ГОУ СПО

Благовещенское медицинское училище

Специальность 060108 «Фармация»

КУРСОВАЯ РАБОТА

По фармацевтической химии

«Ароматические ацетаминопроизводные. Парацетамол. Лидокаин. Методы анализа. Применение. Хранение.»

Р.п. Степное Озеро

2007

**Введение**

Если человек заболел, на помощь ему спешат лекарственные средства. Их число в настоящее время более 15000.

Лечением начали заниматься еще в глубокой древности. Для этого использовали различные настои, мази, соки и т.д. если в древности приготовлением лекарств занимались знахари, жрецы, колдуны, то уже в первых веках нашей эры стали появляться аптеки и аптечные лаборатории. Однако должно было пройти немало времени, прежде чем поиском лекарственных соединений занялись химики. Они стали выделять из лекарственных растений вещества, обладающие лечебным действием. В 1638 г. появилось сообщение о том, что жена вице-короля Перу избавилась от малярии, принимая настой хинного дерева. Но только спустя 178 лет удалось выделить из хинной коры алкалоид – хинин, известный сейчас как эффективное средство против малярии. В начале 50-х гг ХIXв была сделана попытка синтезировать хинин. К сожалению, тогда у химиков этого не получилось. Но это их не обескуражило, они не теряли надежду на успех. Более того, при проведении некоторых синтезов химики случайно получали многие ценные продукты. Однако прошло почти три четверти столетия, и, наконец, в 1931 г. был синтезирован гидрохинон, мало отличающийся от хинина. Но окончательная победа пришла через год- в 1932 г. советские химики синтезировали акрихин – еще более сильный препарат, чем хинин. Следует, однако сказать, что хинин все же был синтезирован. Это сделал в 1944 г. «чародей органического синтеза» американский химик Роберт Бернс Вудворд (1917–1979).

Приведенный пример – лишь единственный случай, когда химики стали смело приходить на помощь медицине. И главенствующую роль в этом стала играть органическая химия. Это не случайно, ведь подавляющее большинство разнообразных лекарственных средств, которыми располагает сегодня медицина, – органические соединения. Химики – органики в содружестве с медиками, микробиологами и фармацевтами смогли не только установить строение многих природных соединений. Используемых в медицине, но и синтезировать многие из них. Наряду с этим химики пошли по пути создания соединений, хотя и отличающихся от природных, но обладающих аналогичными, а зачастую и более эффективными свойствами. Более того, были получены новые лекарственные средства, которые не встречаются в природе. Но способны излечивать многие болезни.

На чем основан поиск новых лекарственных средств? Прежде всего на установлении связи между химическим строением органических веществ и особенностями строения болезнетворных микроорганизмов, против которых создается лекарственное средство. Во всем мире ежегодно исследуются десятки тысяч химических соединений. Чтобы найти «оружие» против самых распространенных болезней человека: сердечно-сосудистых, злокачественных и психических.

Известно, что лекарства бывают разными. Сколько болезней – столько лекарств. Но часто бывает и так. Что одно и тоже заболевание лечат несколькими лекарственными средствами. Каждое из них по-своему ослабляет действие болезнетворных микроорганизмов или, наоборот, усиливает сопротивляемость организма.

Обычно лекарственные средства классифицируют по их основному лечебному действию. Одни из них обладают противомикробным действием (например, сульфониламидные: белый стрептоцид, норсульфазол, сульфален, фталазол, сульфодимезин и др.). С их помощью удается побороть многие инфекционные заболевания. Другие лекарства помогают снять боль, но не вызывают потери сознания (аспирин, парацетамол, анальгин и др.). Существуют лекарства, которые воздействуют на ССС (нитроглицерин, анаприлин, дибазол и т.д.). Получены антигистаминные, противоопухолевые,

психофармакологические препараты.

В большинстве своем лекарственные препараты редко бывают простыми веществами. Чаще – это сложные по химическому строению органические вещества или их смеси.

Все сильнодействующие медикаменты таят в себе опасность, которую часто модно надежно выявить лишь после длительных испытаний. Требования органов здравоохранения относительно научно обоснованного доказательства действенности и безвредности новых лекарственных средств становятся все более жесткими. Это приводит к тому, что в настоящее время в некоторых случаях затраты на решение подобных вопросов составляет до 80% общей стоимости разработки нового препарата.

Фармацевтическая промышленность характеризуется по сравнению с другими отраслями химической промышленности наибольшей интенсивностью научно- исследовательских разработок. Ведущие международные предприятия выделяют на эти цели от 10 до 15% своего оборота. Тем не менее затраты средств, применяемых для фарм. исследований, продолжают неуклонно возрастать. Затраты времени, необходимые для создания нового вещества лечебного действия колеблются в пределах 4–7 лет, причем наблюдается тенденция к их увеличению.

Разработка лекарств – высшая школа органической химии. Примерно с середины 80-х годов XIX в началось плодотворное сотрудничество химиков и медиков, продолжающееся и в настоящее время. Селективное уничтожение возбудителей заболеваний в живых организмах с помощью эффективных химических препаратов, основу которых составили работы Поля Эрмиха (лауреат Нобелевской премии 1908 г.) и его сотрудников, превратились в наши дни в научно обоснованную область медицины – химиотерапию. Путем длительной и упорной работы ученые создают молекулы. Которые действуют на определенных возбудителей болезней, но не приносят вреда живому организму. Новым в работе Поля Эрмиха было то, что изменение химической структуры молекул стало проводиться планомерно под углом зрения поставленной цели. Благодаря этой методике успешно осуществляются синтезы лекарственных препаратов сегодняшнего дня.

За прошедшие годы синтезированы тысячи химических соединений и исследовано их биологическое действие. Однако чем глубже исследователи вникают в сущность дела, тем все яснее становятся ограничения. Проистекающие из природы органического синтеза. Получение эффективных лекарственных средств только путем построения молекул заданной структуры не всегда может привести к желаемым результатам, ибо биологическое действие соединений нельзя выразить только его структурной формулой. Поэтому безошибочно можно утверждать, что сегодня акцент сменился на стереохимию, теоретические основы которой стали основополагающими при синтезе БАВ. Помимо придания лекарству большей специфичности в заданные свойства включаются, среди про чих, малотоксичность, повышенная стойкость, наиболее подходящая форма употребления.

Прогресс медицинской науки и улучшение здравоохранения связаны с глубокой фундаментальной подготовкой специалистов. Актуальность такого подхода во многом определяется превращением медицины в крупную отрасль социальной сферы, в поле зрения которой находятся проблемы экологии, токсикологии, биотехнологии и т.д.

Актуальность темы

Местноанестезирующие ЛС

Люди веками мечтали победить боль. При операциях человек часто погибал не только от заражения, потери крови, ошибок хирурга, но и от болевого шока. История медицины – это история поиска обезболивающих средств.

В 1879 г. русский ученый В.К. Анреп обнаружил анестезирующее действие алкалоида кокаина и предложил использовать его в медицинской практике для местного обезболивания. В настоящее время существует большой набор разных местных анестетиков с различной активностью и продолжительностью действия.

Некоторые местные анестетики обладают не только обезболивающим влиянием. Высокой антиаритмической активностью обладает лидокаин, тримекаин. Вследствие этого они широко применяются как средства для различных видов анестезии, так и при лечении сердечно – сосудистых заболеваний. В отличие от их «прародителя» – кокаина, лидокаин и тримекаин не обладают высокой токсичностью и не вызывают наркомании при их приеме. Именно поэтому их применение ценно в сегодняшней медицинской практике.

