

Содержание:

Введение.....	3
Глава 1.Общая характеристика сульфаниламидов	
• Классификация и структура	
сульфаниламидов.....	8
• Медицинское применение сульфаниламидов.....	11
Глава 2 Методы анализа качества сульфацила натрия	
• Идентификация сульфацила натрия.....	13
2.2 Испытание на чистоту	13
2.3 Количественное определение.....	17
Глава 3. Анализ качества сульфацила натрия	
3.1 Органолептические свойства.....	18
3.2 Идентификация действующего компонента.....	18
3.3 Количественное определение.....	20
3.4 Статистическая обработка,	
заклЮчение.....	25
ЗаклЮчение.....	26
Список литературы.....	27

Введение

Испытание на идентификацию предназначено для подтверждения подлинности анализируемого вещества в образце.

Количественное определение предназначено для определения количества анализируемого вещества в образце.

Цель: Провести анализ качества лекарственных средств из группы сульфаниламидов.

Для реализации поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- изучить литературу по затронутой проблеме;
- провести качественное и количественное определение раствора сульфацил натрия;
- проанализировать и оценить результаты методики;

Актуальность работы:

Работа позволяет:

- изучить основные методы анализа лекарственной формы
- экспериментально произвести методики для анализа лекарственной формы

Глава 1. Общая характеристика сульфаниламидов

1.1 Классификация и структура сульфаниламидов

Химически сульфаниламиды являются производными амида сульфаниловой кислоты. В основе лежит парааминобензосульфоновая кислота. (Рис 1)



Рис 1

Все сульфаниламиды - белые или желтоватые порошки без запаха, некоторые горького вкуса. Большинство из них плохо растворимы в воде, лучше в разбавленных кислотах и водных растворах щелочей. Хорошей растворимостью обладает только сульфацил.

Классификация сульфаниламидов учитывает особенности их всасывания и применения.

I. Сульфаниламиды резорбтивного действия:

а) непродолжительно действующие (назначаются через 4-6 ч, $T_{1/2}$ - 8-20 ч): сульфадимезин (сульфадимедин), уросульфан (сульфакарбамид), стрептоцид (сульфаниламид), этазол (сульфатидол), норсульфазол;

б) средней длительности действия ($T_{1/2}$ - 10-24 ч): сульфадиазин (сульфазин), сульфаметоксазол, сульфазин;

в) длительно действующие (назначаются через 12-24 ч, $T_{1/2}$ - 24-48 ч): сульфапиридазин (сульфаметоксипиридазин), сульфадиметоксин, сульфонометоксин;

г) сверхдлительно действующие (назначаются один раз в 2-7 дней, $T_{1/2}$ больше 48 ч): сульфален, сульфадоксин.

Длительность действия хорошо всасывающихся сульфаниламидов зависит от реабсорбции их в почках и степени связывания с белками плазмы.

II. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника: фталазол (фтадилсульфатиазол), сульгин (сульфагуанидин), фтазин.

III. Сульфаниламиды для местного применения (слабо выражено местное раздражающее действие): сульфацил-натрий (сульфацетамид), сульфадиазин серебра (сульфаргин), мафенид, альгимаф.

Сульфаниламиды, хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта, в печени и в крови ацетируются, за исключением уросульфана и этазола, выделяющихся почками в неизменном виде, а также сульфадиметоксина, образующего в печени растворимые глюкурониды. Выделяясь с мочой, ацетилированные сульфаниламиды в кислой среде могут выпадать в осадок (кристаллурия). У кормящих женщин сульфаниламиды в значительной степени экскретируются печенью и создают в желчи концентрации более высокие, чем в плазме крови. Для лечения инфекций мочевыводящих путей в основном применяется уросульфан. Следует специально отметить препараты, применяемые преимущественно для лечения неспецифического язвенного колита: салазопиридазин, салазодиметоксин, салазосульфацилпиримидин.

Месалазин не относится к сульфаниламидам, но по действию сходен с салазосульфацилпиримидином и аналогичными препаратами, применяемыми в лечении неспецифического язвенного колита и болезни Крона.

