

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Фармацевтический колледж

Лекция № 4

**Тема: Контроль качества лекарственных средств,
производных ароматических аминокислот**

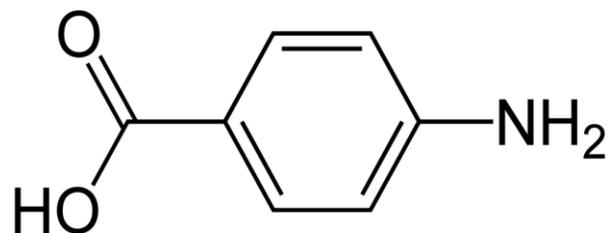
Преподаватель Ростовцева Л.В.

План лекции:

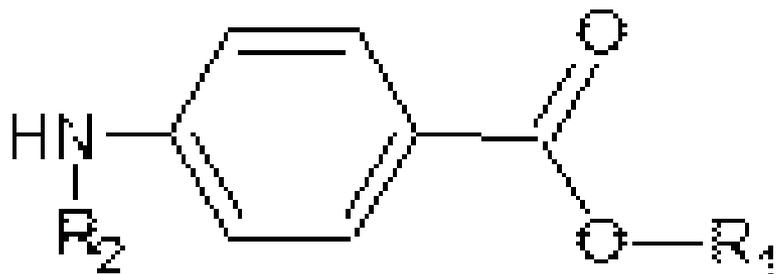
- 1) Понятие об ароматических аминокислотах и их производных
- 2) Сложные эфиры п-аминобензойной кислоты: бензокаин (анестезин), прокаина гидрохлорид (новокаин), тетракаина гидрохлорид (дикаин)

1. Понятие об ароматических аминокислотах и их производных

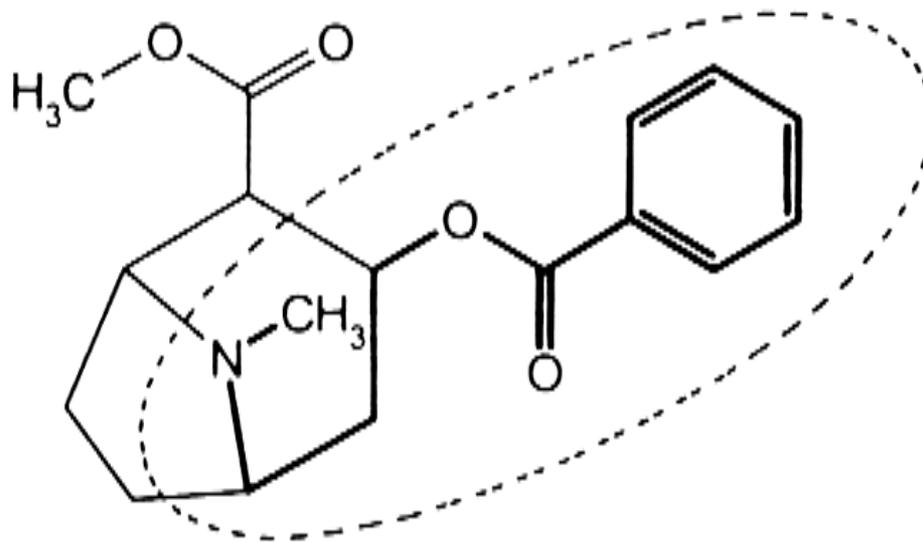
Простейшей аминокислотой ароматического ряда является *para*-аминобензойная кислота (ПАБК):



Эфиры *para*-аминобензойной кислоты проявляют физиологическую активность и вошли в медицинскую практику как местноанестезизирующие средства:



Предпосылкой к синтезу местноанестезирующих средств послужило то, что природный алкалоид кокаин, обладающий анестезирующим эффектом, вызывает привыкание и обладает высокой токсичностью. При изучении его молекулы было установлено, что анестезирующий эффект проявляет не вся его молекула, а её отдельная группировка, представляющая собой сложный эфир бензойной кислоты и аминок спирта пропанола:



Эфиры *пара*-аминобензойной кислоты могут

- за счет ароматического ядра бромироваться, нитроваться, сульфироваться;
- за счет свободной аминогруппы образовывать азокраситель.

Эти общие реакции лежат и в основе методов их количественного определения: нитритометрии, броматометрии, колориметрии и др.

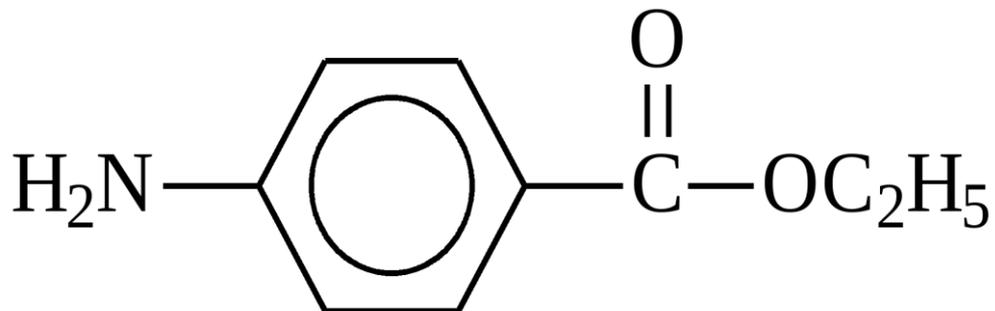
Кроме общих реакций, каждому препарату присущи частные, специфические реакции, обусловленные характером функциональных групп в молекуле.

Основными препаратами этой группы являются анестезин, новокаин, дикаин.

Бензокаин (Анестезин)

Benzocainum (Anaesthesinum)