Ненаркотические анальгетики и НПВС

Ненаркотические анальгетики имеют широкое применение в повседневной медицинской практике. Поскольку они обычно не только снимают боль, но и понижают температуру тела, их часто называют анальгетиками – антипиретиками. До недавнего времени с данной целью широко пользовались (в числе других) фенацетином. Но в последние годы обращено внимание на возможные побочные эффекты, связанные с его применением. Фенацетин может оказывать нефротоксическое действие, в связи с этим сам фенацетин и содержащие его готовые лекарственные препараты исключены из Номенклатуры лекарственных средств. Вместе с тем более широко стал применяться парацетамол, близкий по действию и структуре к фенацетину, но лучше переносимый. В некоторых готовых лекарственных препаратах (цитрамон и др.) парацетамол заменил фенацетин. Это сыграло огромную роль в уменьшении побочного действия, противопоказаний и ограничений в применении (дозы, зависимость от приема пищи и т.д.) и, как следствие, увеличение потребляющего контингента и доверия его к лекарственным препаратам.

**1. Ацетаминопроизводные ароматического ряда. Общая характеристика**

Эта группа лекарственных препаратов является производными ацетанилида:

**– NH–C–CH3**

**O**

Ацетанилид применялся в медицинской практике как жаропонижающее средство под названием антифебрин, но вследствие высокой токсичности потерял свое значение.

По химической структуре и фармакологическому действию ацетаминопроизводные ароматического ряда можно разделить на производные n – аминофенола I и производные диалкиламиноацетанилида II:

1.R–O – – NH–C–CH3

O

R–H или R–C2 H5

C2 H5 C2 H5

2.R–O – – NH–C–CH2–N \*HCI

C2 H5 O C2 H5

R–H или R–CH3

Как следует из общих формул, в химической структуре препаратов существует различие. Производные 1 в параположении по отношению к ацетаминогруппе содержат оксигруппе, т.е. является ацетилированным производным пара-аминофенола. Подобно ацетаналиду препараты этой группы обладают жаропонижающим, болеутоляющим действием и значительно меньшей токсичностью, чем ацетанилид. Производные 2, помимо алкильных радикалов в бензольном ядре содержат диэтиламинную группу в боковой цепи, т.е. являются производными диэтиламиноацетанилида. Наличие диэтил аминоалкильной группы определяет характер фармакологического местноанестезирующего действия этих препаратов.

Несмотря на различие химического строения в способах исследования препаратов имеются некоторые общие черты. Так, в частности, для испытания на подлинность и количественного определения всех ацетаминопроизводных широко используют реакцию гидролиза в кислой или щелочной среде с последующей идентификацией продуктов гидролиза:

R2 R2

R1 – – NH–C–CH2–R R1 – – NH3 +

R3 O R3

+HOOC–CH 2–R

Выделившиеся первичные ароматические амины идентифицируют по образованию азокрасителей, а количественно определяют нитритометрическим методом (по образованию диазосоединений). Для качественного и количественного определения производных пара-аминофенола используют наличие в молекуле оксигруппы и аминогруппы. Препараты – производные диалкиламиноацетанилида – являются гидрохлоридами. Наличие связанной соляной кислоты обусловливает растворимость в воде и позволяет количественно их определять (но не по фармакологически активной части молекулы).

**2. Ароматические ацетаминопроизводные и методы определения их подлинности**

*Реакции подлинности на ацетильную группу.*

1. 2 мл раствора нагревают с равным количеством концентрированной серной кислоты H2 SO4 и 0,5 мл спирта; ощущается запах этилацетата.

HO – – NH–C–CH3 + H2 SO4 t C2 H5 OH

O

HO – – NH + CH3 COOH

1. К 2 мл нейтрального раствора прибавляют 0,5 мл хлорида окисного железа; появляется красно – бурое окрашивание.

*Реакции подлинности на аминогруппу.*

*1) Реакции электрофильного замещения.*

Реакция образования азокрасителя.

Протекает в две стадии: диазотирования и азосочетания.

Методика: около 0,05 г. препарата кипятят с 2 мл разведенной хлороводородной кислоты в течении 2–3 мин, охлаждают, прибавляют 2–3 капли раствора нитрата натрия. Несколько капель полученного раствора осторожно вливают в 1 мл свежеприготовленного щелочного раствора в-нафтола: появляется красное окрашивание.

HO – – NH–C–CH3 HOH HCI

O

HO – – NH2 + CH3 COOH

HO – – NH2 + NaNO2 + 2HCI HO – –

N+=N CI- – +NaCI +2 H2 O

NaOH

HO – – N+=N CI-- + OH -HCI HOH

NaO

HO– – N=N –

*2) Реакции окисления.*

Методика: 0,05 г. препарата растворяют в 2 мл разведенной HCI, прибавляют 5 мл воды и 2–3 капли

K 2Cr2O7

t

HO – – NH–C–CH3 --CH3COOH

O

HO – – NH2 K2Cr2O7 O= =NH2 +

+HO – – NH2 O= =N – – NH2

пара-аминофенол индофенол(фиолетовое окрашивание)

1. *Реакции конденсации с альдегидами.*

Первичные ароматические амины конденсируются в кислой среде с альдегидами, образуя основания Шиффа. Продукты реакции окрашены в желто – оранжевые оттенки.

O CH3

R – NH2 + C – – N – N -HOH

H CH3

CH3

R – – N=CH – – N

CH3

основание Шиффа

CH3

R – –+N=CH – – N

H CH3 CI--

Методика: к 0,01–0,02г препарата прибавляют 0,5 мл раствора пара – диметиламинобензальдегида, 1 мл конц.HCI: появляется желтое или оранжевое окрашивание.

Капельная реакция. Основанная на образовании оснований Шиффа (реакция Овчинникова, лигниновая проба), состоит в том, что крупинку исследуемого препарата – ароматического амина – помещают на бумагу. Содержащую лигнин, и прибавляют каплю разведенной соляной кислоты. Появляется желто – оранжевое окрашивание в результате конденсации амина с альдегидами, содержащимися в лигнине, в частности с конифериловым альдегидом.

O

– NH2 + C–CH–CH – – OH HCI

H OCH3

– N=CH–CH=CH –OH

H OCH3 CI–

1. *Реакция с 2,4 – динитрофтор(хлор) бензолом.*

Образуются красители желтого цвета, которые экстрагируют в слой органического растворителя, например бензола:

О

– NH2 + CI –– NO2  – NH-N

O--

O2N O2N

*Реакции подлинности на ароматическое ядро.*

*1) Реакция образования бромпроизводных.*

NH2

Br Br

NH2– + 3Br2 + 3HBr

Br

нерастворимый осадок

*2) Реакция нитрования*

NH2

O2N NO2

NH2– + HNO3

NO2

*3) Реакция сульфирования.*

NH2

NH2– + H2SO4

SO3H

**3. Отдельные представители ароматических ацетаминопроизводных**

*1. Лекарственные препараты, производные п – аминофенола.*

Производные п – аминофенола в основе химической структуры содержат молекулу анилина. Известно, что анилин, являясь очень токсичным метгемоглобинобразующим веществом, вместе с тем обладает способностью снижать температуру тела. В качестве жаропонижающего средства применялся препарат антифибрин, представляющий собой ацетилированный анилин – ацетанилид. Он имеет меньшую токсичность, но при длительном применении также вызывает отравление, поэтому в настоящее время в медицине не применяется.

Установлено, что образовавшийся в результате гидролиза ацетанилида анилин окисляется в организме до п – аминофенола. Этот процесс можно рассматривать как защитную реакцию организма, т. к. п – аминофенол менее токсичен и сравнительно легко выводится из организма. На основе изучения фармакологического действия производных п – аминофенола были синтезированы малотоксичные препараты. создание новых лекарственных веществ на основе исследования продуктов превращения анилина в организме стало известно под названием «принципа фенацетина».

**– Phenacetinum–**

1-этокси 4-ацеаминобензол. C10H13O2N М.м. 179,22

OC2H5

NH–C–CH

O

***Синонимы:*** ацетофенетидин, ацетофенелид, фенелин, Фенин и др.

***Описание:*** белый мелкокристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса. Температура плавления 134–1360С. Растворяется в 1400 частях холодной воды, 70 частях кипящей воды и 16 частях спирта, давая нейтральные растворы.