В настоящее время широко применяют препараты сульфаниламидов в комбинации с триметопримом: сульфаметотоксазол + триметоприм (бисептол, бактрим, котримоксазол, селтрин, grosептол, дитрим), сульфамонетоксин + триметокрин (сульфатон), сульфаметрол + триметоприм (лидаприм).

Триметоприм блокирует переход дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую и повышает антимикробную активность сульфаниламидов.

- **Применение в медицине.**

Препараты этой группы относятся к химиотерапевтическим средствам широкого антибактериального спектра действия, т.к. они подавляют жизнедеятельность многих видов Gr⁺ и Gr⁻ бактерий: стрептококков, стафилококков, менингококков, гонококков, бактерий кишечного-тифозно-дизентерийной группы и многих других. Активны в отношении крупных вирусов (возбудителей трахомы), кокцидий, плазмодий малярии и токсоплазм, актиномицет и т. д.

Сульфаниламидные препараты в небольших концентрациях задерживают рост и развитие бактерий, т. е. действуют бактериостатически. Бактерицидное влияние они оказывают лишь при воздействии таких высоких концентраций, которые небезопасны для макроорганизма.

Механизм антимикробного действия сульфаниламидов связан с их конкурентным антагонизмом с парааминобензойной кислотой (ПАБК). ПАБК включается в структуру дигидрофолиевой кислоты, которую синтезируют многие микроорганизмы. Благодаря химическому родству с ПАБК сульфаниламиды препятствуют ее включению в дигидрофолиевую кислоту. Кроме того, они конкурентно угнетают дигидроптероатсинтетазу. Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты уменьшает образование из нее тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. В результате этого угнетается синтез нуклеиновых кислот, вследствие чего рост и размножение микроорганизмов подавляются.

Некоторые сульфаниламиды проявляют конкурентный антагонизм и в отношении других ферментных систем, в частности они нарушают процесс декарбоксилирования пировиноградной кислоты, окисления глюкозы.

Белковые вещества (гной, мертвые ткани), содержащие большое количество ПАБК, а также некоторые лекарственные препараты, в молекулу которых входит остаток ПАБК (новокаин, анестезин), являются ингибиторами активности сульфаниламидов.

Для получения терапевтического эффекта их необходимо назначать в дозах, достаточных для предупреждения возможности использования микроорганизмами ПАБК, содержащейся в тканях. Прием сульфаниламидов в недостаточных дозах или слишком раннее прекращение лечения может привести к появлению устойчивых штаммов возбудителей.

Воздействие сульфаниламидов на макроорганизм (жаропонижающий

эффект, действуют противовоспалительно, стимулируют процесс фагоцитоза, повышают устойчивость организма к токсинам) и микроорганизм дополняют друг друга, обеспечивая хорошо выраженный терапевтический эффект.

Большинство сульфаниламидов легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро накапливается в крови, органах и тканях в бактериостатических концентрациях. Очень хорошо всасываются натриевые соли препаратов. Некоторые, трудно всасываются, относительно долго находятся в кишечнике в высоких концентрациях и выделяются преимущественно с фекалиями.

В крови, органах и тканях сульфаниламиды находятся в виде свободных соединений и в связанном с белками плазмы состоянии.

В различных органах и тканях они распределяются неравномерно. Наибольшее количество их обнаруживают в почках, легких, стенках желудка и кишечника, сердце, печени. Сульфаниламиды хорошо проникают через плаценту.

Большинство сульфаниламидов сравнительно быстро выводятся из организма животных. Они элиминируются в основном почками, молочными, потовыми, слюнными, бронхиальными и кишечными железами, а также печенью.

Сульфаниламиды применяют для лечения инфекционных заболеваний дыхательных путей (трахеита, бронхита, пневмоний, гнойных плевритов и т. д.), желудочно-кишечных заболеваний различной этиологии (диспепсии, эймериоза, дизентерии, гастроэнтероколитов и т. д.); рожистого воспаления, мита, послеродового сепсиса, пиелита, цистита, сальмонеллеза, колибактериоза, пастереллеза, раневых и других инфекций.

