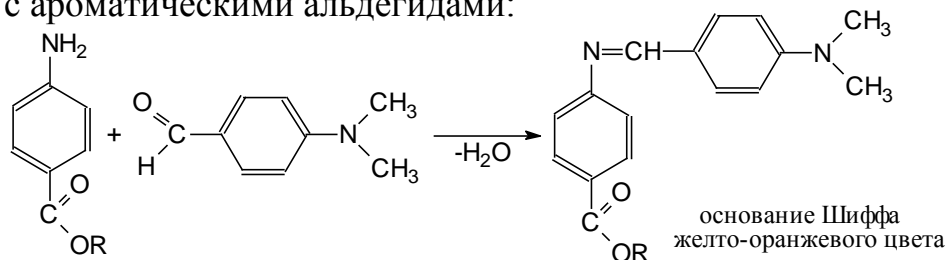
Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе, трудно растворим в жирных маслах и разведенной кислоте хлористоводородной.

Идентификация.

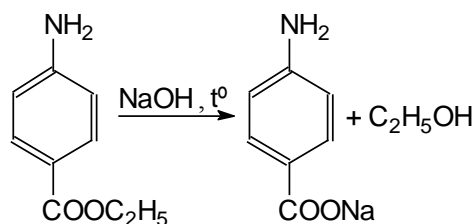
1. Реакция на первичную ароматическую аминогруппу:



2. Реакция с ароматическими альдегидами:



3. В результате щелочного гидролиза образуется этанол, который можно обнаружить йодоформной пробой:

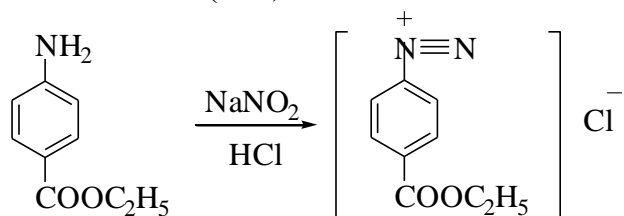




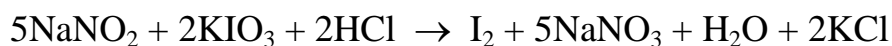
4. Водный раствор субстанции подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной и прибавляют раствор хлорамина. Затем прибавляют эфир и взбалтывают; эфирный слой окрашивается в оранжевый цвет.

Количественное определение.

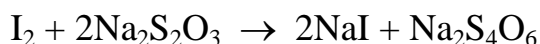
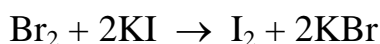
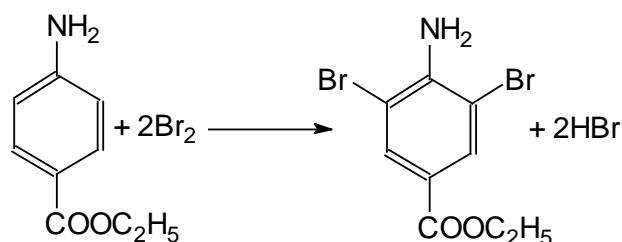
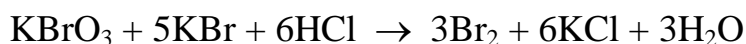
1. Нитритометрия, катализатор – калия бромид, индикатор тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим (s=1):



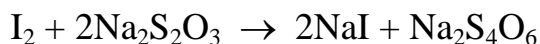
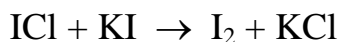
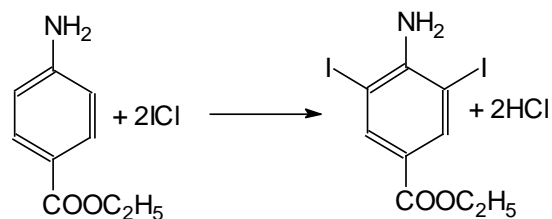
В случае использования в качестве индикатора йодкрахмальной бумаги идет реакция:



2. Броматометрия, обратное титрование, индикатор – раствор крахмала; (s=1,5):



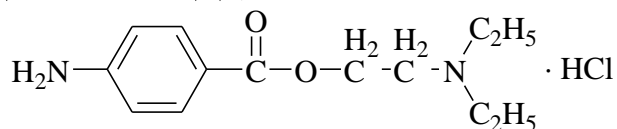
3. Йодхлорметрия, обратное титрование, индикатор – раствор крахмала; (s=1/2):



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

Применение. Используется в виде 5-10% мази или присыпки при крапивнице или заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом, а также для обезболивания раневых и язвенных поверхностей. При заболеваниях прямой кишки применяют свечи. Для анестезии слизистых оболочек применяют 5-20% масляные растворы. Внутрь назначают в порошках, таблетках для обезболивания слизистых оболочек.