***Получение:*** фенацетин получают из п – нитрохлорбензола, который действием спиртового раствора едкого калия в присутствии медного катализатора переводится в п-нитрофенетол:

CI OC2H5

+C2H5OH+KOH + KCI+H2O

NO2 NO2

П – нитрофенетол сернистым натрием восстанавливают в п – фенетидин:

OC2H5 OC2H5

4 +6Na2S +7H2O 4 +3Na2S2O3 +6NaOH

NO2 NH2

Полученный п – фенетидин перегоняют в вакууме и ацетилируют 80% уксусной кислотой:

OС2H5 OC2H5

+ CH3COOH +H2O

NH2 NHCOCH3

По окончании реакции массу выливают в воду, отфильтровывают выпавший технический фенацетин и очищают перекристаллизацией из воды с применением активированного угля.

***Испытание на подлинность:***

1. Реакция нитрования.

При встряхивании крупинки препарата с разведенной азотной кислотой раствор окрашивается в желтый цвет:

OC2H5 OC2H5

+HNO3 +HOH

NO2

NHCOCH3 NHCOCH3

А при дальнейшем встряхивании выпадает довольно объемистый осадок 3 – нитро4-ацетаминофенетола.

2. Реакция окисления с дихроматом калия.

Кипятят препарат с разведенной HCI, охлаждают, фильтруют и прибавляют каплю раствора бихромата калия

K2Cr2O7; при этом появляется сине – фиолетовое окрашивание (п – аминофенол), переходящее в вишнево – красное. Реакция основана на гидролизе и образовании индофенола:

H3C2O – – N–C–CH3 HCI H5C2O – --NH2+

H O

+CH3COOH

H OC2H5

H5C2O – --NH2 K2Cr2O7 H5C2O – – N–

NH2

OC2H5

K2Cr2O7 H5C2O – – N= =N – – OC2H5

NH2

фенетидиновый красный

Непрореагировавший п – аминофенол при взаимодействии с хинонимином образует индофенол:

NH NH2

+ O= =N – – NH2

O OH

хинонимин п-аминофенол

3. При кипячении с разведенной HCI выделяется CH3COOH, которую можно обнаружить по запаху.

OC2H5 OC2H5

+ HCI+ HOH +

CI--

NH–C–CH3  NH3+

O

+CH3COOH

4. Реакция образования этилацетета.

При действии на фенацетин конц.H2SO4 при нагревании происходит гидролитическое расщепление как по амидной, так и по простой эфирной связям, в результате чего образуется п – аминофенол, уксусная кислота и этиловый спирт. Уксусная кислота и этиловый спирт образуют уксусноэтиловый эфир.

Методика: осторожно нагревают 1,0 фенацетина с 2 мл конц.H2SO4 до начала кипения, охлаждают и прибавляют 2 мл воды; ощущается запах этилацетата.

OC2H5 NH2

+H2SO4 +CH3COOH+C2H5OH

NH–C–CH3 OH

O

CH3COOC2H5

этилацетат

5. Реакция образования иодоформа.

Фенацетин при нагревании с кристаллическим иодом в щелочной среде за счет этоксигруппы образует иодоформ.

Методика: к 0,02 фенацетина прибавляют кристаллик иода, несколько капель раствора едкого натра и нагревают, образуется иодофрм, обнаруживаемый по запаху.

2NH–C–CH3 – – OC2H5 +I2 NaOH 2 CH3I +

O иодоформ

+2NH–C – – OC2H5 +H2O

Na

6. Реакция с реактивом Марки.

Методика: к 5–10 мл препарата прибавляют 3–5 капель свежеприготовленного реактива марки (1 кап формалина в 1 мл конц.H2SO4), образуется буро – красное окрашивание.

7. Реакция образования азокрасителя.

Методика: 0,02–0,03г препарата кипятят 2–3 мин с 2–3 мл разведенной HCI, охлаждают и добавляют 2–3 кап раствора натрия нитрата, полученный раствор добавляют по каплям к 2 мл щелочного раствора в-нафтола до появления красного окрашивания:

C2H5O – – NH–C–CH3+HCI OH – – NH+3 CI--

O

+CH3COOH

OH – – NH3+ CI + NaNO2 OH – – N+=N CI–

+2H2O+NaCI OH

OH – – N+=N CI-- + NaOH HO – – N=

NaO

=N–

красное окрашивание

***Испытание на чистоту***

1. Препарат не должен содержать примесей ацетанаилида (при действии бромной воды не должно быть осадка и мути).
2. Не должно быть свободного п-фенетидина (не должно быть розового окрашивания от добавления 0,1Н раствора иода и кипячения этой смеси).
3. Не должно быть п-хлорацетанилида (устанавливается по эталону на хлорид-ион).
4. Сульфатной золы может быть невесомый остаток, который не должен давать реакции на тяжелые металлы выше эталона. (менее 0,1% на 1,0г препарата).
5. примесь 4-аминофенола может быть определена по реакции образования азо-красителя (см. п. 2) или с раствором нитропруссида натрия (голубая окраска).

***Количественное определение***

В ГФ IX не приведено, однако в случае необходимости фенацетин можно определять количественно, используя реакцию омыления (в первую очередь).

Но в ГФ Х рекомендуют определять фенацетин в таблетках методом нитритометрии. После нагревания точной навески препарата с раствором HCI в течение 30 мин образующийся в процессе гидролиза п – фенетидин титруется нитритом натрия в присутствии смешанного индикатора: тропеолина 00 и метилового синего. В эквивалентной точке красно-фиолетовая окраска раствора переходит в голубовато-зеленую.

NHCOCH3  NH2 N+=N

HCI t NaNO2 CI–

HCI

H5C2O H5C2O H5C2O

***Применение:*** отличается жаропонижающим и болеутоляющим действием. Но противовоспалительной активности значительно уступает салицилатам, производным пиразолона и другим современным противовоспалительным средствам.

Имеются указания, что вызывает умеренную эйфорию.

Применяют фенацетин главным образом в сочетании с другими средствами (анальгином, кофеином и др.) при невралгиях, головной боли. Назначают внутрь взрослым по 0,25–0,5г 2–3 раза в день.

ВРД 0,5 ВСД1,5

При применении фенацетина могут наблюдаться аллергические реакции. Большие дозы препарата могут вызывать метгемоглобинемию и анемию. Описаны также случаи «фенацетинового» нефрита, характеризующегося канальцевой недостаточностью с ацидозом, полиурией, повышением содержания мочевины в крови и др. не исключено, что пораджение почек (типа каппилярного некроза) вызываются не только самим фенацетином, а содержащейся в нем примесью п – хлорацетанилидом. Современные фармакопеи строго лимитируют содержание этого вещества в препарате.

Предполагают, что нефротоксическое действие может быть вызвано торможением билсинтеза вазодилатирующих простагландинов(ПГЕ). Этот механизм может лежать в основе нефротоксичности других НПВС.

Имеютс указания, что при длительном применении фенацетина некоторые из образующихся метаболитов (ацетил-п-аминофенол, 2 – оксиацето – фенетидин и др.) могут провоцировать образование опухолей в мочевых путях.

В прошлом фенацетин широко применялся в медицинской практике, однако в последние годы в связи с высокими токсическими явлениями применение фенацетина запрещено.

***Хранение:*** список Б, в хорошо укупоренной таре.

**– Paracetamolum–**

n-ацетаминофенол, N – (4-гидроксифенил) ацетанилид.

NH-C-CH3 C8H9NO2 M/m 151,16

О

OH

***Синонимы:*** Опрадол, Панадол, Ушамол, Abesanil, Acemol, Astasol, Efferalgan, Dolamin, Opradol, Panadol, Tylenol, Ushamol, Valadon, Valorin, Volpan, Winadol и др.