Сульфаниламидные препараты малотоксичные. Однако длительное применение их в завышенных дозах может привести к развитию нежелательных, т. е. токсических эффектов: угнетению полезной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, цианозу, лейкопении, анемии, В-авитаминозу, агранулоцитозу, общему угнетению. При недостаточной функции почек или при назначении больших доз препаратов могут возникать явления кристаллурии.

Глава 2 Методы анализа качества сульфацила натрия

2.2 Общая характеристика сульфацила-натрия

Сульфацил-натрий (Sulfacylum-natrium)

Сульфацил растворимый (Sulfacylum solubile)
Альбуцид-натрий (Albucid-natrium)

U na

n-Аминобензолсульфонилацетамид-натрий

$C_8H_9N_2NaO_3S$

М. в. 254,24

Описание

Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость

Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, эфире, хлороформе и ацетоне.

Хорошая растворимость в воде позволяет использовать сульфацил-натрий для инъекций, растворы также закапывают в конъюнктивальный мешок. В глазной практике используют 10-20-30% растворы.[16]

2.2 Испытания на подлинность:

Для испытаний подлинности сульфацила - натрия используют общие и частные реакции, обусловленные наличием тех или иных функциональных групп в молекуле.[2]

1) Реакция образования азокрасителя

Реакция основана на образовании хлорида диазония в результате действия раствором нитрита натрия и разведенной хлороводородной кислотой. Последующее сочетание хлорида диазония в щелочной среде с β -нафтолом приводит к образованию азокрасителя. В результате реакции появляется вишнево-красное окрашивание или образуется осадок оранжево-красного цвета. (Рис.6)[15]

Сульфацил натрия

Диазотированный сульфанил



Рис.6 Реакция образования азокрасителя

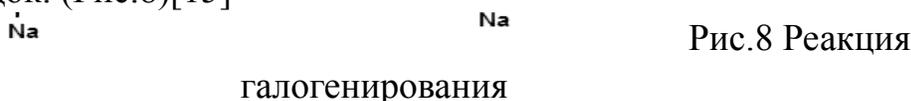


Лигниновая проба - основана на взаимодействии альдегидов с первичной ароматической группой, в результате образуются Шиффовы основания оранжево - желтого цвета. Выполняется на древесине или газетной бумаге. (рис.7)[15]

Рис.7 Образование Шиффовых оснований

3) Реакция галогенирования (на ароматический цикл)

Эта реакция основана на наличии донорной группы в ароматическом ядре молекулы сульфаниламида (заместитель первого рода). В результате образуется осадок. (Рис.8)[15]



галогенирования

4) Реакция образования комплексных солей

Основана на образовании комплексных солей с меди сульфатом. Сульфацил-натрия образует комплекс голубовато - зеленого цвета. Эта реакция дает возможность отличать один препарат от другого. (Рис.9)[3]

Рис.9 Реакция образования комплексных солей

5) Реакция окисления



Окисление происходит под действием кислорода воздуха. Так быстрое пожелтение раствора сульфацила-натрия свидетельствует о появлении окрашенных продуктов окисления хиноидной структуры типа индофенолов.(Рис.10)[3]



Рис.10 Реакция окисления

6) Реакция обнаружения серы (в сульфамидной группе)

Для открытия серы, необходимо окислить органическую часть молекулы концентрированной азотной кислотой, при этом сера переходит в сульфогруппу, которую легко можно обнаружить с раствором хлорида бария, образуется белый осадок(Рис.11)[3] :



Рис.11 Реакция обнаружения серы

7) Реакция с нитропруссидом натрия.