Этиловый эфир п-аминобензойной кислоты



М.м. 165,19

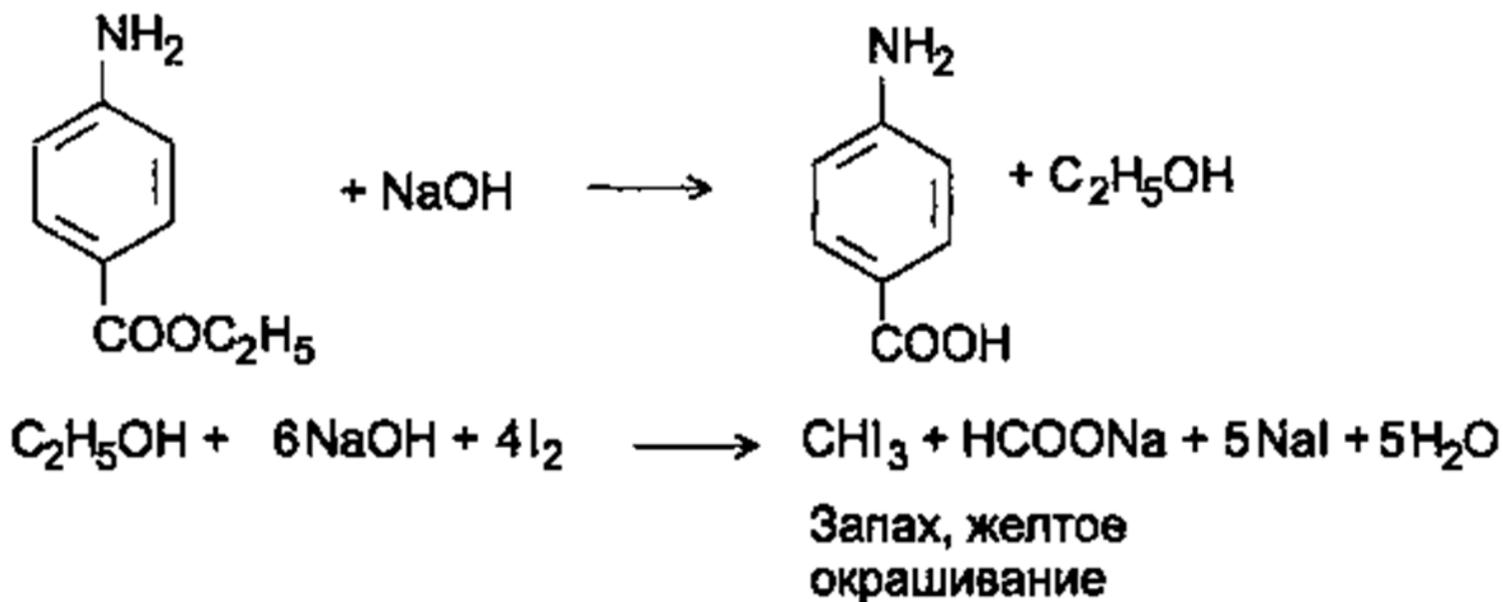
Описание

Белый, кристаллический порошок, без запаха, мало растворим в воде, хорошо растворим в спирте, эфире, хлороформе, растворим в растворе кислоты хлороводородной.

Реакции подлинности

1. Реакции на сложноэфирную группу

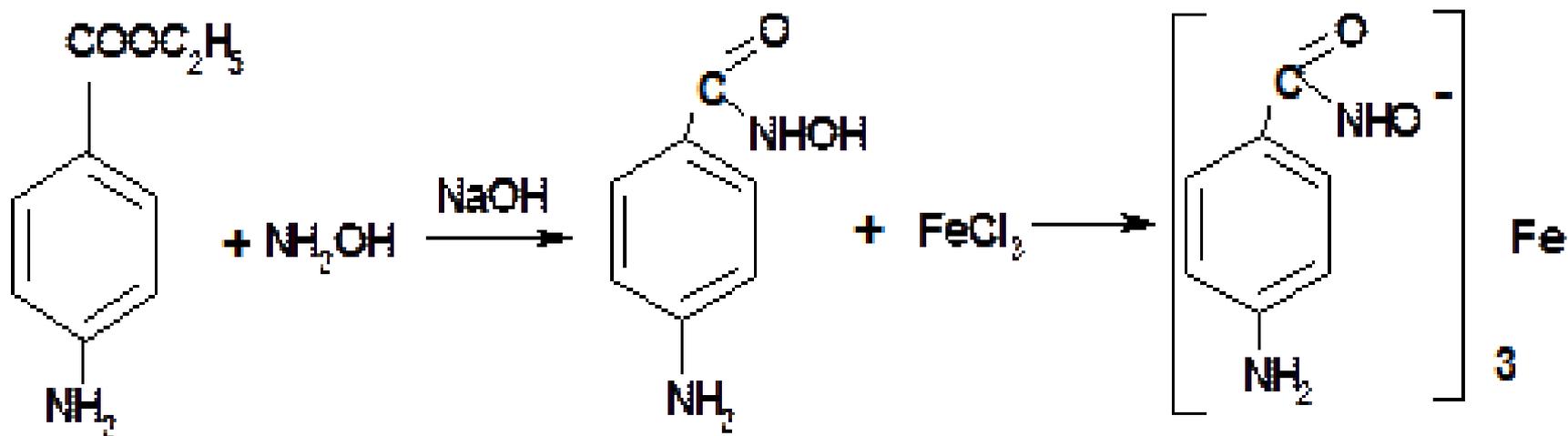
1.1. Реакция щелочного гидролиза при нагревании с раствором гидроксида натрия, образовавшийся этанол доказывают по реакции образования йодоформа:



1.2. Реакция образования гидроксаматов

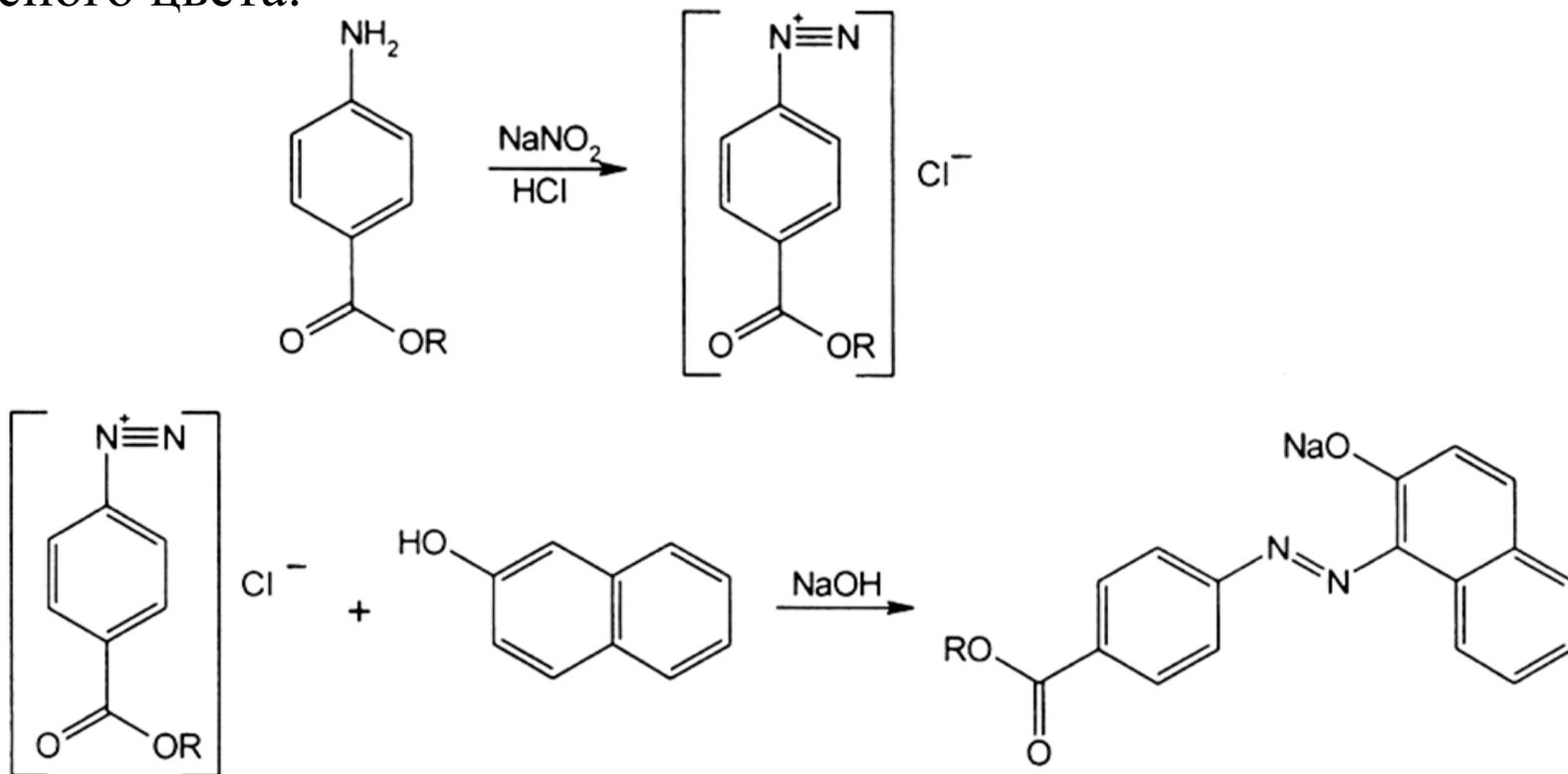
При взаимодействии с гидроксиламином в щелочной среде образуется гидроксамовые кислоты, которые после подкисления хлористоводородной кислотой образуют окрашенные гидроксаматы с солями железа (меди).