***Описание:*** белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 168–172 0С. Легко растворим в спирте. Имеет характерный ИК-спектр.

***Получение:*** парацетамол получают ацетилированием п-аминофенола уксусным ангидридом.

CH3–C=O

HO – – NH2 + O

п – аминофенол CH3–C=O

уксусный ангидрид

HO – – NH-C-CH3 +СН3СООН

O

парцетамол

***Испытание на подлинность:***

1. проводят по температуре плавления и поглощению света в УФ-области. Кроме того. Проводят сравнение ИК – спектра со спектром стандартного образца працетамолоа.
2. Реакция окисления с дихроматом калия K2Cr2O7

HO – – NH-C-CH3 t, -CH3COOH HO – – NH2

O

парацетамол

K2Cr2O7 O= =NH + HO – – NH2

хинонимин п-аминофенол

O= =N – – NH2

индофенол

При кипячении с разведенной кислотой хлороводородной парацетамол подвергается гидролитическому расщеплению с образованием уксусной кислоты и п-аминофенола. Последний окисляется калия дихроматом до хинонимина, который далее вступает во взаимодействие с непрореагировавшим п-аминофенолом. В результате реакции образуется индофеноловый краситель фиолетового цвета, неизменяющийся при стоянии.

Методика: 0,1 препарата кипятят с 2 мл разведенной HCI в теч 1 мин. Прибавляют 10 мл воды, охлаждают и прибавляют 1 кап раствора калия дихромата.

3. Реакция гидролитического расщепления.

При кислотном гидролизе парацетамола образуется CH3COOH, которая может быть обнаружена по запаху (п-аминофенол можно обнаружить по реакции образования по реакции азокрасителя)

***Методика:*** 0,1 г препарата осторожно кипятят с 2 мл разведенной H2SO4 в теч 2 мин, ощущается запах уксусной кислоты.

HO – – NH-C-CH3 +H2SO4

O

HO – – NH + CH3COOH

1. Реакция образования азокрасителя после гидролиза.

Методика: 0,02–0,03г препарата кипятят 2–3 мин с 2–3 мл разведенной HCI, охлаждают и добавляют 2–3 кап раствора натрия нитрата, полученный раствор добавляют по каплям к 2 мл щелочного раствора в-нафтола до появления красного окрашивания:

OH – – NH–C–CH3+HCI OH – – NH+3 CI--

O

+CH3COOH

OH – – NH3+ CI + NaNO2 OH – – N+=N CI–

+2H2O+NaCI OH

OH – – N+=N CI-- + NaOH HO – – N=

NaO

=N–

красное окрашивание

5. Реакция с реактивом Марки.

Методика: к 5–10 мл препарата прибавляют 3–5 капель свежеприготовленного реактива марки (1 кап формалина в 1 мл конц.H2SO4), образуется буро – красное окрашивание.

1. Реакция комплексообразования с железа(III) хлоридом.

Методика: 0,1 г препарата взбалтывают с 10 мл воды и прибавляют несколько капель хлорида железа, появляется сине – фиолетовое окрашивание.

О

HO – – NН-C-CH3 + FeCI3 – C – С

O О3Fe\*

\*Fe(OH)3 \* H2O+ (CH3COO--) CI

С одной стороны, эту реакцию можно рассматривать как взаимодействие кислоты (фенольной гидроксипарацетамола) с солью (FeCI3).

С другой стороны, комплексообразование есть не что иное, как взаимодействие кислоты Льюиса- иона Fe+ и основания – фенолят-аниона.

7. Реакция образования азокрасителя (№2).

Методика: 0,1 парацетамола взбалтывают с 2 мл воды и прибавляют 1 мл натрия гидроксида. Затем прибавляют 3 мл свежеприготовленного раствора диазореактива, появляется красное окрашивание.

OH OH

N=N-Ar

+ Ar-N+=N CI- – -NaOH

NH-COCH3 NH-COCH3

Приготовление диазореактива: к 50 мл 0,5% раствора кислоты сульфаниловой в 1.5% растворе HCI добавляют 1мл0,5% свежеприготовленного раствора NaNO2 (натрия нитрата).

8. Реакция с серебра нитратом.

Наличие фенольного гидроксила обусловливает восстаносительные свойства парацетамола – он восстанавливает металлическое серебро из аммиачного раствора серебра нитрата.

Методика: к 1 мл 1% раствора парацетамола в 95% спирте прибавляют 1 каплю аммиачного раствора серебра нитрата (смешивают 0,1Н раствор ArNO3 с 5Н раствором аммиака в соотношении 1:1) и нагревают. Появляется серый осадок серебра (фенацетин не дает окраски).

O

HO – – NH-C-CH3 +2 Ag(NH3)2 OH 2Ar +

H O

+ HO – – N-C-CONH4 +3NH3 +H2O

***Испытание на чистоту:***

1. Не должно быть свободного п – аминофнола.

HO – – NH-C-CH3 +I2 не должно быть розового

O окрашивания.

***Количественное определение:***

1. Проводят после гидролиза парацетамола. В качестве титранта применяют сульфат церия. В основе определения лежит реакция:

HO – – NH2 + 2Ce(SO4)2 O= =NH +

+Ce2(SO4)3 +H2SO4

Ind – ферроген(ЕФ). Титруют до желтой окраски.

1. Нитритометрия.

Метод основан на свойстве препарата диазотироваться нитритом натрия в соляно – кислой среде. Последняя нужна для образования диазотирующей частицы. Титрование проводят в присутствии катализатора KBr.

HO – – NH2 + NaNO2 +2HCI – N+=N CI--+

+ NaCI+ 2H2O

В присутствии калия бромида образуется диазотирующая частица – нитрозил бромид Br-N=O, скорость образования которой в 300 раз выше, чем нитрозилхлорида, а, следовательно, и скорость реакции диазотирования возрастает. Титруют медленно, т. к. скорость реакции диазотирования мала. Определение проводят на холоду, поскольку соль диазония при нагревании в водных растворах неустойчива и легко разлагается с выделением азота:

проводят в присутствии катализатора KBr.

-N+=N CI- – –OH+ N2 +HCI

При определении ацильных производных ароматических аминов предварительно проводят кислотный гидролиз:

HCI,H2O

HO – – NH-C-CH3 -CH3COOH HO – – NH2

O

HO – – NH2 + NaNO2 +2HCI HO3S – – N+=N CI- + NaCI +2H2O

Методика: около 0,25г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, приливают 10 мл разведенной кислоты хлористоводородной и кипятят с обратным холодильником в теч 1 ч. Затем холодильник промывают 30 мл воды, содержимое колбы количественно переносят в стакан для диазотирования, промывают колбу 30 мл воды, добавляют 1г KBr. Далее титруют нитритом натрия. Конечную точку титрования определяют двумя способами:

1. электрохимическим (потенционометрическое титрование)
2. визуальным (с помощью внутренних и внешгих индикаторов).

При потенциометрическои титровании в качестве индикаторного электрода применяют платиновый электрод; электродом сравнения служит каламельный электрод.

Внутренние индикаторы указываются конкретно в частных статьях ГФ. В качестве внутренних индикаторов используют тропеолин 00 и 2 капли раствора метиленового синего, нейтральный красный (2 кап 0,5% раствора в начале и в конце титрования) и др. Индикатор тропеолин 00, который в кислой среде окрашен в красно – фиолетовый цвет, от избытка HNO2 становится бесцветным или слабо-желтым. Титрование со смесью индикаторов (тропеолин 00 +метиленовый синий) ведут до перехода окраски от красно – фиолетовой до голубой, с нейтральным красным – от малиновой до синей. Выдержку в конце тирования с нейтральным красным увеличивают до 2-х минут.

Иодкрахмальная бумага как внешний индикатор может быть применена во всех случаях нитритометрического определения фармакопейных препаратов. Индикатор- иодкрахмальная бумага – это пропитанная водными растворами крахмала и калия иодида фильтровальная бумага. Титруемую жидкость стеклянной палочкой наносят на полоску иодкрахмальной бумаги.