Раствор сульфацила-натрия в присутствии едких щелочей при добавлении 1% раствора нитропруссид натрия и последующем подкислении минеральной кислотой образует окрашенный в красный или красно-коричневый цвет раствор или осадок. (Рис.12)[3]

Рис.12 Реакция с нитропруссидом натрия

8) УФ- спектрофотометрия

УФ-спектр 0,001%-ного раствора сульфацетамида натрия имеет максимум поглощения при 256 нм и минимум - при 227 нм.[16]

Частные реакция определения сульфацил - натрия:

1) При действии на сульфацил-натрий уксусной кислотой выделяется бурый осадок сульфацетамида, который после высушивания должен иметь температуру плавления около 183° С (Рис.13)[17]:



Рис.13 Реакция с уксусной кислотой

2) При растворении осадка в этаноле и добавлении концентрированной серной кислоты образуется этилацетат, имеющий характерный запах(Рис.14) [17]:



Рис.14 Реакция образования этилацетата

3)Для отличия натриевых солей от соответствующих сульфаниламидов выполняют реакцию на ион натрия - окраска пламени горелки в желтый цвет. [16]

2.3 Испытания на чистоту.

- Прозрачность и цветность. 5мл раствора должен быть прозрачным; окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона N° 6а

- рН = 7,5 – 8,7 (при помощи индикаторной бумаги или потенциометра)

- Испытания на посторонние примеси

А) Хлориды. 1мл раствора в 10мл воды должны выдерживать испытания на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Б) Сульфаты. 2,5 мл раствора препарата в 10 мл воды должен выдерживать

иодмоноклорида. Избыток последнего устанавливают
 иодометрически (Рис.18)[2]:

$$\text{J}_2 + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \longrightarrow \text{Na}_2\text{S}_4\text{O}_6 + 2\text{NaI}$$

Рис.18 Йодхлорметрическое титрование

5. Гравиметрическое определение - для количественного определения используют реакцию минерализации сульфамидов при осторожном нагревании с не содержащим примеси сульфатов 30%-ным раствором перекиси водорода в присутствии следов хлорида железа (III). В результате получается светлая прозрачная жидкость, содержащая эквивалентное сульфаниламиду количество сульфат-ионов. Последние осаждаются раствором хлорида бария, осадок фильтруется, промывается, сушится до постоянного веса, взвешивается и пересчитывается на препарат.[2]

Количественное определение физико-химическими методами:

1. Потенциометрическое титрование - является объемно-аналитическим методом, в котором конец титрования определяют по резкому изменению потенциала индикаторного электрода вблизи точки эквивалентности. Метод обладает высокой точностью, большой чувствительностью и позволяет проводить титрование в мутных, окрашенных, неводных средах, отдельно определять компоненты смеси в одном анализируемом растворе. Используется метод, когда для определения точки эквивалентности применение обычных индикаторов затруднено.[19]

2. Рефрактометрия – основана на измерении относительных показателей преломления жидкостей. Показатель преломления можно измерить с очень высокой точностью и небольшой затратой времени, располагая лишь малым количеством вещества. [19]

3. УФ-спектрофотометрия - основана на пропорциональной зависимости между светопоглощением и концентрацией поглощающего вещества. Метод осуществляется на приборах спектрофотометрах, которые снабжены монохроматором и кварцевой оптикой. Применяется для определения веществ, поглощающих видимый и УФ свет. В спектрофотометрическом анализе регистрируют спектр поглощения вещества, т.е. зависимость оптической плотности раствора от длины волны света. Является точным методом. [19]

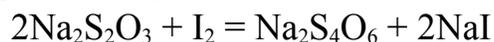
4. ВЭЖХ - позволяют получить и качественную, и количественную информацию о веществе. В ВЭЖХ пробу вещества пропускают через

специальный прибор - хроматограф, который регистрирует выходную кривую или хроматограмму. Каждый пик принадлежит одному компоненту смеси. По времени удерживания t_R проводят идентификацию (качественный анализ) компонентов пробы. По высоте или площади пика можно определить количественное содержание данного компонента. [19]

5. Фотоколориметрия - метод основан на способности сульфаниламидов давать окрашенные продукты реакции с альдегидами, солями тяжелых металлов; для данного метода могут быть использованы и реакции образования азокрасителей. Сравнивая интенсивность окраски со стандартным раствором с применением ФЭК, можно судить о количественном содержании вещества в препарате. [19]

Идентификация тиосульфата натрия:

1. В пробирку вносят 3—4 капли разбавленного раствора иода, имеющего желтую окраску, и прибавляют по каплям раствор натрия тиосульфата до обесцвечивания раствора иода.[6]



3.3 Количественное определение

1. Метод нитритометрии – основан на реакции диазотирования

Пипеткой отмериваем 2,5 мл раствора сульфацила натрия и помещаем в колбу объемом 100 мл. Добавляем 20 мл хлористоводородной кислоты и 50 мл воды очищенной. Отвешиваем 1г калия бромида и добавляем к полученной смеси, перемешиваем до полного растворения. Титруем 0,1М раствором нитрита натрия на холоду при температуре не выше 15°С, добавляя его в начале по 0,1-0,2 мл через 1 минуту, а в конце титрования (за 0,1 мл до точки эквивалентности) по 1-2 капли через 1 минуту до перехода окраски от фиолетовой до голубовато-зеленой.(Рис.21) [17]

Точку эквивалентности определяем с помощью внутренних индикаторов – смеси 4 капель тропеолина00 и 2 капель метиленового синего.[17]

1 мл 0.1 моль/л раствора натрия нитрита эквивалентен 25.42 мг $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$. [16]

Сульфацил натрия

Диазотированный сульфанил

Рис.21 Нитритометрическое титрование

Рассчитываем объем теоретический:

$$X = \frac{V \cdot T \cdot 100\%}{1 \cdot 0,02542 \frac{\text{г}}{\text{мл}} \cdot 100\%}$$

Результаты определения:

Таблица 1

№	V _{лп} , МЛ	V _{теор} , МЛ	V _{практ} , МЛ	X, Г
1	2,5	19,67	19,6	0,1993
2	2,5		19,5	0,1983
3	2,5		19,6	0,1993
4	2,5		19,6	0,1993
5	2,5		19,55	0,1988

6	2,5		19,5	0,1983
---	-----	--	------	--------

Рассчитываем содержание сульфацила-натрия по формуле(6):

			a	(6)
--1	2,5	-----	$X_1 = 0,1993$	г
--2	2,5	-----	$X_2 = 0,1983$	г
--3	2,5	-----	$X_3 = 0,1993$	г
--4	2,5	-----	$X_4 = 0,1993$	г
--5	2,5	-----	$X_5 = 0,1988$	г
--6	2,5	-----	$X_6 = 0,1983$	г

3.4 Статистическая обработка и представление результатов количественного определения нитритометрии

1) Рассчитаем среднее значение \bar{x} , отклонения d_i и сумму квадратов отклонений $\sum_i d_i^2$

6

Таблица 3

x_i	d_i	d_i^2
0,1992	$0,1992 - 0,19883 = 0,00037$	0,000000136
0,1983	$0,1983 - 0,19883 = - 0,00053$	0,00000028
0,1992	$0,1992 - 0,19883 = 0,00037$	0,000000136
0,1992	$0,1992 - 0,19883 = 0,00037$	0,000000136
0,1988	$0,1988 - 0,19883 = - 0,00003$	0,000000009
0,1983	$0,1983 - 0,19883 = - 0,00053$	0,00000028

$$\sum_i d_i^2 = 0,000000136 * 3 + 0,00000028 * 2 + 0,000000009 = 0,0000009689$$

2) Определяем стандартное отклонение:

$$\sqrt{n-1} = \sqrt{6-1} = 0,0004402045$$

3) Для оценки сходимости результатов параллельных определений рассчитываем величину относительного стандартного отклонения Sr :

$$\frac{s}{\bar{x}} = \frac{0,0004402045}{0,19883}$$

Значение Sr не превышает 2% - метод дает сходимые результаты

4) Определяем полуширину доверительного интервала среднего $\Delta \bar{x}$ при $n=6$ и $P=0,95$.

а) Коэффициент Стьюдента $t_{0,95;5} = 2,57$ (ГФ XI, Вып.1, с.249)

$$\Delta \bar{x} = \frac{t_{0,95;5} \cdot s}{\sqrt{n}} = \frac{2,57 \cdot 0,0004402045}{\sqrt{6}}$$

Доверительный интервал среднего $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 0,19883 \pm 0,00046$

б) Относительная ошибка среднего ε :

$$\frac{\Delta \bar{x}}{\bar{x}} = \frac{0,00046}{0,19883}$$

б) Составляем итоговую таблицу, представляющую результаты анализа

Итоговая таблица

Таблица 4

x_i	0,1992; 0,1983; 0,1992; 0,1992; 0,1988; 0,1983
n	6
\bar{x}	0,19883
s	0,0004402045
$\Delta \bar{x}$	0,00046186
$\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$	0,19883±0,00046186
ε	0,23%

Заключение

Цель курсовой работы была достигнута. Составили литературный обзор Сульфаниламидов.

Провели органолептический, качественный и количественный анализ Сульфацил натрия.

Список литературы

1. Автина Н.В. Разработка детской лекарственной формы на основе сульфаниламидов/ Н.В. Автина, Д.И. Писарев, И.В. Спичак// Научные ведомости HYPERLINK
"http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/1094"БелГУ HYPERLINK
"http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/1094". –№4. – 2020 г. – С. 170-176.
2. Арзамасцев А.П., Печенников В.М., Родионова Г. М. и др. Анализ лекарственных смесей. М.: Компания Спутник. – 2019 г. – 275 с.
3. Беликов В. Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов/ Российский химический журнал. – 2018 г. – Т. XLVI. – № 4. – С. 52 - 56.
4. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия: учебное пособие: в 2 ч. / В. Г. Беликов. – М.: МЕДпресс-информ. – 2019 г. – 616 с.
5. Бёккер, Ю. Спектроскопия / пер. с нем. Л. Н. Казанцевой. – М.: Техносфера, 2019 г. – 427 с.
6. Вергейчик Т.Х. Количественное обнаружение сульфаниламидов, современный подход к анализу// Т.Х. Вергейчик, В.А. Линникова, Г.Б. Гуськова/ Здоровье и образование в XXI веке. – №8. – 2018 г. – С. 210-215.
7. Отто М. Современные методы аналитической химии / М. Отто. – М.: Техносфера. – 2021 г. – 416 с.
8. Пентин, Ю.А. Химические методы исследования в химии/ Ю.А. Пентин, Л.В. Вилков. – М.: Мир. – 2020 г. – 683 с.
9. Раменская, Г. В. Фармацевтическая химия: учебник / под ред. Г. В. Раменской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2018 г. – 467 с.
10. Рудакова, Л. В. Развитие и востребованность аналитических методов в контроле фармацевтической продукции/ Л.В.

Рудакова//Всероссийская конференция «Современные методы химикоаналитического контроля фармацевтической продукции»: Тезисы докл. – 2019 г. – С. 123.

11. Харитонов Ю. А. Аналитическая химия. Том 2 / Ю. А. Харитонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 559 с.

12.Ефимов В.В., Любяшкин А.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. Синтез новых алкоксиметилзамещенных 4-амино-1Н-пиразолов и их ацилирование. Журнал органической химии 2016. Т. 56, С. 52-54 [Efimov V.V., Lyubiashkin A.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. Synthesis of new alkoxyethylsubstituted 4-amino-1H-pyrazoles and their acylation. Journal of Organic Chemistry 2018. Vol. 56, P. 52-54. (In Russ.)]

13. Любяшкин А.В., Поваров И.Г., Субоч Г.А., Товбис М.С. Ацилирование и сульфонилирование некоторых азотосодержащих соединений: Монография: СибГУ им. Решетнева 2018. 184 с. [Lyubiashkin A.V., Povarov I.G., Suboch G.A. Tovbis M.S. Acylation and sulfonylation of some nitrogen-containing compounds: Monograph of Reshetnev SibSU 2018. 184 p. (In Russ.)]