Гидроксамат меди - малорастворимая соль зеленого цвета, гидроксамат железа - красно-бурого цвета:

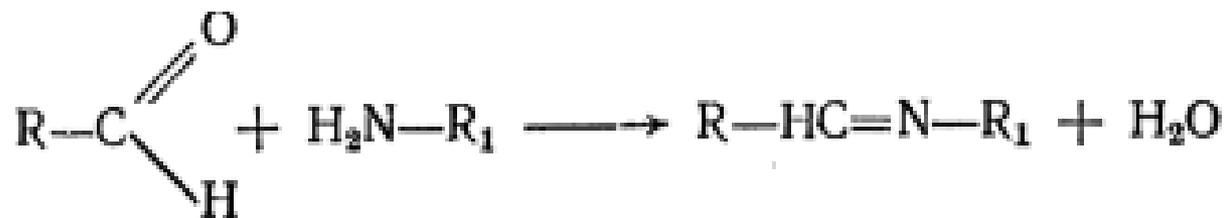


2. На первичную ароматическую аминогруппу

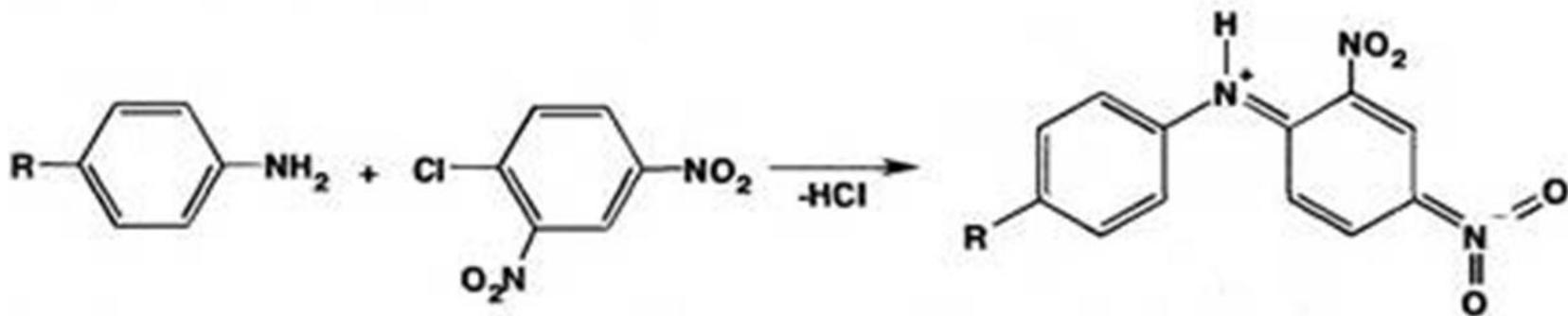
2.1. Реакция диазотирования и сочетания с фенолами. При действии на анестезин раствором натрия нитрита в кислой среде образуется соль диазония, которая при сочетании с *бета*-нафтолом в щелочной среде образует азокраситель красно-оранжевого или вишнево-красного цвета:



2.2. Реакция конденсации с альдегидами - образования окрашенных оснований Шиффа. Реакция протекает в кислой среде. На газетную серую бумагу, богатую лигнином помещают кристаллик препарата и 1 каплю раствора HCl, появляется желто-оранжевое пятно (лигниновая проба):



2.3. Первичные ароматические амины вступают в реакции конденсации с 2, 4 – динитрохлорбензолом. Реакцию проводят в присутствии раствора гидроксида натрия и нагревании, появляется желто-оранжевое окрашивание. Окрашенное соединение извлекается хлороформом после подкисления уксусной кислотой:



Количественное определение

1. Метод нитритометрии.

В основе метода лежит реакция диазотирования.

Общий метод количественного определения для соединений содержащих первичную ароматическую аминогруппу:

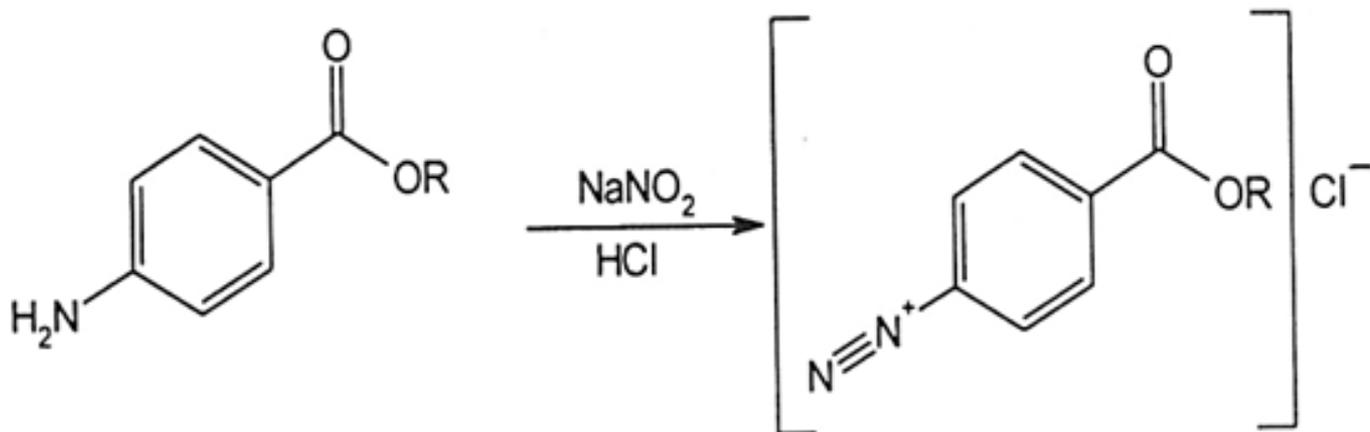
титрант - раствор NaNO_2 0,1 М,

среда кислая, создается добавлением кислоты хлороводородной,

катализатор - калия бромид,

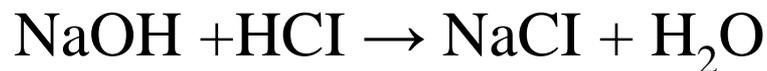
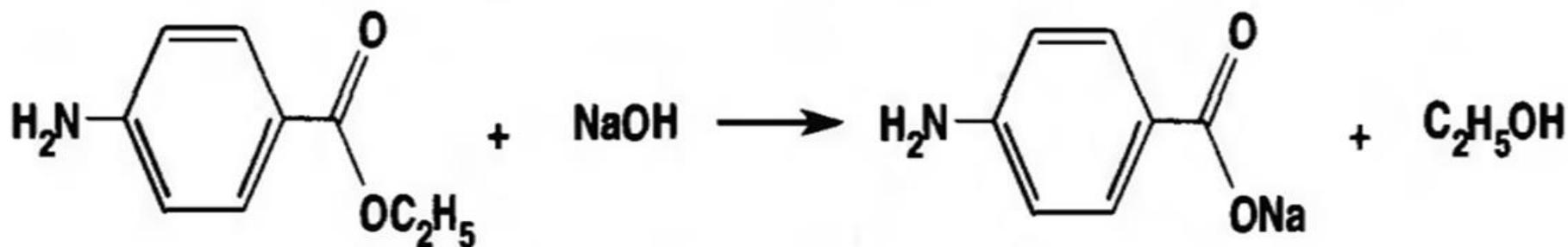
индикатор – тропеолин 00 + метиленовый синий;

титрование ведут медленно при температуре не выше 18°C от красно-фиолетовой окраски до голубой:



2. Метод нейтрализации обратного титрования.

В основе метода лежит реакция щелочного гидролиза. Навеску анестезина нагревают с определенным объемом стандартного раствора NaOH, после реакции омыления избыток гидроксида натрия оттитровывают стандартным раствором HCl, индикатор фенолфталеин:



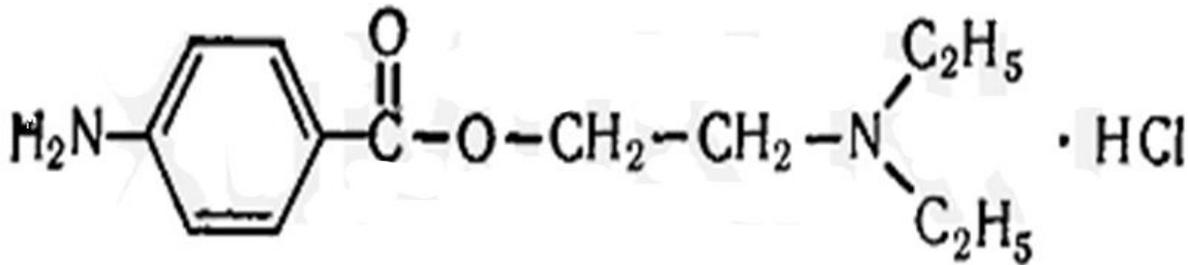
Прокаина гидрохлорид

Прокаин

Procaini hydrochloridum

[2-(Диэтиламино)этил]-4-аминобензоата гидрохлорид

β-Диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты гидрохлорид



М.м. 272,77

Описание

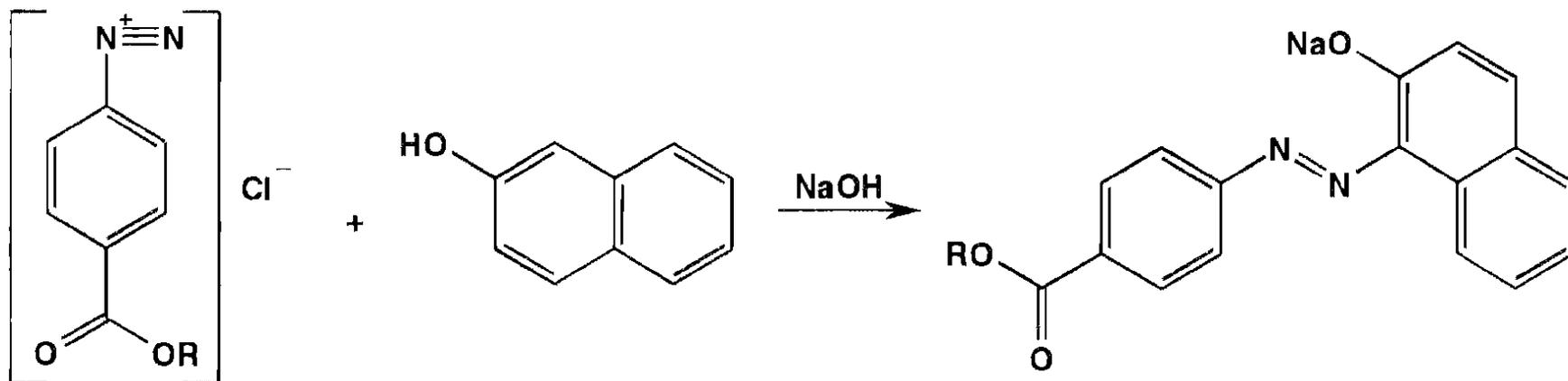
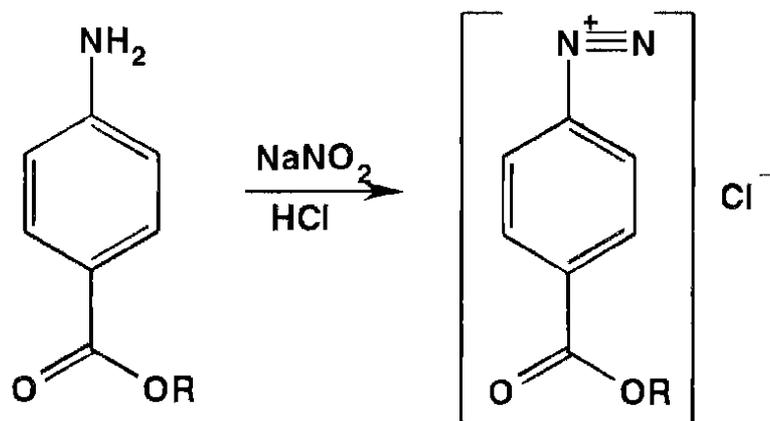
Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, мало растворим в хлороформе.