Титрование с иодкрахмальной бумагой ведут до тех пор, пока капля титруемого раствора, взятая через 1 мин после прибавления раствора натрия нитрита, не будет немедленно вызывать синее окрашивание бумаги.

2KJ+2NaNO2 +4HCI J2 +2NO+ 2NaCI + 2KCI+ 2HOH

Параллельно проводят контрольный опыт.

Методика нитритометрического метода представлена в виде общей фармакопейной статьи «Нитритометрия» (ГФ XI, вып 1, ст190).

***Применение:*** основными фармакологическими эффектами препарата являются болеутоляющее и жаропонижающее действия. При приеме внутрь в обычных терапевтических дозах (500–600 мг) он быстро и практически полностью всасывается из пищеварительного тракта (при ректальном введении этот процесс более продолжителен). Биодоступность при энтеральном и ректальном введении сходна. Распределение в жидких средах организма происходит быстро (достигая концентраций в сыворотке крови 5–20 мкг\мл), t1\2 из плазмы 2–2,5 ч, у детей до 4–5 ч, около 80% препарата выводится с мочой в глюко- и сульфосвязанной формах и менее 5% в неизмененном виде. Небольшая часть гидроксимируется с образованием активного промежуточного метаболита. При передозировке в условиях истощения запасов глютаниона промежуточные активные метаболиты проявляют гепатотоксическое действие.

Применяют в качестве болеутоляющего средства при головной боли, невралгиях, миалгии, как жаропонижающее – при простудных заболеваниях.

Обычные дозы для взрослых(внутрь) – по0,5–1,0 г 4 раза в день (2-х до 4-х г в сутки).

Сравнительно с фенацетином парацетамол менее токсичен, в меньшей степени способствует образованию метгемоглобина, однако он также может вызывать свойственные фенацетину побочные явления; при длительном применении, особенно в больших дозах, не исключена вероятность нефротоксического действия.

*Побочное действие со стороны органов и систем.*

1. Сердечнососудистая система: при передозировке может вызывать сердечнососудистый коллапс и поражение печени;
2. Дыхательная система: усиливает бронхоспазм у больных, чувствительных к аспирину и другим НПВС; это обстоятельство необходимо учитывать при назначении фиксированных комбинаций ацелтилсалициловой кислоты и парацетамола; при тяжелых отравлениях парацетамолом наблюдается угнетение функции дыхания центрального характера;
3. Нервная система: в терапевтических дозах не влияет на настроение, при некрозах печени, развивающихся в результате передозировки, наблюдаются энцефалические расстройства с психическими нарушениями, спутанностью сознания и нарушениями концентрации, но обычно без потери сознания.
4. Эндокринная система, обмен веществ: эксперементально установлено, что высоких дозах угнетают функцию щитовидной железы и сперматогенез;
5. Кровь: дискразии крови – редкие осложнения терапии парацетамолом, не вызывает метгемоглобинемию у людей даже при прердозировке; имеются единичные сообщения о развитии тромбоцитопении, связанные с парацетамолом; иногда может возникать лейкопения (в 1961 г. описан случай развития агранулоцитоза); панцитопения с летальным исходом наблюдалась в единичных случаях; описаны несколько случаев гемолитической анемии, в одном из которых имелся генетический вариант глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы красных кровяных клеток;
6. Печень: имеются сообщения, утверждающие, что парацетамол в дозах, значительно меньших, принимаются при суицидальных попытках, может вызывать поражения печени у чувствительных больных;
7. ЖКТ: при коротких курсах лечения не вызывает желудочно-кишечных кровотечений; информация для заключения о влиянии препарата на ЖКТ при длительном применении все еще недостаточно; имеются также единичные сообщения о возникновении панкреатитов на фоне терапии парацетамолом;
8. Мочевыводящая система: почечная недостаточность развивается при передозировке приблизительно у 12% больных, которые обычно принимают алкоголь или препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени (однако полагают, что это, осложнение не связано с печеночной энцефалопатией); другая точка зрения утверждает, что почечная недостаточность возникает при наличии заболеваний печени (пока окончательного ответа на этот вопрос нет); нет достаточных доказательств в пользу влияния парацетамола на формирование анальгетической нефропатии;
9. Кожа: относительно редко возникают кожные реакции в виде крапивницы, сыпи и дерматитов, сопровождающихся зудом;

Ситуация риска: применение парацетамола сопряжено с риском у новорожденных в течении первых нескольких недель жизни, когда путь превращения препарата еще не сформировался. Основной путь биотрансформации парацетамола – конъюгация с глюкороновой кислотой. Заболевания печени могут обостряться при лечении препаратом; его не рекомендуют применять у больных с тяжелыми заболеваниями сердца, почек и легких. Препарат может угнетать активность генетического варианта фермента глюкозо-6-фосфатгидрогеназы.

Влияние на плод: считают, что препарат можно применять во время беременности и в период лактации, хотя в литературе имеется одно сообщение о полигидроамнионе и развитии почечной недостаточности после рождения ребенка, мать которого во время всей беременности регулярно применяла парацетамол.

Передозировка: основными осложнениями передозировки парацетамола являются острый некроз центральной доли печени или массивный некроз печени, иногда с летальным исходом. У больных с острым некрозом печени, вызванным парацетамолом, изменяется обмен препарата: удлиняется период полуэлиминации. При увеличении t1\2 препарата до 4 ч и более следует думать о некрозе печени.

Обычно при поражениях печени концентрация препарата составляет 250–300 мкг\мл через 4 ч и 50–75 мкг\мл через 12 ч после введения препарата.

Тяжелые поражения печени могут развиваться после приема таких малых доз, как 5,4–5,8г, а некроз с летальным исходом – после приема 10г.

Прогноз отравления парацетамолом различен. При ранней диагностике и адекватном лечении летальность относительно не высока (колеблется в интервале 2–3,5%).

Лечение: лечение отравлений сводится к традиционному промыванию желудка, если с момента отравления прошло не более 4 ч.

Специфическая терапия показана, если концентрация препарата в плазме превышает 200 мкг\мл через 4 ч и 500 мкг\мл через 12 ч. Очень эффективны для предотвращения тяжелых поражений печени донаторы сульфгидрильных групп, если они вводятся не позже первых 10 ч. Очень эффективно лечение цистамином, который в настоящее время вытесняется метионином и особенно N – ацетилцистеином. Естественно, что изложенная выше информация о возможном побочном действии парацетамола и препаратов его содержащих, нисколько не претендует на какие-либо санкции или ограничения, касающиеся их применения, выпуска или продажи. Во-первых, складывающаяся и набирающая силу система контроля за эффективностью и безопасностью приходящих на рынок России препаратов (как отечественных, так и зарубежных) становится все более надежной. Во-вторых, в связи с увеличением номенклатуры отечественных парацетамолов уменьшается количество зарубежных препаратов, выпускаемых малоизвестными производителями. В-третьих, то, о чем говорилось выше, относится к так называемым ожидаемым эффектам (т.е. сведения об этом имеются в соответствующих справочниках, руководствах, учебниках и др.). Поэтому, рекомендуя парацетамол, врач как и при назначении любого другого лекарственного средства, обязан взвесить пользу\риск от подобного назначения в каждом конкретном случае. С другой стороны, необходимо пропагандировать среди населения необходимость соблюдать инструкцию по применению препарата, а при возникновении каких-либо неясностей, а тем более необычной реакции после приема препарата, немедленно обртиться к врачу.

Парацетамол входит в состав многих отечественных и зарубежных комбинированных препаратов (колдрекс, солпадеин, Панадол экстра, саридон, эндрюс ансвер, цитрапар, цитрамон и др.).

Все эти препараты применяют при головной боли, простудных заболеваниях.