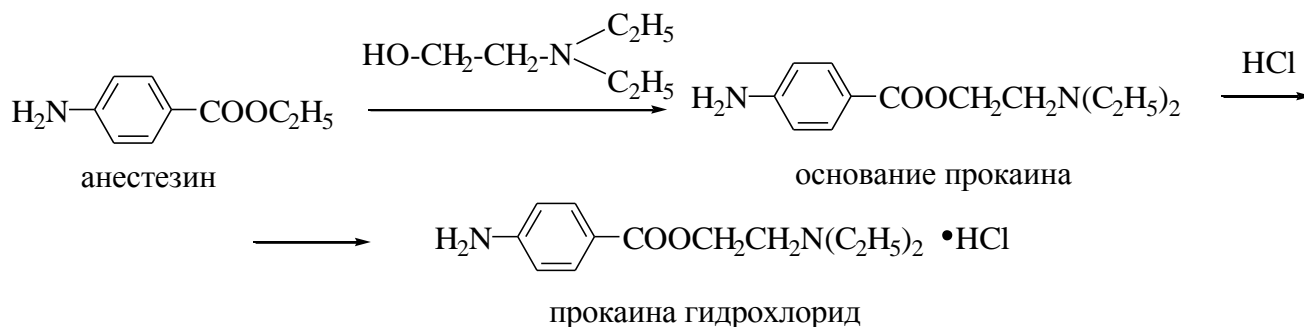
ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИД (PROCAINI HYDROCHORIDUM) (ГФУ)



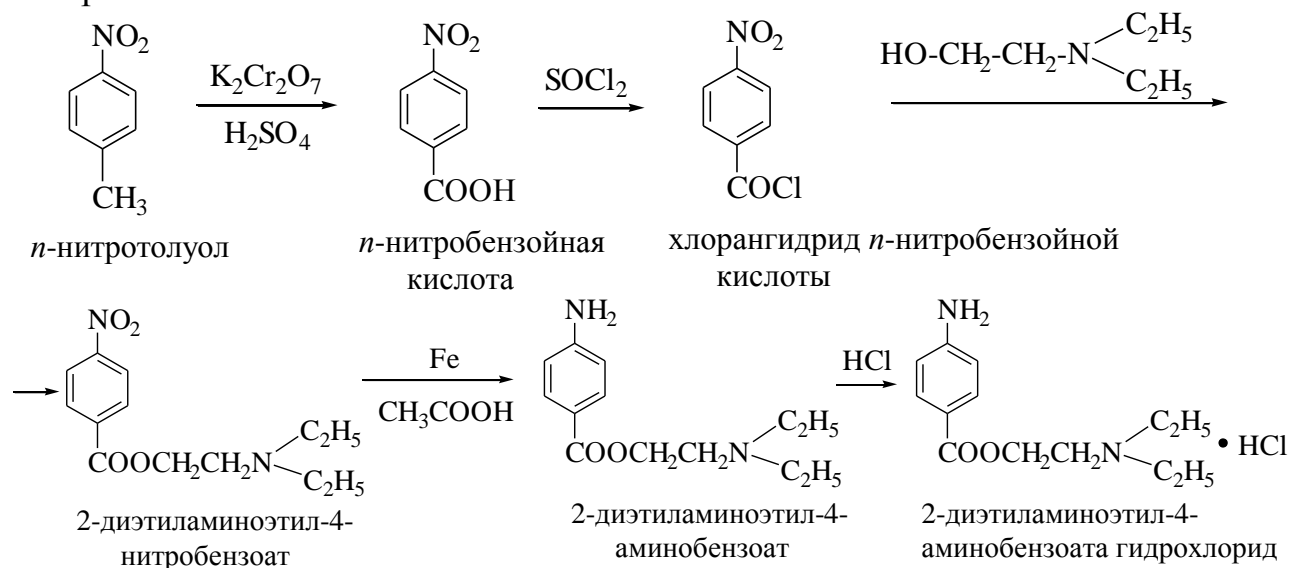
2-диэтиламиноэтил-4-аминобензоата гидрохлорида

Получение.

1. Получают прокаина гидрохлорид из анестезина реакцией переэтерификации β-диэтиламиноэтанолом в присутствии натрия алкоголята:



2. Прокаина гидрохлорид можно получить окислением *n*-нитротолуола хромовой смесью:

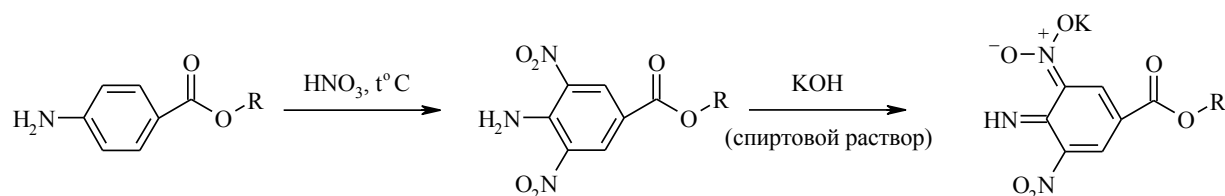


Описание. Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы.