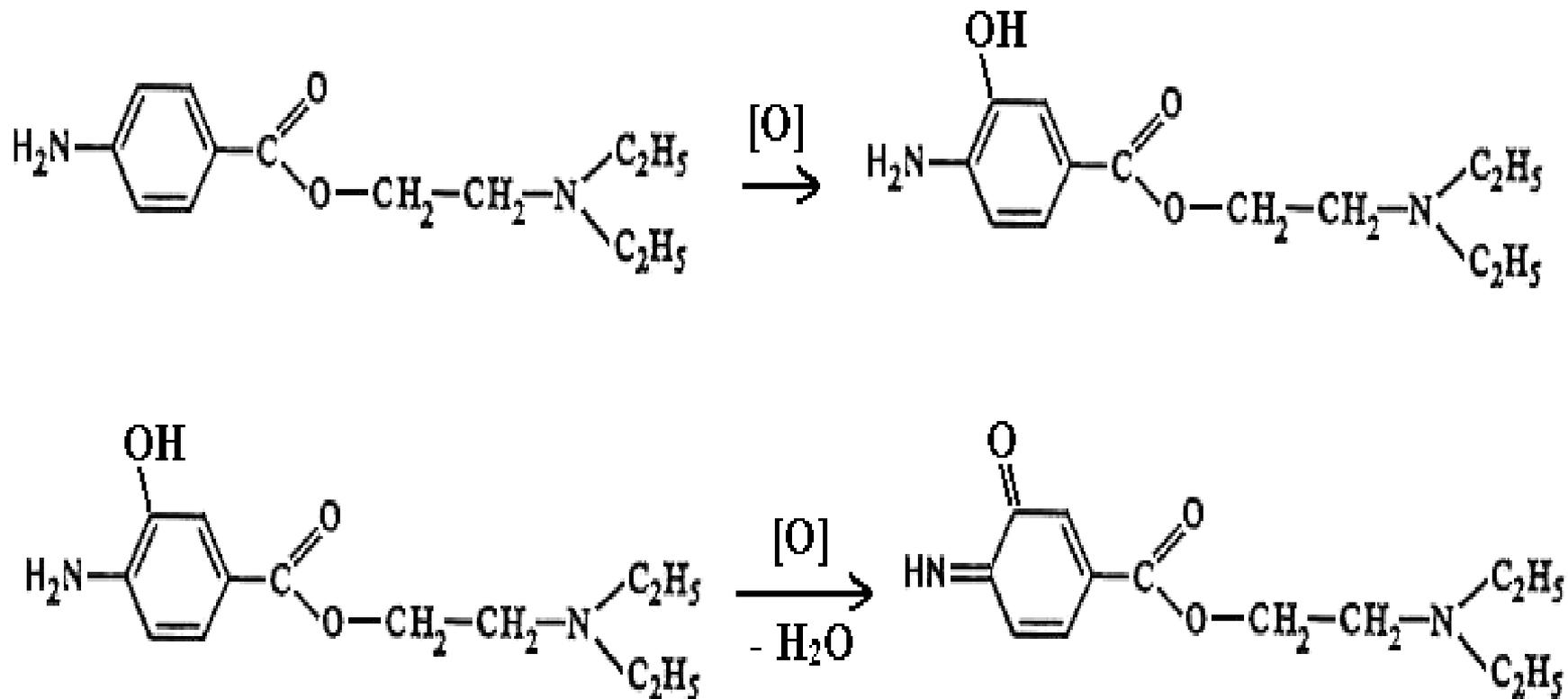
Реакции подлинности

1. Реакции обусловленные ароматической аминогруппой

1.1. Реакция диазотирования и образование азокрасителя с фенолами:

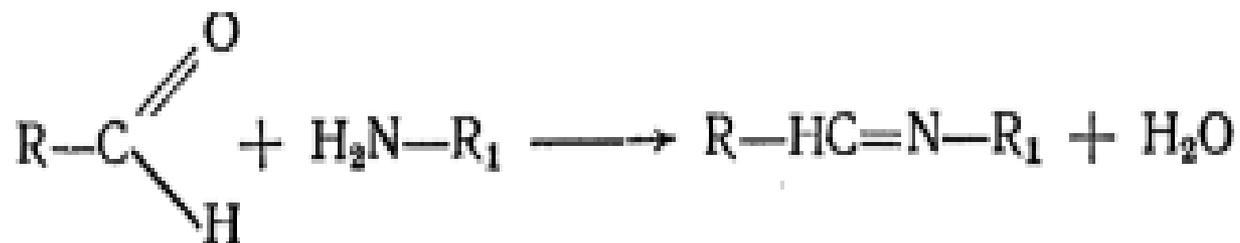


1.2. Реакция окисления ароматической аминогруппы, реакцию проводят с раствором калия перманганата в сернокислой среде. Розовая окраска калия перманганата обесцвечивается.

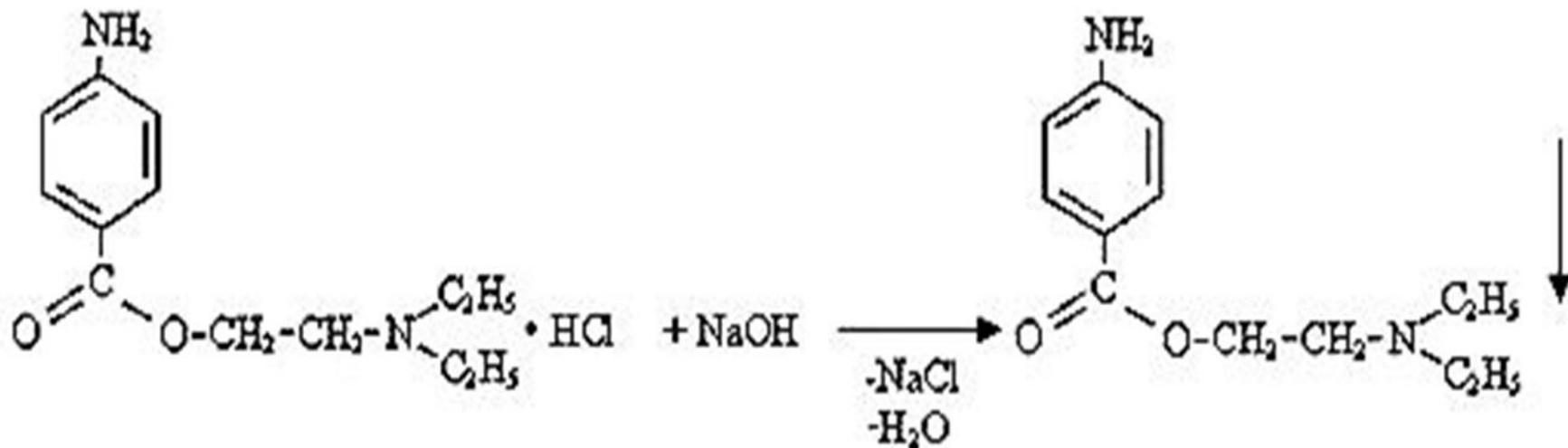


1.3. Реакция образования оснований Шиффа.