Суммарный эффект определяется болеутоляющим и жаропонижающим действием парацетамола и фармакологическими свойствами дополнительных компонентов: противокашлевым – кодеина, психостимулирующим – кофеина, сосудосуживающим – фенилэфрина(мезатона), отхаркивающим – терпингидрата.

Специфическим противоинфекционным действием данные препараты не обладают.

При их применении (тем более длительном) следует учитывать возможные побочные эффекты парацетамола и особенности действия других компонентов (сосудосуживающее свойство мезатона, возможность обстипационного действия кофеина и др.). Бесконтрольное назначение (в первую очередь детям) парацетамолсодержащих препаратов на рекомендуется.

***Хранение:*** список Б.

*2. Лекарственные препараты, производные диалкиламиноацетанилида.*

Из производных диалкиламиноацетанилида в медицинской практике применяют лидокаин и тримекаин, которые отличаются друг от друга количеством метильных групп в бензольном ядре. Сходство в химическом строении обусловливает общность способов получения, свойств, испытаний и применения этих препаратов.

**– Trimekainum–**

CH3 C2H5

H3C – – NH–C–CH2–N \*HCI C15H24N2O

CH3 O C2H5

М.м. 264,16

2 – (диэтиламино) – N – (2,4,6 – триметилфенил) ацетамид гидрохлорид.

***Синонимы:*** Mesdicain, Mesocain.

***Описание:*** белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, легко- в спирте. Растворы (рН 4,5–5,2) готовят на основе изотонического раствора натрия хлорида. Температура плавления 139–1420с.

***Получение:*** препарат получают из 2,4,6 – триметиланилина по следующей схеме:

СН3 O CH3 C2H5

CICH2C CI HN – C2H5

Н3С CH3 H3C CH3 HCI

NH2 NH2-C-CH2CI

O 2,4,6-триметилхлорацетанилид

CH3

H3C CH3

NH C2H5

C–CH2–N – \*HCI

O C2H5 тримекаин

***Испытания на подлинность:***

1. Реакция образования азокрасителя.

При нагревании препарата с растворами щелочей или кислот образуется исходный продукт синтеза – 2,4,6 – триметиланилин, который дает реакцию диазотирования и образования азокрасителя, характерная для первичных ароматических аминов.

CH3 O C2H5 CH3

H3C – – NH-C-N NaOH H3C – – NH2 +

CH3 C2H5 CH3

C2H5

+ NaOOC-CH2-N

C2H5

CH3 CH3

H3C – – NH2 NaNO2 H3C – – N+=N

CH3 HCI CH3 CI--

CH3

OH NaO

H3C – – N=N-

CH3

1. Отличительная реакция тримекаина от других местноанестезирующих средств.

В результате реакции появляется синее окрашивание, а при УФ – облучении наблюдается красно-розовая флюоресценция.

*Методика:* 0,005–0,02г препарата помещают в пробирку, прибавляют 1 каплю раствора CuSO4, 0,5 ml H2SO4 и медленно нагревают до 165–1750С. Затем охлаждают на воздухе и пробирку помещают в стакан с холодной водой; осторожно по стенке прибавляют по каплям 10 капель концентрированного раствора аммиака, охлаждают и наблюдают в УФ0свете красно-розовую флюоресценцию.

1. Реакция с реактивом Марки.

*Методика:* к 0,001–0,002 препарата прибавляют 4–5 капель реактива Марки и нагревают на водяной бане в теч 10 минут. Образуются продукты концентрации красного цвета.

1. Реакция с дихроматом калия в кислой среде.

Через несколько минут после добавления K2Cr2O7 образуются кристаллы в виде игл, собранные в пучки.

*Методика:* 0,05г препарата растворяют в 2 мл разведенной HCI, прибавляют 5 мл воды и 2–3 кап раствора K2Cr2O7.

***Количественное определение.***

1. *Метод кислотно – основного титрования(КОТ).*

Метод КОТ в среде протогенного растворителя (ледяной уксусной кислоты, уксусного ангидрида). Метод основан на свойстве протогенного растворителя протонизировать органическое основание, усиливая его основные средства, и на свойстве отнимать протон у молекулы титранта. Титрант-0,1Н раствор хлорной кислоты в безводной уксусной кислоте, индикатор – кристаллический фиолетовый.

При титровании раствора слабого основания в безводной СН3СООН раствором хлорной кислоты ацетат-ионы, обусловливающие в безводной СН3СООН щелочность раствора, нейтрализуются ионами ацетония, обусловливающими в том же растворителе кислотность раствора:

N– + CH3COOH NH+ – +CH3COO–

основание кислота сопряженная сопряженное основание

кислота

HCIO4 + CH3COOH CIO4 + CH3COOH2+

кислота сопряж.основ. сопряж.кислота

СН3СОО- + СН3СООН2+ 2СН3СООН

Суммарная запись: N – +HCIO4–N+-H CIO4

*2. Методы анализа по кислоте, связанной с молекулой ароматического амина.*

Производные ароматических аминов, применяющиеся в медицинской практике в виде хлористоводородных солей, количественно могут определяться аналогично солям алкалоидов методами нейтрализации, аргентометрии или меркуриметрии.

А) Метод нитритометрии:

Точную навеску препарата растворяют в воде, прибавляют органический растворитель для подавления диссоциации выделившегося при титровании основания (прибавляют спирт в количестве 40–60% конечного объема определяемого раствора), 5 капель раствора фенолфталеина и титруют при встряхивании раствором едкого натра до розового окрашивания:

CH3 C2H5

H3C – – NH-CH2-N \*HCI + NaOH

CH3 C2H5

CH3 C2H5

ф\фт H3C – – NH-CH2-N + NaCI+ H2O

CH3 C2H5

При этом обязательно учитывается константа диссоциации.

Б) Меркуриметрический метод.

К раствору лекарственного препарата прибавляют 2–3 кап раствора дифенилкарбазона или 5–7 капель раствора дифенилкарбазида, 1–2 капли разведенной азотной кислоты и титруют 0,1Н раствором нитрата окисной ртути до фиолетового окрашивания:

CH3 C2H5

2H3C – – NH-CH2-N \*HCI +Hg(NO3)2

CH3 C2H5

CH3 C2H5

2H3C – – NH-CH2-N \*HNO3 + HgCI2

CH3 C2H5

Избыточная капля нитрата ртути реагирует с индикатором:

C6H5 C6H5

NH-NH-C6H5 NH-N N-NH

2C=O + Hg(NO3)2 O=C Hg C=O +

NH-NH-C6H5 N=N N=N

C6H5 C6H5

+2HNO3

Э=М.м., деленной на число молекул хлористоводородной кислоты в молекуле анализируемого препарата.

В) Аргентометрический метод (титрование по методу Фаянса в присутствии индикатора бромфенолового синего).

К раствору анализируемого препарата прибавляют 2–3 кап раствора бромфенолового синего и по каплям разведенную СН3СООН до получения зеленовато-желтого окрашивания, после чего титруют 0,1Н раствором серебра нитрата до сине – фиолетового окрашивания осадка.

CH3 C2H5

H3C – – NH-CH2-N + AgNO3

CH3 C2H5

CH3 C2H5

H3C – – N–CH2-N + 2HNO3+Na2B4O7+5H2O

CH3 Ag C2H5

4H3BO3 +2NaNO3

Реакцию проводят в присутствии буры ля снижения концентрации водородных ионов (растворяющих осадок).

3. *Фотоколориметрический метод.*

Наличие третичного атома азота в молекуле тримекаина обусловливает образование окрашенных соединений при взаимодействии с кислотно-основными индикаторами (тропеолин 00, эозин, бром-феноловый синий и др.). полученные соединения экстрагируют органическим растворителем и измеряют оптическую плотность.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| препарат | растворитель | Лмакс, нм Е1% 1см |
| тримекаин | вода | 260 – |

***Применение:*** является местноанестезирующим средством, вызывает быстро наступающую, глубокую, продолжительную инфильтрационную, проводниковую, перидуральную, спиномозговую, а также поверхностную анестезию. Обладает также антиаритмическим влиянием.