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

Идентификация.

1. Температура плавления от 154 °С до 158 °С (ГФУ).
2. Инфракрасный спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру ФСО прокаина гидрохлорида (ГФУ).
3. К субстанции прибавляют кислоту азотную дымящуюую и упаривают досуха на водяной бане, охлаждают и остаток растворяют в ацетоне. К полученному раствору прибавляют раствор калия гидроксида спиртового; появляется коричневатое-красное окрашивание (ГФУ):



4. К раствору субстанции добавляют кислоту серную разбавленную и раствор калия перманганата, происходит обесцвечивание последнего (ГФУ).

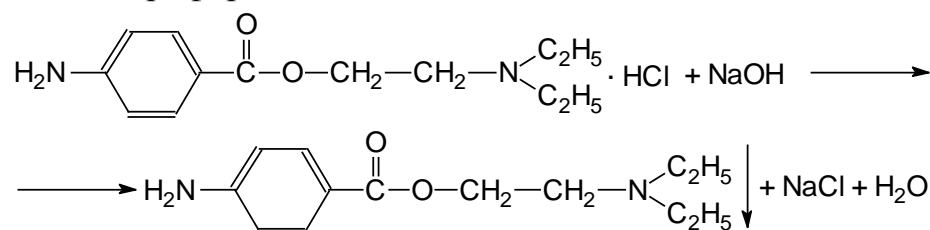
5. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды (ГФУ).

6. Субстанция дает реакцию на первичные ароматические амины (ГФУ).

Количественное определение.

1. Нитритометрия (см. анестезин); (s=1).

2. Алкалиметрия по связанной кислоте хлористоводородной в присутствии хлороформа; (s=1):



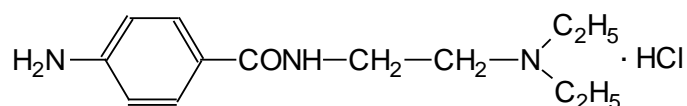
3. Аргентометрия по хлорид-иону методом Фаянса. Индикатор – бромфеноловый синий; (s=1).

Хранение. В защищенном от света месте.

Применение. Местноанестезирующее средство.

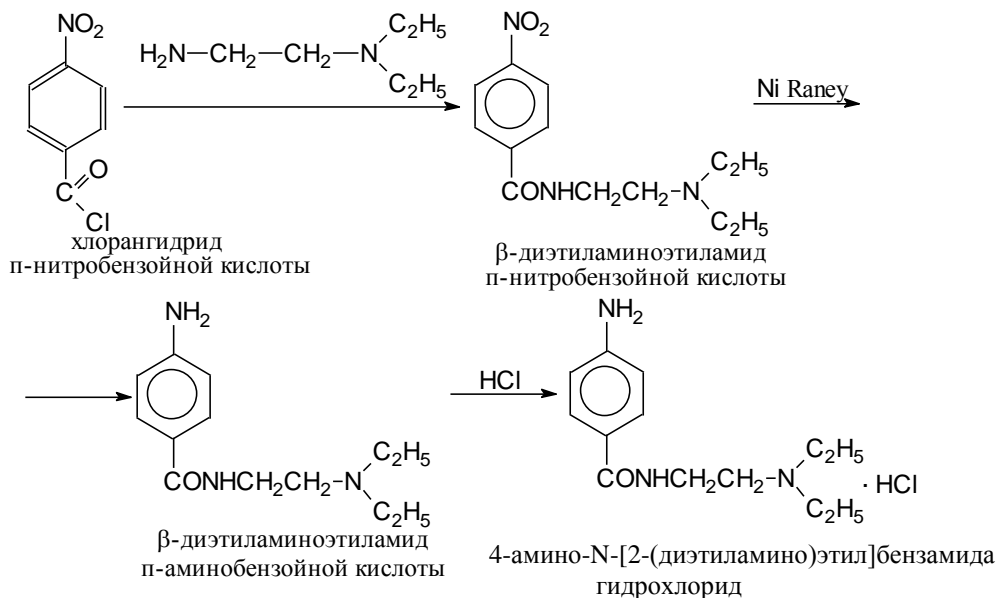
В организме прокаина гидрохлорид относительно быстро гидролизуеться, образуя *n*-аминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол. Продукты распада прокаина гидрохлорида являются фармакологически активными веществами. ПАБК (*n*-аминобензойная кислота – витамин Н) является составной частью фолиевой кислоты. Для бактерий ПАБК является фактором роста. По химическому строению она сходна с частью молекулы сульфаниламидов. Вступая с последней в конкурентные отношения, ПАБК ослабляет их антибактериальное действие. Прокаина гидрохлорид, как производное ПАБК, оказывает антисульфамидное действие. Диэтиламиноэтанол обладает умеренными сосудорасширяющими свойствами. Прокаина гидрохлорид применяют для блокад.

ПРОКАИНАМИДА ГИДРОХЛОРИД PROCAINAMIDE HYDROCHLORIDUM



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

Получение.



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.

Идентификация.

1. Температура плавления от 166 °С до 170 °С (ГФУ).
2. Ультрафиолетовый спектр поглощения щелочного раствора в области от 220 нм до 350 нм должен иметь максимум при длине волны 273 нм (ГФУ).
3. Инфракрасный спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру ФСО прокаинамида гидрохлорида (ГФУ).
4. Субстанция дает реакцию на хлориды (ГФУ).
5. Субстанция дает реакцию на первичные ароматические амины (ГФУ).

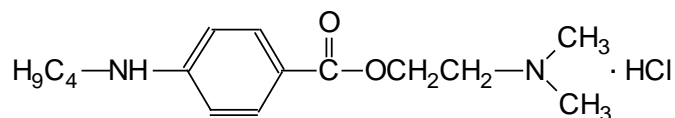
Количественное определение. Нитритометрия (см. анестезин); (s=1).

Хранение. В воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

Применение. По химическому строению близок к прокаину гидрохлориду; вместо сложноэфирной группы прокаинамид содержит амидную группу. Поэтому прокаинамид более стоек, чем прокаина гидрохлорид, медленнее разлагается ферментами и менее токсичен. Оказывает незначительное местноанестезирующее действие, однако наиболее важной фармакологической особенностью является его способность понижать возбудимость и проводимость сердечной мышцы при расстройствах сердечного ритма.

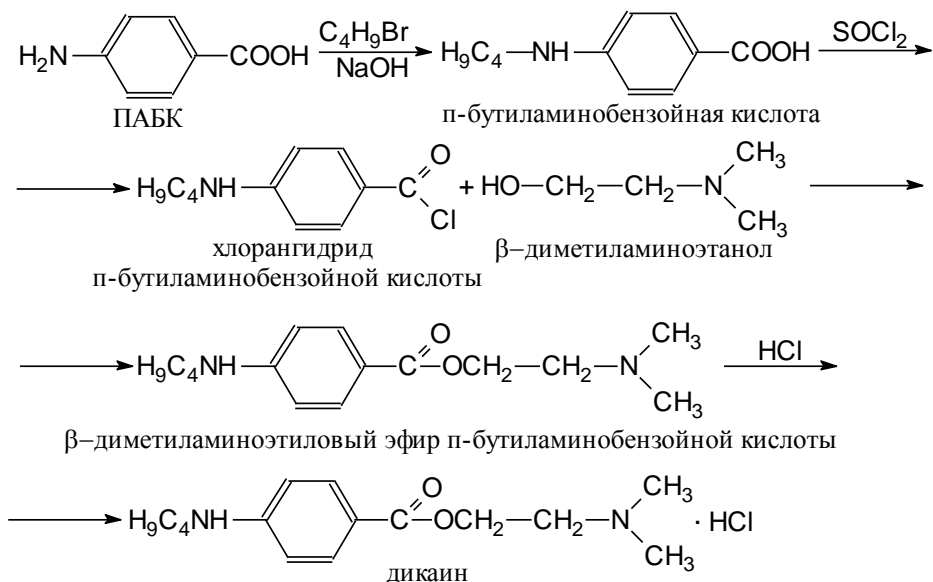
ДИКАИН (DICAINUM)

Tetracaini hydrochloridum*



β-Диметиламиноэтилового эфира *n*-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид

Получение.

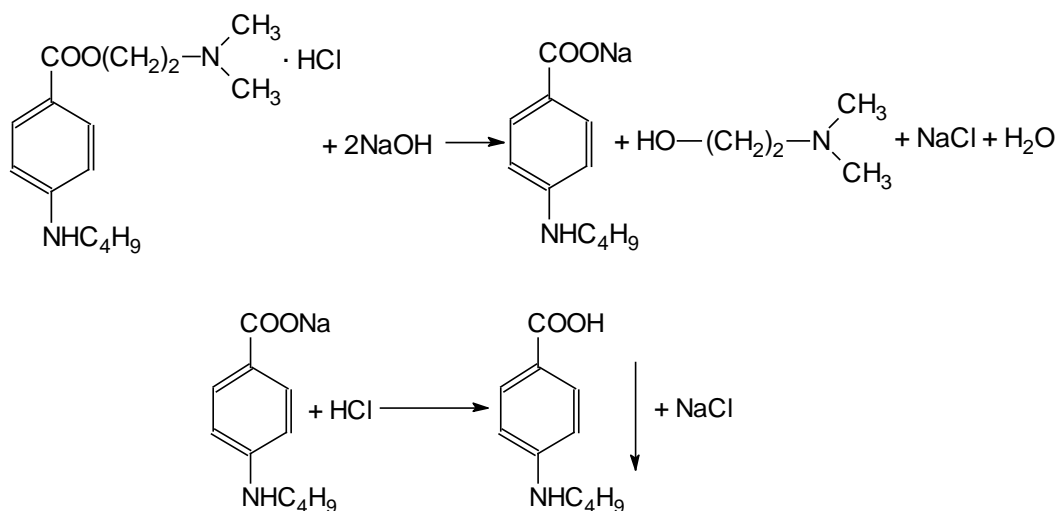


Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

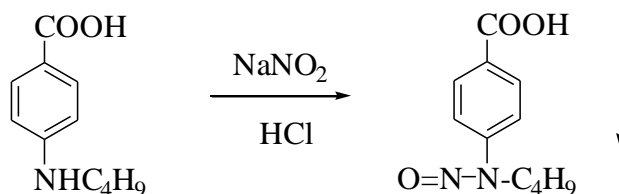
Растворимость. Легко растворим в воде и спирте, трудно растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Идентификация.

1. После щелочного гидролиза и последующего подкисления реакционной смеси образуется белый осадок *n*-бутиламинобензойной кислоты, который растворяется в избытке кислоты хлористоводородной:

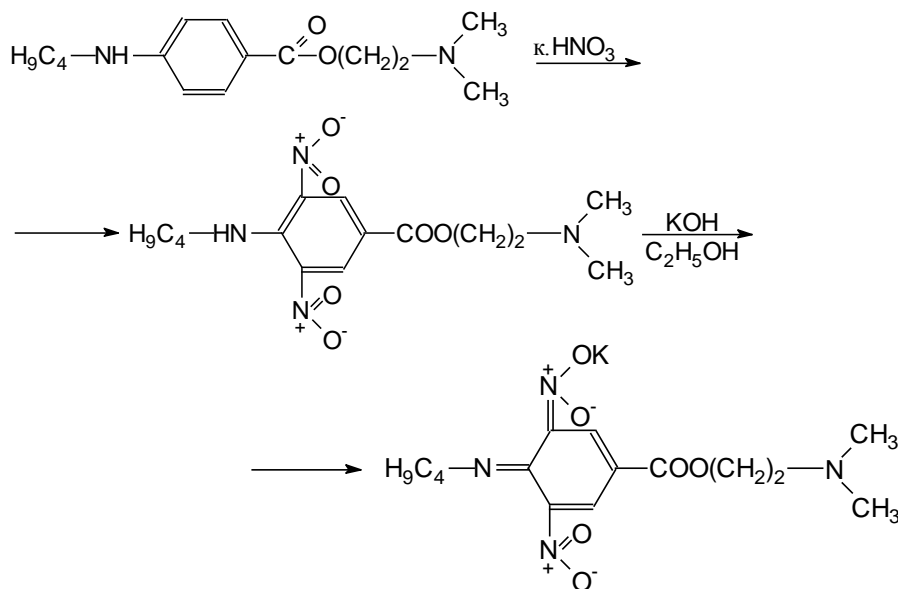


К полученному раствору прибавляют раствор натрия нитрита – выпадает осадок N-нитрозосоединения этой кислоты:

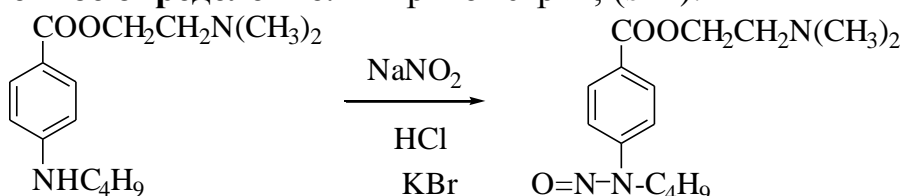


2. Субстанция дает реакцию на хлориды.

3. При нагревании дикаина с кислотой азотной концентрированной и последующем добавлении спиртового раствора калия гидроксида образуется кроваво-красное окрашивание:



Количественное определение. Нитритометрия; (s=1):



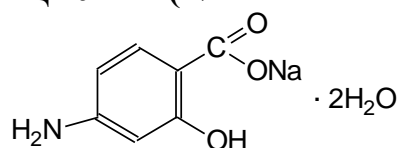
Хранение. В хорошо укупоренной таре.

Применение. Местноанестезирующее средство. Дикаин по силе действия превосходит прокаина гидрохлорид, но токсичнее его в 10 раз.

Производные *n*-аминосалициловой кислоты (ПАСК)

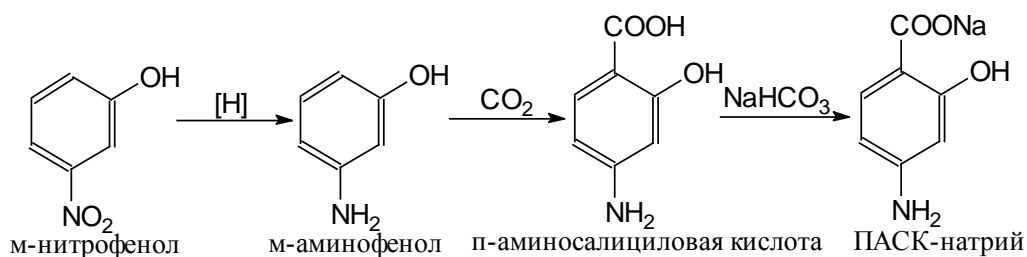
Соли ПАСК относятся к противотуберкулезным препаратам.

НАТРИЯ *n*-АМИНОСАЛИЦИЛАТ (NATRII PARA-AMINOSALICYLAS)



Натриевая соль *n*-аминосалициловой кислоты

Получение. *m*-Нитрофенол гидрируют, карбоксилируют по методу Кольбе, а затем нейтрализуют полученную *p*-аминосалициловую кислоту:

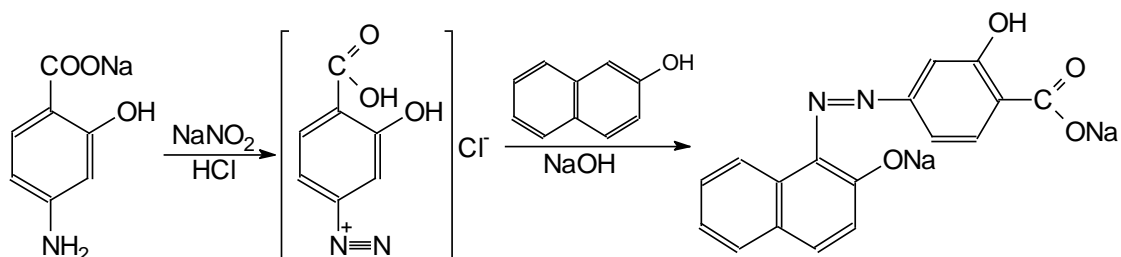


Описание. Белый или белый со слегка розоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Водные растворы при стоянии темнеют. Разлагается при температуре 80°C, поэтому раствор нельзя стерилизовать методом нагревания.

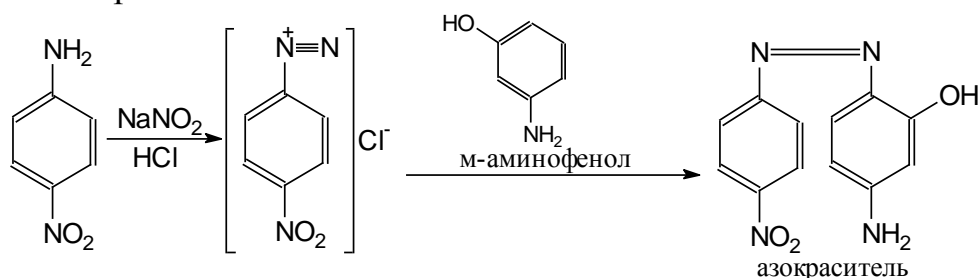
Идентификация.

1. Образование азокрасителя красного цвета:



2. С раствором железа (III) хлорида образуется фиолетово-красное окрашивание:

В качестве примеси в лекарственном веществе может быть *m*-аминофенол (промежуточный продукт синтеза). Испытание основано на извлечении *m*-аминофенола диэтиловым эфиром и установлении допустимых его количеств с помощью реакции образования азокрасителя с *p*-нитроанилином. Параллельно выполняют опыт с эталоном:



Количественное определение.

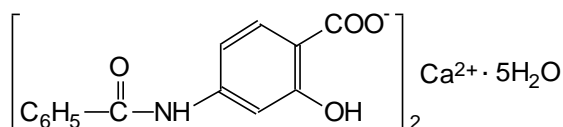
1. Нитритометрия с внешним индикатором – йодидкрахмальной бумагой; ($s=1$).
2. Алкалиметрия; ($s=1$).
3. Броматометрия, обратное титрование; ($s=1$).
4. Йодхлорметрия, обратное титрование; ($s=1/2$).

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение. Противотуберкулезное средство. Обладает антитиреоидным действием: при длительном применении может наблюдаться зобогенный эффект.

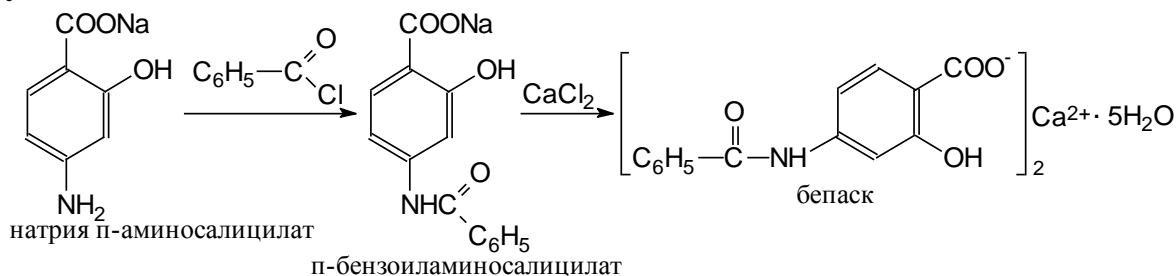
БЕПАСК (BEPASCUM)

Calcii Benzamidosalicylas*



n-Бензоиламиносалицилат кальция

Получение.



Описание. Белый или белый с кремоватым оттенком порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, трудно и медленно растворим в 95% этиловом спирте, растворим в этиловом спирте с образованием слегка мутноватых растворов.

Идентификация.

1. Субстанция дает реакцию на ион кальция (после предварительного нагревания препарата в кислоте хлористоводородной разведенной).
2. Субстанция дает реакцию на фенольный гидроксил с раствором железа (III) хлорида.

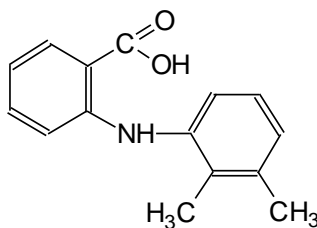
Количественное определение.

Комплексометрия после предварительного сжигания и прокаливания в муфеле; (s=1).

Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

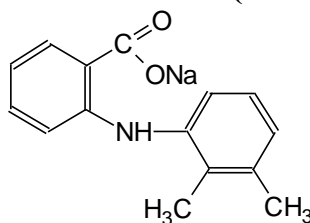
Применение. Противотуберкулезное средство.

Производные *o*-аминобензойной (антраниловой) кислоты Кислота мефенаминовая (Acidum mefenaminicum)



N-(2',3'-Диметилфенил)-антраниловая кислота

МЕФЕНАМИНА НАТРИЕВАЯ СОЛЬ (MEFENAMINUM NATRIVM)



N-(2,3-Диметилфенил)-антранилат натрия

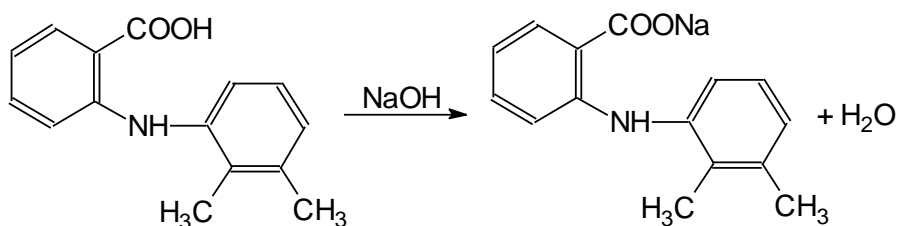
Описание. Мефенамовая кислота – кристаллический порошок серовато-белого цвета без запаха, горького вкуса. Мефенамина натриевая соль – мелкокристаллический порошок серовато-белого цвета без запаха.

Растворимость. Мефенамовая кислота практически не растворима в воде, мало растворима в спирте. Мефенамина натриевая соль легко растворима в воде.

Идентификация.

1. Подтверждают по характеру УФ-спектров в смеси метанола и 1М раствора кислоты хлористоводородной.
2. Наличие дифениламина в молекуле субстанций подтверждают реакцией с нитрит-ионами.
3. Раствор кислоты мефенаминовой в хлороформе флуоресцирует в УФ-свете бледно-голубым светом.
4. Раствор кислоты мефенаминовой в кислоте серной концентрированной после нагревания приобретает желтое окрашивание с зеленой флуоресценцией.