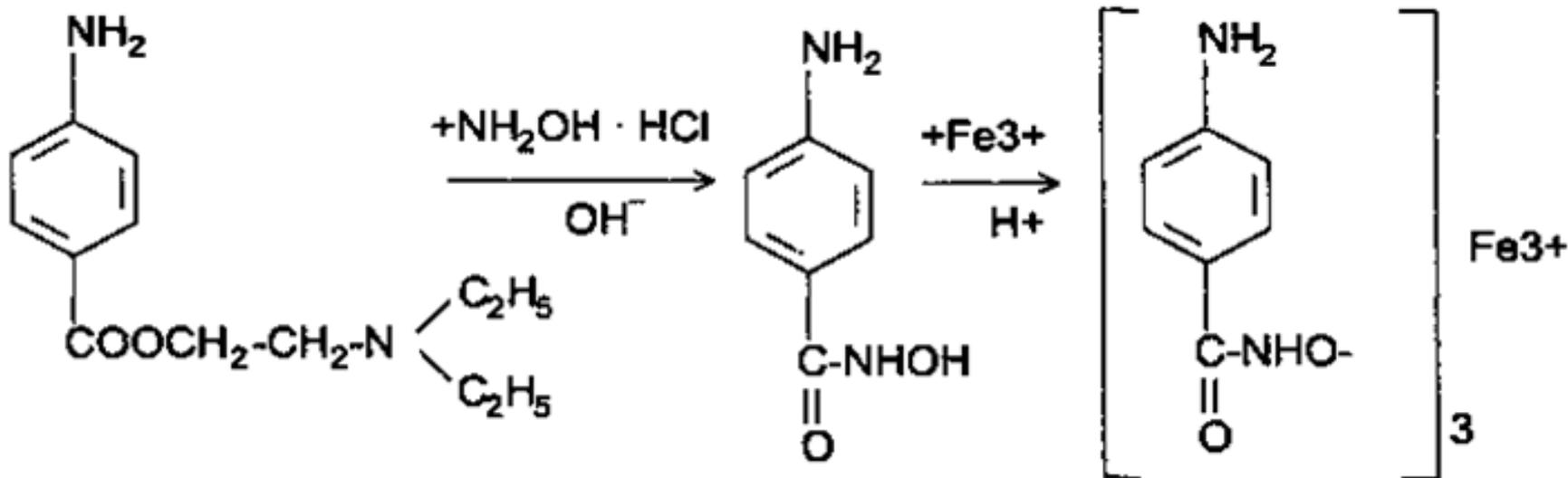
На газетную бумагу, богатую лигнином помещают 1-2 кристалла препарата и 1 каплю раствора HCl, появляется желто-оранжевое пятно:



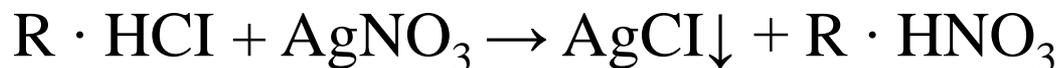
2. **Выделение основания новокаина** из водных растворов, при действии раствора NaOH выпадает маслянистый осадок:



3. Реакция на сложноэфирную группу, образование гидроксаматов железа (III) :



4. Реакция на хлорид-ион - образование белого осадка хлорида серебра при действии на раствор новокаина гидрохлорида раствором нитрата серебра:



Определение проводят методом титриметрии.

1. Метод нитритометрии.

В основе метода лежит реакция диазотирования:

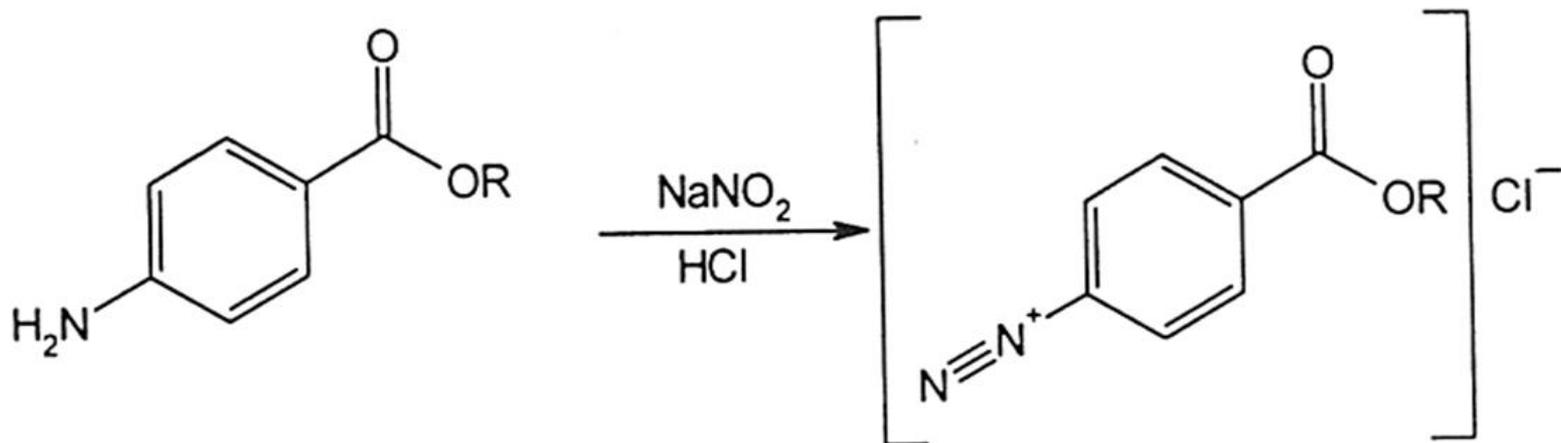
титрант - раствор NaNO_2 0,1 М;

среда кислая, создается добавлением кислоты хлористоводородной;

катализатор - калия бромид;

индикатор - тропеолин 00;

титрование ведут медленно при температуре не выше 18°C от красного окрашивания до желтого.



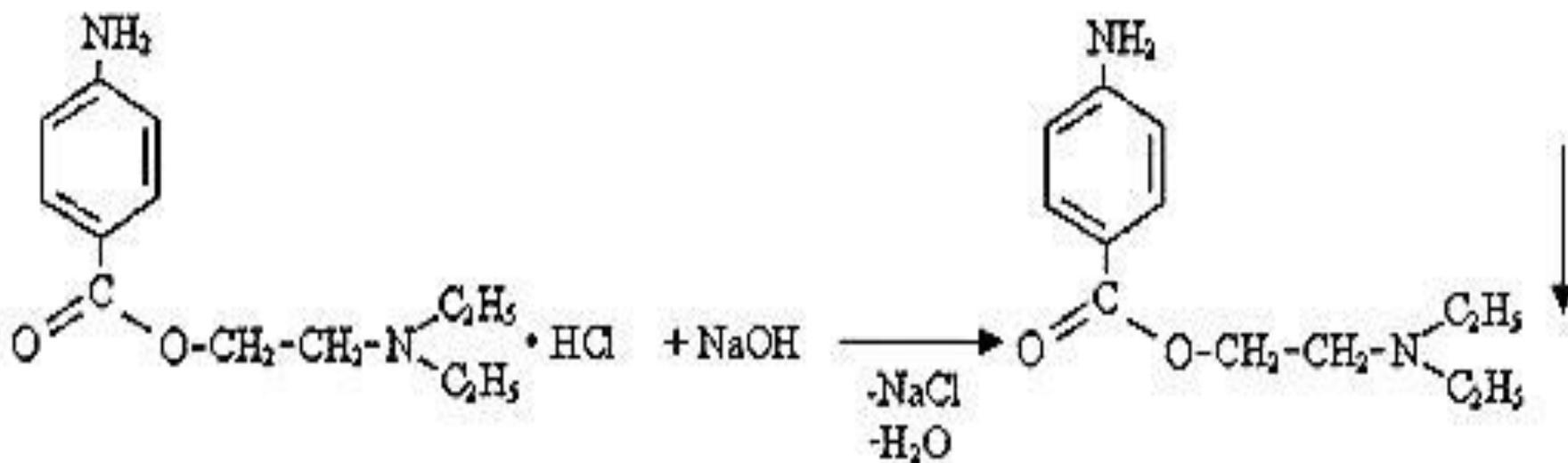
При внутриаптечном контроле

1. По связанной хлористоводородной кислоте
метод алкаиметрии:

титрант - стандартный раствор NaOH;

для извлечения образующего основания прибавляют хлороформ;

индикатор фенолфталеин:

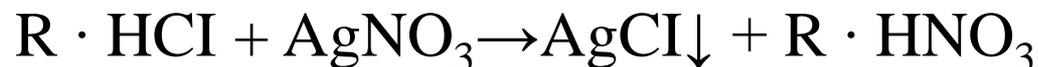


2. Метод аргентометрии по хлорид – иону (метод Фаянса)

титрант - стандартный раствор AgNO_3

среда - уксуснокислая

индикатор - бромфеноловый синий

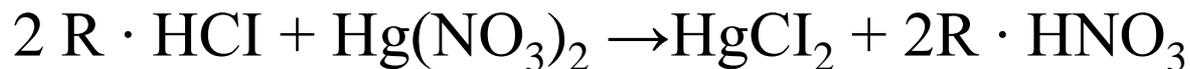


3. Метод меркуриметрии.

титрант - стандартный раствор $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$

среда - азотнокислая

индикатор - дифенилкарбазон



Применение

Новокаин (прокаин) – местнодействующий анестетик, применяющийся для локализованного краткосрочного обезболивания в хирургии, стоматологии, других областях медицины, а также при некоторых диагностических процедурах.

Хранение

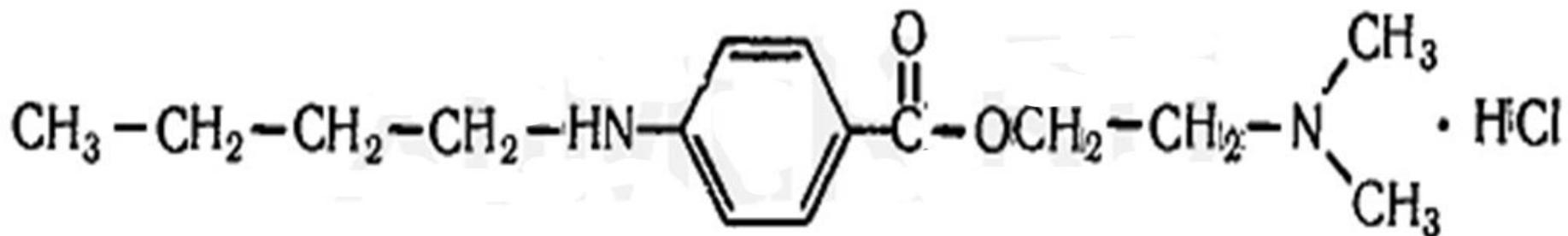
В защищённом от света месте.



Тетракаин гидрохлорид (Дикаин)

Tetracainum hydrochloridum (Dicainum)

β - диметиламиноэтилового эфира парабутиламинобензойной кислоты гидрохлорид



М.м. 300,83

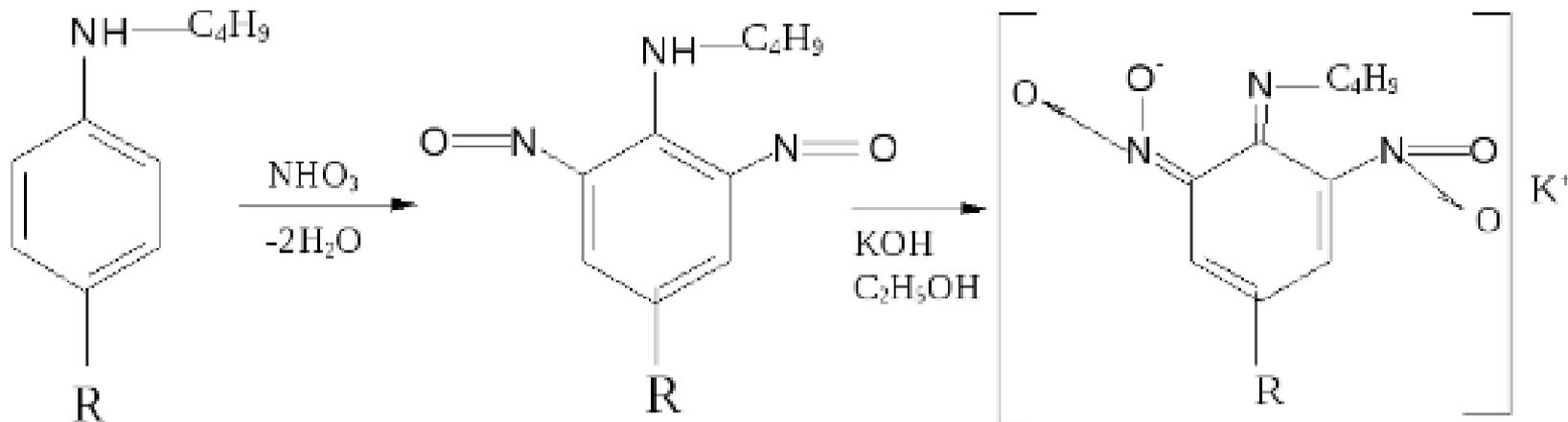
Описание

Белый кристаллический порошок; без запаха; легко растворим в воде и спирте; водные растворы нейтральной реакции; устойчивы при хранении, выдерживают стерилизацию при 100 °С.

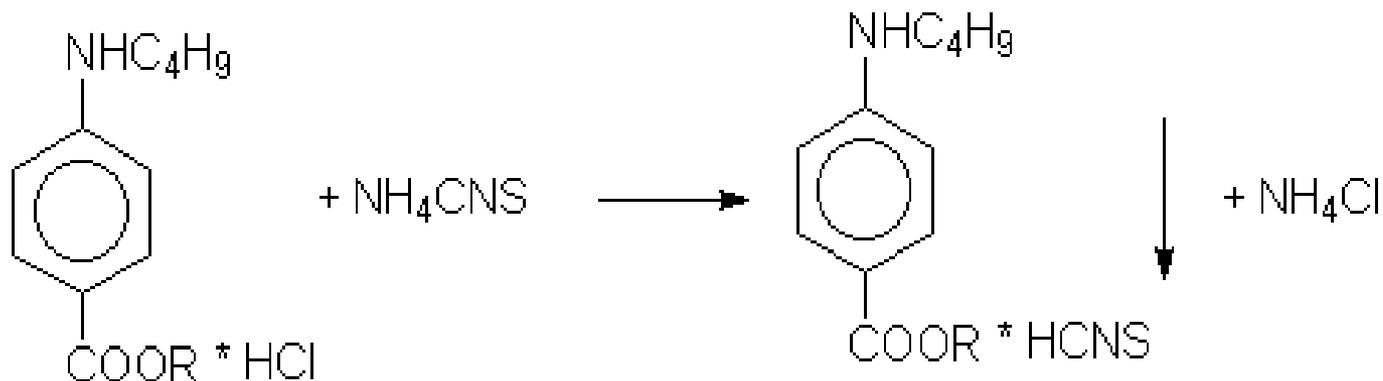
Реакции подлинности

В молекуле дикаина нет свободной ароматической аминогруппы, поэтому реакций, присущих этой группе (образование азокрасителя, конденсация с альдегидами и др.), дикаин не дает.

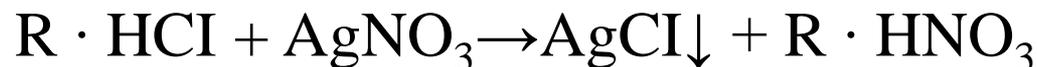
1. Частной реакцией дикаина, отличающей его от других препаратов этой группы, является реакция с конц. азотной кислотой, которая нитрует ароматическое ядро. После добавления нескольких капель спиртового раствора гидроксида калия, образующаяся соль ациформы, представляющая хиноидную структуру, окрашена в кроваво-красный цвет:



2. Реакция с тиоцианитом аммония. Образующийся при этом тиоцианит дикаина выпадает в осадок, который после перекристаллизации из воды высушивают и определяют температуру плавления (130-132 °С):



3. На хлорид-ион – реакция с раствором серебра нитрата, образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака 10%:



Количественное определение

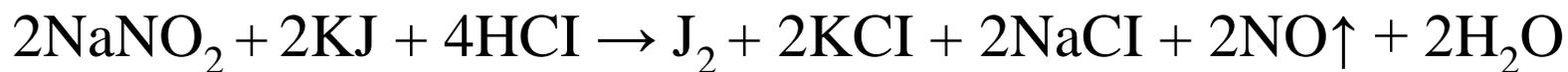
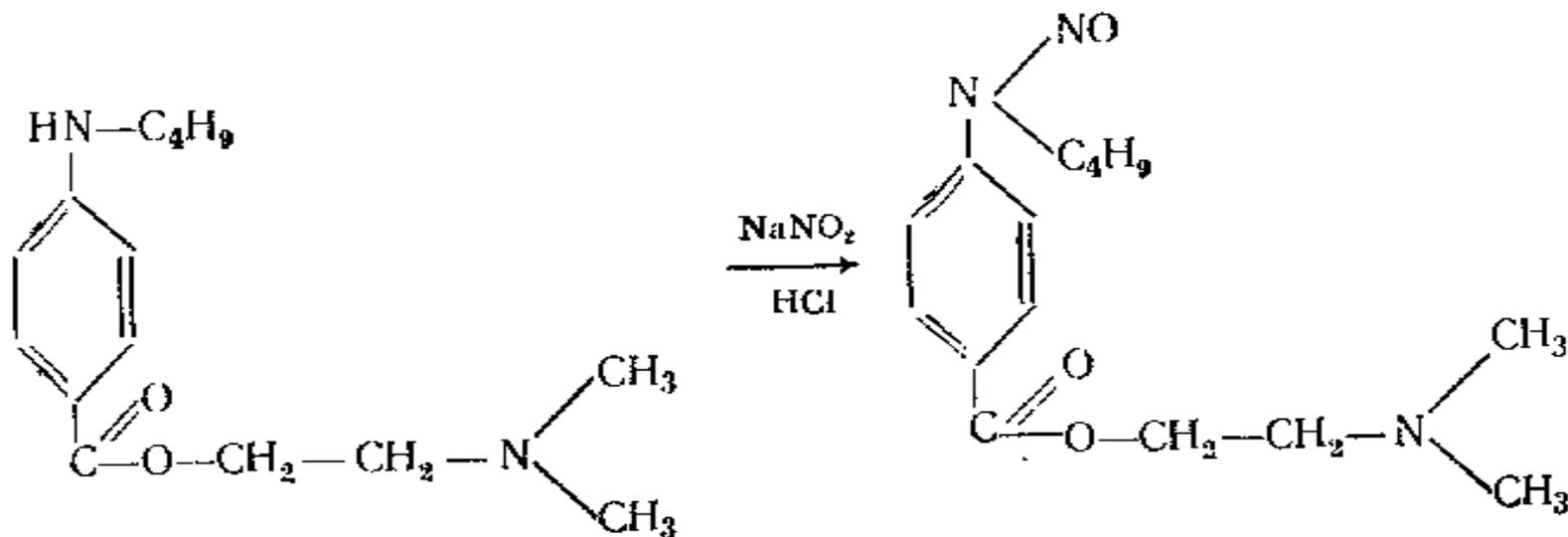
1.Метод нитритометрии. В основе метода лежит реакция нитрозирования:

титрант - раствор натрия нитрита 0,1М;

среда кислая (HCl 8,3%);

катализатор - калия бромид;

точку эквивалентности устанавливают с помощью внешнего индикатора йодкрахмальной бумажки



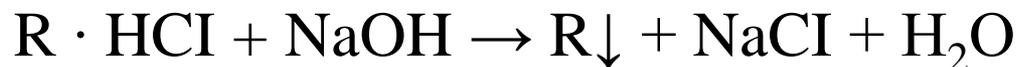
$\text{J}_2 + \text{крахмал} \rightarrow \text{синее окрашивание}$

2. Метод алкалиметрии по связанной хлористоводородной кислоте:

титрант - раствор NaOH 0,1 моль/л;

индикатор – фенолфталеин;

титрование ведут в присутствии хлороформа, который извлекает, выделяющиеся основание



Применение

Местноанестезирующее средство для анестезии глаз, уха, горла, носа. Дикаин обеспечивает более продолжительное действие по сравнению с новокаином.

Хранение

В хорошо укупоренной таре.

Контрольные вопросы для закрепления

Выберите один правильный ответ:

1. ОБЩИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НОВОКАИНА И АНЕСТЕЗИНА

- а) аргентометрия
- б) меркуриметрия
- в) нитритометрия
- г) алкалиметрия

2. ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР *n*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

- а) бензокаин
- б) прокаина гидрохлорид
- в) тетракаина гидрохлорид
- г) стрептоцид

3. РЕАКЦИЯ, ЛЕЖАЩАЯ В ОСНОВЕ МЕТОДА НИТРИТОМЕТРИИ

- а) диазотирования
- б) галогенирования
- в) осаждения
- г) диазотирования и образования азокрасителя

4. МЕТОД ФАЯНСА ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- а) бензокаина
- б) прокаина гидрохлорида
- в) тетракаина гидрохлорида
- г) стрептоцида

5. НОВОКАИН ОТЛИЧАЮТ ОТ АНЕСТЕЗИНА ПО РЕАКЦИИ

- а) с бромной водой
- б) с серебра нитратом
- в) образования азокрасителя
- г) образования основания Шиффа