Тримекаин действует сильнее и продолжительнее новокаина. Относительно мало токсичен, не оказывает раздражающего действия.

Применяется для инфильтрационной (0,125%; 0,25% и 0,5% растворы; соответственно до 1500, 800,400 мл; общая доза до 2г), проводниковой (1% и 2% растворы – до 100 и 200 мл), перидуральной (1% и 2% растворы-до 50 и 25 мл; иногда в смеси с аутокровью и с добавлением 0,1% адреналина – по 5–8 кап на 20–25 мл тримекаина); спинномозговой (2–3 мл 5% раствора) и поверхностной (2–5% растворы- в офтальмологической практике 4–8 кап, в оториноларингологии по 2–8 кап (с добавлением 0,1% раствора адреналина гидрохлорида по 1 кап на каждые 2 мл раствора тримекаина) анестезии.

Максимальная доза 0,6 (0,8г с адреналином) или 8–10 мг/кг.

Тримекаин назначают также в качестве антиаритмического средства. Механизм действия заключается в его стабилизирующем слиянии на клеточные мембраны миокарда. Применяют при желудочковой экстрасистолии и тахикардии, особенно в острой фазе ИМ. Однако в этом отношении тримекаин менее эффективен, чем лидокаин.

Способы введения и дозы тримекаина при применении в качестве антиаритмического средства примерно такие же, как и у лидокаина: обычно вначале вводят струйно в/в 0,1г (в виде 2% раствора), затем капельно (в течение суток) со скоростью 2 мл в минуту (0,1–0,2% раствор в изотоническом растворе натрия хлорида).

Тримекаин обычно хорошо переносится; при передозировке может быть резкое снижение АД и развитие коллапса, головная боль, головокружение, сонливость и др.

Препарат противопоказан при синдроме слабости синусного узла, атриовентрикулярной блокаде, выраженной брадикардии, кардиогенном шоке, патологиипечени.

ФВ: 0,25% раствор для инъекций в ампулах по 10 мл, 0,5%-по 2,5 и 10 мл, 1% и2% – по 1; 2; 5 и 10 мл и 5%-по 1 и 2 мл.

***Хранение:*** список Б.

Тримекаин входит в состав аэрозольного препарата «Цимезоль».

**– Lidocainum–**

CH3 C2H5

– NH–C–CH2–N \*HCI C14H22N2O

CH3 O C2H5

2-диэтиламино-2,6, – ацетоксилида гидрохлорид или – диэтиламиноацетанилида гидрохлорид моногидрат.

М..м. 234,34

***Синонимы:*** ксикаин, ксилодонт, ксилокаин, лигнокаин, лидокарб, луан и др.

***Описание:*** белый или почти белый кристаллический порошок, плохо растворим в воде, растворим в спирте. Температура плавления 66–700С. Соляно – кислая соль очень легко растворима в воде, этаноле, растворима в хлороформе, практически нерастворима в эфире. Т пл 74–790С. Раствор 0,1 г ПВ в 10 мл воды: рН 4,0–5,5. не имеет характерного ИК – спектра.

***Получение:*** препарат синтезируют по схеме:

O C2H5

CICH2C CI HN – C2H5

Н3С CH3 H3C CH3 HCI

NH2 NH2-C-CH2CI

O 2,6-триметилхлорацетанилид

H3C CH3

NH C2H5

C–CH2–N – \*HCI \*Н2О

O C2H5 лидокаин

***Испытания на подлинность.***

1. *Реакция образования азокрасителя после гидролиза.*

При нагревании препарата с растворами щелочей или кислот образуется исходный продукт синтеза – 2,6 – триметиланилин, который дает реакцию диазотирования и образования азокрасителя, характерную для первичных ароматических аминов.

CH3 O C2H5 CH3

–NH-C-N NaOH – NH2 +

CH3 C2H5 CH3

C2H5

+ NaOOC-CH2-N

C2H5

CH3 CH3

-NH2 NaNO2 – N+=N

CH3 HCI CH3 CI--

CH3

OH NaO

–N=N-

CH3

2. *Реакция с хлоридом кобальта.*

***Методика:*** лидокаина гидрохлорид переводят в основание, растворяют в этаноле и добавляют 3–5 капель раствора хлорида кобальта. Через 2–3 мин образуется сине-зеленый кристаллический осадок.

3. *Реакция нитрозирования.*

В солянокислой среде образуются нитрозосоединения изумрудно-зеленого цвета.

CH3 C2H5

–NH–C–CH2–N + NaNO2+ HCI

CH3 O C2H5

CH3 O C2H5

–N–C–CH2–N + NaCI + H2O

CH3 N=O C2H5

4. *Реакция на хлорид- ион.*

CH3 C2H5

–NH–C–CH2–N \*HCI +AgNO3

CH3 O C2H5

CH3 C2H5

– N–CH2–N + HNO3

CH3 Ag C2H5

белый осадок

5. *Реакция с хлоридом железа (III).*

В результате реакции образуется сине – фиолетовое окрашивание.

CH3 ОC2H5

–NН-C-СН2-N + FeCI3

CH3 C2H5

O

–C

O 3Fe \*Fe(OH)3\* H2O +(CH3COO-) CI+

C2H5

+ NH

C2H5

***Количественное определение.***

*1. Методы анализа по связанной соляной кислоте:*

А) Метод нитритометрии:

1) Точную навеску препарата растворяют в воде, прибавляют органический растворитель для подавления диссоциации выделившегося при титровании основания (прибавляют спирт в количестве 40–60% конечного объема определяемого раствора), 5 капель раствора фенолфталеина и титруют при встряхивании раствором едкого натра до розового окрашивания:

CH3 C2H5

–NH-CH2-N \*HCI + NaOH

CH3 C2H5

CH3 C2H5

ф\фт – NH-CH2-N + NaCI+ H2O

CH3 C2H5

При этом обязательно учитывается константа диссоциации.

2) Нитритометрия основана на реакции нитрозирования:

CH3 C2H5

–NH-CH2-N +NaNO2 + HCI

CH3 C2H5

CH3 OC2H5

–N-C-CH2-N +NaCI + H2O

CH3 N=OC2H5

изуирудно-зеленый цвет

Б) Меркуриметрический метод.

К раствору лекарственного препарата прибавляют 2–3 кап раствора дифенилкарбазона или 5–7 капель раствора дифенилкарбазида, 1–2 капли разведенной азотной кислоты и титруют 0,1Н раствором нитрата окисной ртути до фиолетового окрашивания:

CH3 C2H5

–NH-CH2-N \*HCI +Hg(NO3)2

CH3 C2H5

CH3 C2H5

–NH-CH2-N \*HNO3 + HgCI2

CH3 C2H5

Избыточная капля нитрата ртути реагирует с индикатором:

C6H5 C6H5

NH-NH-C6H5 NH-N N-NH

2C=O + Hg(NO3)2 O=C Hg C=O +

NH-NH-C6H5 N=N N=N

C6H5 C6H5

+2HNO3

Э=М.м., деленной на число молекул хлористоводородной кислоты в молекуле анализируемого препарата.

В) Аргентометрический метод.

К раствору анализируемого препарата прибавляют 2–3 кап раствора бромфенолового синего и по каплям разведенную СН3СООН до получения зеленовато-желтого окрашивания, после чего титруют 0,1Н раствором серебра нитрата до сине – фиолетового окрашивания осадка.

2*. Фотоколориметрический метод.*

Наличие третичного атома азота в молекуле ксикаина обусловливает образование окрашенных соединений при взаимодействии с кислотно-основными индикаторами (тропеолин 00, эозин, бром-феноловый синий и др.). Полученные соединения экстрагируют органическим растворителем и измеряют оптическую плотность.