Количественное определение. Кислоту мефенаминовую количественно определяют методом алкалиметрии в неводной среде. Растворитель – диметилформамид, титрант – раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола, индикатор – тимоловый синий; (s=1):



Натриевую соль кислоты мефенаминовой количественно определяют гравиметрическим методом.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

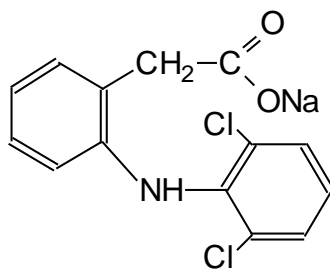
Применение. Кислоту мефенаминовую применяют в качестве анальгезирующего, противовоспалительного, жаропонижающего средства. Натриевую соль назначают наружно при парадонтозах, язвенных поражениях полости рта.

Производные фенилуксусной кислоты

НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАК (DICLOFENACUM NATRICUM) (ГФУ)

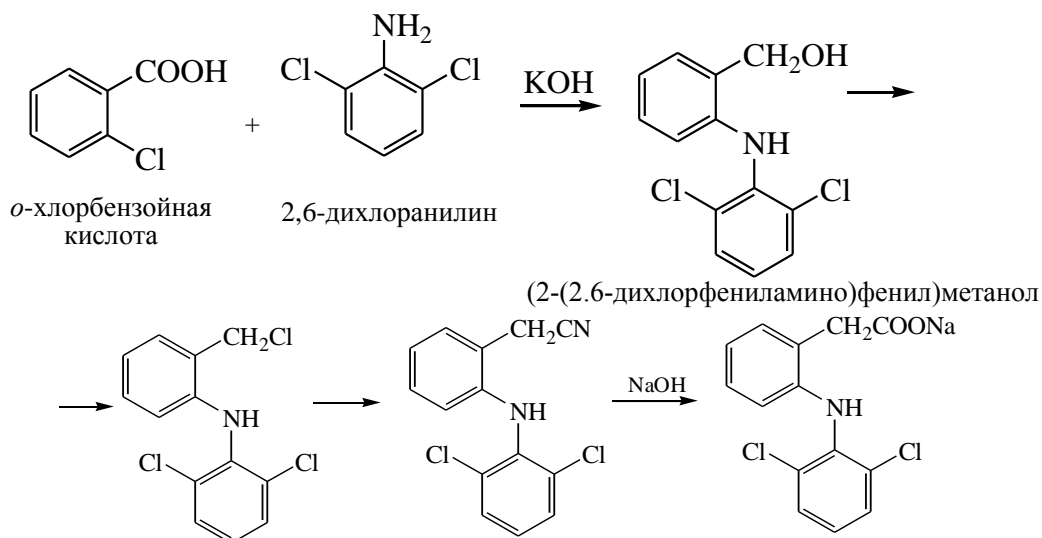
Sodium diclofenac*

Вольтарен



Натрия 2-[[2,6-дихлорфенил)амино]-фенил]ацетат

Получение.



натрия диклофенак

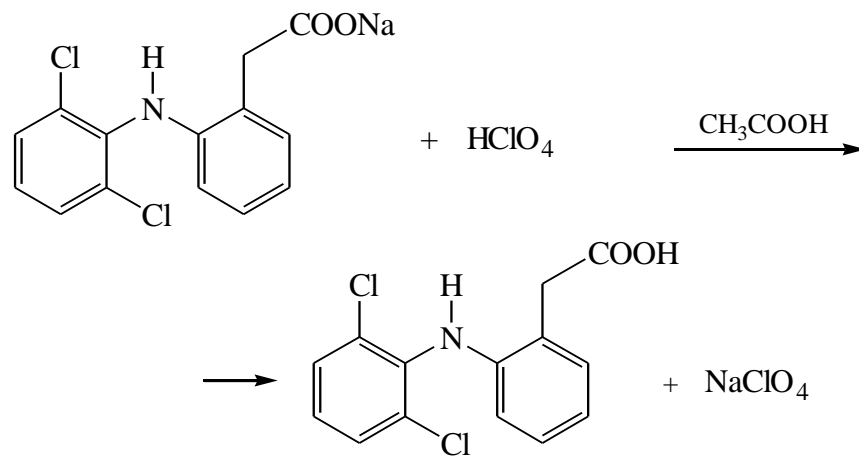
Описание. Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, слегка гигроскопичный. Температура плавления около 280⁰С с разложением.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в этаноле, практически не растворим в эфире.

Идентификация.

1. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать ИК-спектру ФСО натрия диклофенака (ГФУ).
2. Методом тонкослойной хроматографии (ГФУ).
3. При взаимодействии с растворами калия феррицианида и железа (III) хлорида в присутствии кислоты хлористоводородной образуется синий осадок (ГФУ).
4. Субстанция дает характерные реакции на натрий (ГФУ).

Количественное определение. Ацидиметрия в неводной среде. Титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной в среде кислоты уксусной безводной с потенциометрическим фиксированием конечной точки титрования; (s=1):



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

Применение. Анальгетик, обладает выраженным антиревматическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием.

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.