***Применение:*** лидокаин один из наиболее широко применяемых местных анестетиков, характеризующихся быстрым началом действия, умеренной токсичностью и средней продолжительностью действия. Вызывает все виды местной анестезии: поверхностную, инфильтрационную, проводниковую, эпидуральную, спинальную. По сравнению с новокаином действует быстрее и сильнее. Относительная токсичность лидокаина зависит от концентрации раствора. В малых концентрациях (0,5%) он существенно не отличается по токсичности от новокаина; с увеличением концентрации (1% и 2%) токсичность повышается (на 40–50%).

При воспалении (тканевой ацидоз) анестезирующая активность снижается.

Наряду с местноанестезирующей активностью обладает выраженными антиаритмическими свойствами.

Использование лидокаина в качестве антиаритмического средства обусловлено главным образом его стабилизирующим влиянием на клеточные мембраны миокарда (действие, присущее некоторым другим местным анестетикам, в-адреноблокаторам и иным препаратам, проявляющим антиаритмический эффект). Он блокирует медленный ток ионов натрия в клетках миокарда, вследствие чего может подавлять автоматизм эктопических очагов импульсообразования. При этом функция проводимости и инотропная функция сердца не угнетается. Лидокаин способствует ускорению процесса реполяризации клеточных мембран, укорачивает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода.

В качестве местноанестезирующего средства препарат используют в следующих целях: для инфильтрационной анестезии при аппендэктомии, грыжесечении и иных хирургических вмешательствах; для проводниковой анестезии в стоматологии, хирургии конечностей и др., для блокады нервных сплетений, в офтальмологии, для обезболивания некоторых процедур и др.

Показаниями к применению лидокаина как антиаритмического средства являются желудочковая экстрасистолия и тахикардия, особенно в осторой фазе ИМ, профилактика фибрилляций желудочков при остром ИМ. При суправентрикулярных аритмиях лидокаин не назанчают (из-за неэффективности и риска учащения желудочковых сокращений при трепетании и мерцании предсердий).

Имеются данные о перидуральном использовании препарата для купирования болей и аритмий в остром периоде ИМ.

С целью анестезии растворы лидокаина применяют парентерально и местно. Количество раствора и дозы препарата зависят от вида анестезии и характера оперативного вмешательства.

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,5–1% растворы. Максимальная доза 3г (600 мл 0,5% раствора).

С целью анестезии периферических нервов используют 1–2% растворы; максимальная общая доза до 0,4г; для блокады нервных сплетений 10–20 мл1% раствора или 5–10мл2% раствора; с целью эпидуральной анестезии 1% и 2% растворы.

Для смазывания слизистых оболочек применяют 2–4% растворы, реже 5% раствор в объеме не более 2 мл, продолжительность анестезии 15–30 мин.

В офтальмологии используют 2% и 4% растворы лидокаина – закапывают по 1–2 кап в конъюктивальный мешок 1–3 раза с интервалом в 30–60 с непосредственно перед исследованием или хирургическим вмешательством.

Для удлинения действия препарата возможно добавление 0,1% раствора адреналина (по 1 кап на 5–10 мл раствора лидокаина).

В виде 10% спрея используют для анестезии слизистых оболочек и кожных покровов в стоматологии и оториноларингологии (1–4 дозы), в дерматологии (1–3 дозы), при эндоскопических и инструментальных исследованиях (2–3 дозы), в гинекологической (4–5 доз) и акушерской (15–20 доз) практике. Максимально допускается 40 доз. Детям старше 2-х лет 1–2 дозы.

В качестве антиаритмического средства лидокаин вводят внутривенно вначале струйно в среднем в дозе 0,1г, после чего

продолжают вводить капельно обычно по2г в минуту. Длительность инфузии зависит от состояния здоровья больного и результатов применения препарата. Для инфузии разводят 6 мл 2% раствора лидокаина в 60 мл изотонического раствора натрия хлорида. Общее количество 0,2% раствора, вводимого за сутки, составляет около 1 л. Вводят также вначале внутривенно струйно 0,08г и одновременно внутримышечно (в ягодичную или дельтовидную мышцу) 0,4г, затем через каждые 3 ч внутримышечно по 0,2–0,4г.

Лидокаин обычно хорошо переносится, однако при быстром внутривенном введении возможно резкое снижение АД и развитие коллапса. В этих случаях применяют мезатон, эфедрин или другие сосудосуживающие средства. При системном использовании возможны также головная боль, головокружение, сонливость или беспокойство, онемение языка и слизистой оболочки рта, нарушение зрения и слуха, судорожное подергивание, тремор, брадикардия.

При инстилляции в конъюктивальный мешок иногда наблюдается слабое местнораздражающее дейтсвие.

Не следует допускать попадания аэрозоля в глаза.

Применение(системное) лидокаина противопоказано при слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокаде, выраженной брадикардии, кардиогенном шоке, тяжелых заболеваниях печени, наличии в анамнезе эпилептиформных судорог, вызванных лидокаином.

***Храненеие:*** список Б.

Лидокаин входит в состав крема «Эмла», содержащего в 1г по 0,025 лидокаина и прилокаина (местный анестетик). Крем наносят на поврежденную кожу за 1–5 ч до венепункции, а также на слизистую половых органов (только взрослым) на 5–10 мин перед удалением кондилом.

**Заключение**

Фармацевтическая химия – наука, которая базируясь на общих законах химии, изучает многообразный круг вопросов, связанных с лекарственными веществами: их получение и химическую природу, состав и строение, влияние отдельных особенностей строения их молекул на характер действия на организм, изучает физические и химические свойства лекарственных веществ и методы контроля их качества, определяет условия хранения лекарств.

Современная фармацевтическая промышленность предлагает огромное количество лекарств для лечения тех или иных заболеваний. Тем не менее требования к качеству новых лекарственных средств не менее жесткие, чем к качеству давно известных. Благодаря успешно развивающейся науке в области изучения лекарств мы получаем все новые данные о препаратах, которые ежедневно принимают миллионы людей во всем мире. На основе этих знаний исключены из Номенклатуры ЛС многие наиболее опасные и токсичные препараты и энергично внедряются их аналоги, но уже более эффективные и с минимальным количеством побочных эффектов.

В своей работе я старалась отразить все вышеописанные аспекты фармацевтической деятельности. Приводя всевозможные методы анализа лекарственных средств, я стремилась подчеркнуть важность и серьезность вопроса, а также многоступенчатый контроль, который лекарство проходит на пути от своего создания до поступления на прилавки аптек.

Конечно, в достижении надлежащего качества ЛС играют свою роль и высококвалифицированные кадры, отличная техническая и материальная база заводов-производителей и аптек, занимающихся производством экстемпоральных лекарственных форм, но все же основу всего этого составляют труды ученых – химиков и фармакологов, чей вклад в наше здоровье огромен и бесценен.

**Список использованной литературы**

1. Артеменко А.И. Удивительный мир органической химии. - М., 2005
2. Поллер З. Химия на пути в третье тысячелетие. - М., 1982
3. Третьяков Ю.Д. Химия. Справочник школьника. - М, 2004
4. Степаненко Б.Н. Органическая химия-М, 1975
5. Критчфилд Ф. Анализ основных функциональных групп в органических соединениях.-М, 1965
6. Чернобровин Н.И., Чернобровина Т.А., Аникина И.Н. Фармацевтический анализ по функциональным группам. - Б, 2002
7. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. - М, 2005
8. Сенов П.Я. Фармацевтическая химия - М, 1966
9. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия - М., 1985
10. Беликов В.Г. Учебное пособие по фармацевтической химии-М, 1979
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства 15 изд. - М, 2005
12. Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А. Методы анализа лекарств. - К, 1984
13. Государственная фармакопея СССР Хизд-М, 1968
14. Приказ МЗ РФ №214 от 16.07.97 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке»