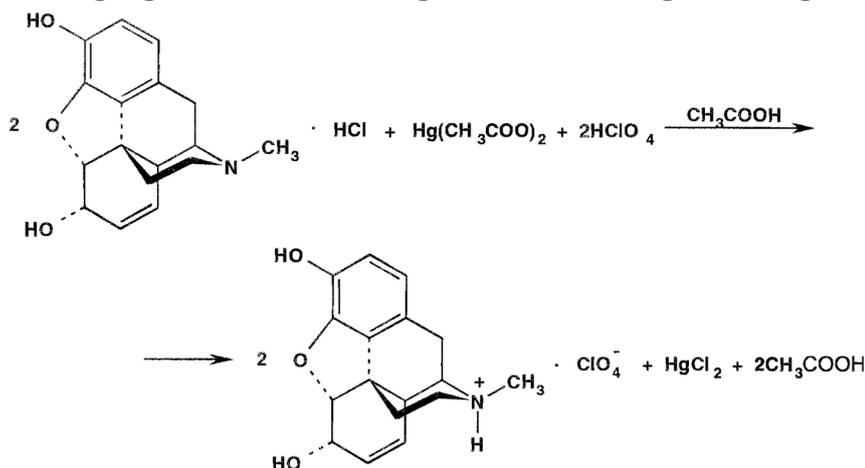


Задача 1 Какой метод используется при испытании субстанции амитриптилина на чистоту? Как проводится данное определение? Укажите возможные специфические примеси и их предельное содержание

Испытания на чистоту выполняют методом ТСХ на силикагеле G в системе растворителей: циклогексан-этилацетат-диэтиламин (85:12:3). Детектируют в УФ-свете после обработки раствором формальдегида и серной кислоты (4:96). С помощью стандартов устанавливают наличие примеси дибензосуверона и циклобензоприн (не более 0,25%).

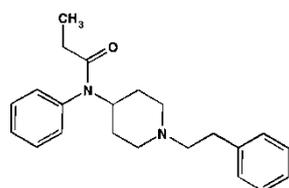
Задача 2. Охарактеризуйте фармакопейный метод количественного определения субстанции морфина. Напишите уравнение реакции.

Метод неводного титрования, титрант-хлорная к-та, в среду безводной уксусной к-ты, индикатор-кристаллический фиолетовый, переход окраски из фиолетового в зеленый



Задача 3 ФЕНТАНИЛ Охарактеризуйте спектрофотометрический метод и покажите возможность использования его в качественном анализе данной субстанции. Наличие каких фрагментов структуры обуславливает использование спектрофотометрии для качественного анализа этой субстанции?

Подлинность фентанила устанавливают по ИК-спектру, который должен соответствовать спектру, прилагаемого к НД. УФ-спектр фентанила должен иметь максимумы поглощения при (251 ± 2) нм, (257 ± 2) нм и плечо в области 260-264 нм.

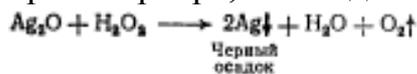


При нагревании фентанила с уксусным ангидридом и кислотой лимонной появляется красно-фиолетовое окрашивание (наличие третичного атома азота)

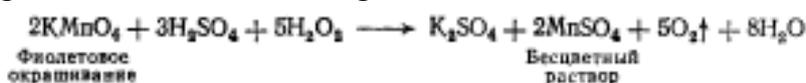
Задача 4 Охарактеризуйте методы идентификации и количественного определения 3% раствора перекиси водорода, приведенные в ГФ. Напишите уравнения реакций.

В некоторых реакциях перекись водорода проявляет восстановительные свойства:

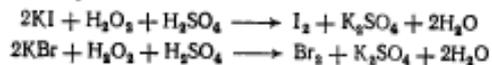
- при действии перекиси водорода на оксид серебра, осажденного аммиаком из раствора нитрата серебра, наблюдается черный осадок восстановленного серебра.



- при взаимодействии перекиси водорода с подкисленным раствором перманганата калия наблюдается обесцвечивание раствора вследствие восстановления MnO_4^- до Mn^{2+} ; одновременно происходит бурное выделение кислорода.



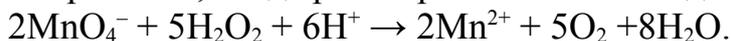
Примером реакции, где перекись водорода проявляет окислительные свойства, может служить реакция взаимодействия ее с йодидами (слой хлороформа окрашивается в малиновый цвет) и бромидами.



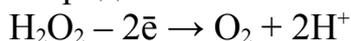
Количественное определение:

Из объемных методов определения наиболее широкое распространение получили йодометрический и перманганатометрический методы, основанные на окислительно-восстановительных свойствах перекиси водорода. Метод перманганатометрии является одним из наиболее точных и надежных способов определения и применим как для разбавленных, так и для более концентрированных растворов (метод принят ГФ X).

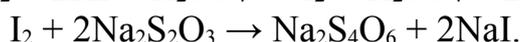
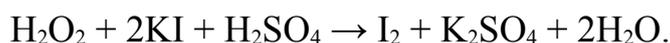
Определение ведут непосредственным титрованием подкисленного раствора перекиси водорода раствором перманганата калия до момента прекращения обесцвечивания, т. е. достижения точки конца титрования, когда раствор становится бледно-розовым.



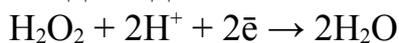
Водорода перекись окисляется до кислорода:



Йодометрический метод (косвенная йодометрия) определения перекиси водорода основан на взаимодействии ее с йодидом калия в кислой среде. Выделившийся йод оттитровывают тиосульфатом натрия. Этот метод несколько менее точен, чем перманганатометрический, но тем не менее находит широкое применение особенно в интервале концентрации перекиси водорода 1-6%.



Водорода перекись восстанавливается до воды:



Задача 5. Поясните возможность использования ИК- и УФ-спектрофотометрии для подтверждения подлинности циннаризина. Какие спектральные характеристики используют для этой цели? Чем отличается УФ-спектр поглощения от ИК-спектра

Подлинность циннаризина устанавливают по полному совпадению ИК-спектров испытуемого и стандартного образцов, снятых в виде таблеток, спрессованных с бромидом калия, в области 4000-400 см⁻¹. УФ-спектр 0,001%-ного раствора в этаноле в области 220-280 нм имеет максимумы поглощения при длине волны 229 и 253 нм и минимумы поглощения при 223 и 236 нм, а УФ-спектр 0,01%-ного раствора в этаноле в области 275-320 нм имеет максимумы поглощения при 283 и 293 нм и минимумы поглощения при 281 и 290 нм.

ИК-спектр представляет собой график зависимости процента пропускания от длины волны (λ , мкм) или частоты (ν , см⁻¹) инфракрасного излучения. Картина (вид) ИК-спектра значительно отличается от картины УФ-спектра или спектра в видимой области. Если УФ-спектры вещества (или спектры в видимой области) представляют собой плавные кривые с 1-3 максимумами, то в ИК-спектре таких «максимумов» достаточно много. Их количество определяется поглощением ИК-излучения отдельными функциональными группами или колебаниями под действием этого излучения фрагментов скелета органического вещества. Положение каждого максимума характеризуется интенсивностью (сильная, средняя, слабая), формой (очень широкая, широкая, узкая) и определенным положением в спектре.

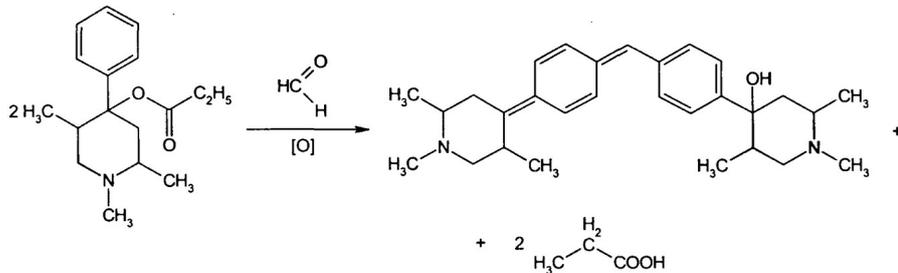
Колебательные спектры (в УФ и видимом диапазоне) более простые - как правило, всего несколько полос, обычно, более широкие.

Задача 6. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации препарата тримеперидина гидрохлорида. Напишите уравнения реакций.

ГФ использует для определения подлинности цветные и осадительные реакции, основанные на наличии в препарате третичного азота, хлороводородной кислоты и восстановительных возможностей промедола.

1. К формальдегиду в конц. Серной кислоте осторожно по стенкам пробирки добавляют р-р

промедола в хлороформе. На границе соприкосновения 2х жидкостей получается кольцо красного цвета. Появление окраски обусловлено окислительной конденсацией



2. К ЛП добавляют 5капель пикриновой кислоты, выпадает желтый осадок пикрата промедола



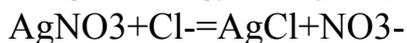
3. Реакция на хлориды с нитратом серебра.

Задача 7. Как провести испытания на присутствие в молекуле органически связанных фтора и хлора? Приведите уравнения реакций

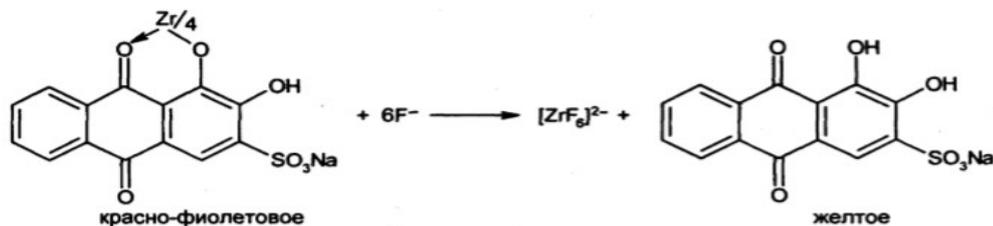
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Haloperidol — галоперидол	<p>4-(п-хлорфенил)-1-[3-(п-фторбензоил)-пропил]-пиперидинол-4</p>	Белый или слегка желтоватый мелкокристаллический порошок без запаха. Т. пл. 149-153 °С

Галоперидол — белое кристаллическое вещество (табл. 39.1), практически нерастворимое в воде, мало растворимое в этаноле, очень мало в эфире, растворимое в хлороформе.

Для обнаружения атомов фтора и хлора галоперидол предварительно сжигают в колбе с кислородом, используя в качестве поглощающей жидкости раствор гидроксида натрия. Образовавшийся фторид-ион обнаруживают по выделению свободного ализарина после взаимодействия поглощающей жидкости с комплексом нитрата циркония и ализарина (красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в жёлтое (см. ч. 2, глава 11)). Хлорид-ион обнаруживают реакцией с раствором нитрата серебра.



Фторид-ион обнаруживают также с помощью 1%-ного спиртового раствора ализарина, который предварительно смешивают с 2%-ным раствором нитрата циркония в 5%-ной хлороводородной кислоте. Растворимые соли циркония образуют с ализарином комплексы красно-фиолетового цвета. При добавлении его к раствору, содержащему фторид-ионы, образуется растворимое комплексное соединение циркония с фтором. Окраска при этом из красно-фиолетовой переходит в жёлтую вследствие выделения свободного ализарина:



Задача 8. В соответствии с химическим строением предложите физико-химические и химические методы идентификации для субстанции папаверина гидрохлорида.

0,05 г препарата помещают в фарфоровую чашку, смачивают 1 - 2 каплями кислоты азотной концентрированной, появляется желтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в оранжевое.

2. К 0,05 г препарата прибавляют 1 мл кислоты серной концентрированной и нагревают, появляется фиолетовое окрашивание.

3. Окрашенные продукты также образуются при взаимодействии с реактивом Марки. При последующем добавлении бромной воды и раствора аммиака появляется фиолетовый осадок, который после растворения в этаноле окрашивает раствор в фиолетово-красный цвет (реакция является специфичной для папаверина и используется в его фотоколориметрическом определении).

4. Положительную реакцию дает папаверина гидрохлорид с реактивом Фреде, при его обработке уксусным ангидридом и концентрированной серной кислотой после нагревания на водяной бане появляется желтое окрашивание с зеленой флуоресценцией.

5. С перманганатом калия в кислой среде папаверина гидрохлорид образует продукты, флуоресцирующие голубым светом.

6. Кроме того папаверина гидрохлорид дает некоторые реакции с осадительными реактивами:

v Бромная вода выделяет из раствора желтый осадок.

v Спиртовой раствор йода - темно-красные кристаллы.

v С пикриновой кислотой образуется желтый осадок.

7. УФ-спектр 0,0005% раствора препарата в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной в области от 230 до 270 нм имеет максимум поглощения при 251 нм, УФ-спектр 0,0025% раствора препарата в 0,01 М растворе кислоты хлороводородной имеет максимумы поглощения при 285 нм и 309 нм.

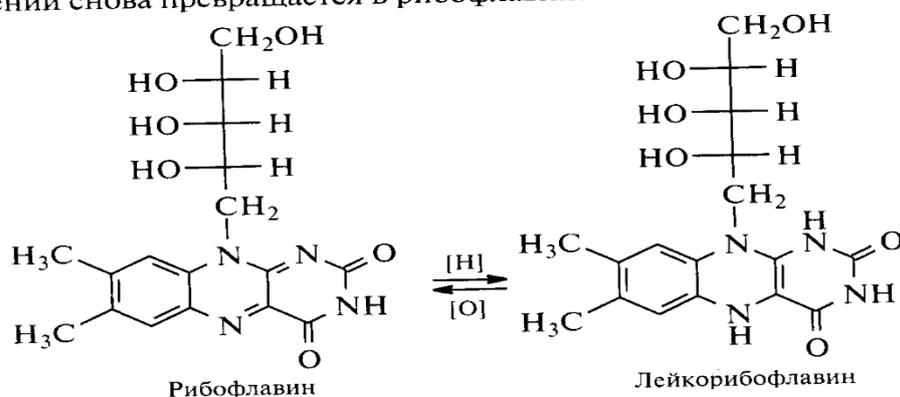
8. ИК- спектр

9. Раствор препарата дает характерную реакцию на хлориды с нитратом серебра.

Задача 9. Опишите методы испытания на подлинность и чистоту субстанции рибофлавина.

Напишите уравнение реакции, применяемой для идентификации препарата.

Подлинность: по ГФХ — 1 мг препарата растворяют в 100 мл воды, раствор имеет яркую зеленовато-желтую окраску. При просматривании в ультрафиолетовом свете обнаруживается интенсивная зеленая флуоресценция, исчезающая при добавлении хлороводородной кислоты или щелочи; при добавлении гидросульфита натрия исчезает и флуоресценция, и окраска. Это происходит в результате восстановления рибофлавина в бесцветное соединение — лейкорибофлавин, который при окислении снова превращается в рибофлавин:



В качестве других, неофициальных реакций, используют концентрированную серную кислоту, при контакте с которой крупинка рибофлавина приобретает вишнево-красное окрашивание (это образуется эфир с рибитильной частью молекулы); растворенный препарат, будучи соединением третичного азота, взаимодействует с общеосадительными реактивами с выпадением осадков; препарат образует нерастворимые комплексные соединения с солями многих металлов — это свойство может быть использовано для фотоколориметрического определения препарата, находящегося в лекформах. Рибофлавин можно идентифициро-

вать по его УФ-спектру; водный раствор имеет 4 максимума. МФ предлагает использовать ИК-спектр препарата. Препарат оптически активен, что также может быть использовано для его идентификации. Эта активность связана с наличием 3 асимметрических атомов углерода в сахаристой части молекулы.

Чистота: по ГФХ — определяется наличие специфической примеси — люмифлавина, который образуется из препарата под воздействием света в щелочной среде. Для этого препарат взбалтывают с раствором хлороформа, после чего фильтруют; полученный раствор сравнивают с окраской эталона. Это испытание основано на том, что люмифлавин растворим в хлороформе, а рибофлавин — нет.

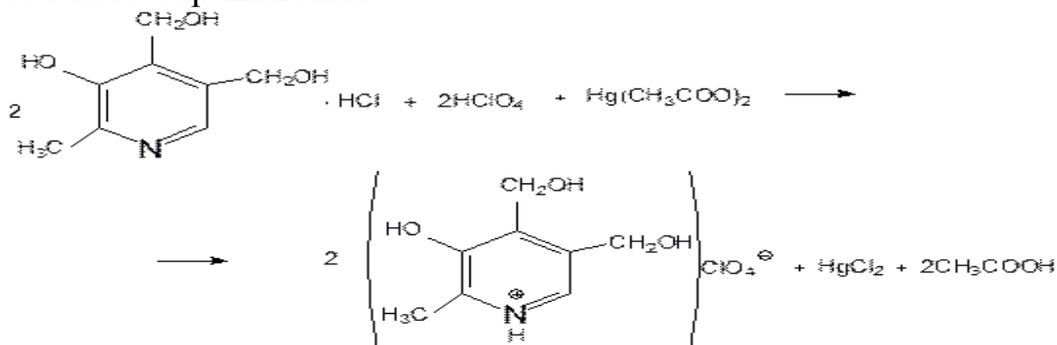
Количественное определение: ГФХ

Задача 10. В соответствии с химическим строением пиридоксина гидрохлорида предложите методы количественного определения. Напишите уравнения реакций.

Количественное определение пиридоксина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (ледяной уксусной кислоте и титранте — 0,1 М растворе хлорной кислоты). Пиридоксина гидрохлорид можно количественно определять алкалиметрически.

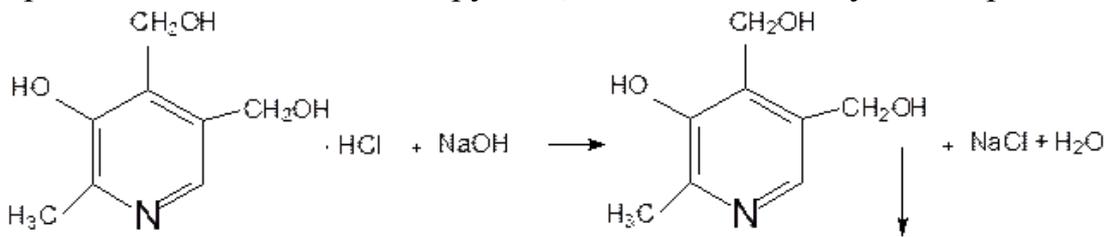
ГФ: Метод неводного титрования.

Методика: точную навеску препарата растворяют в ледяной уксусной кислоте, прибавляют ацетат ртути, индикатор кристаллический фиолетовый и титруют 0,1М HClO_4 до изумрудно-зеленого окрашивания.



Метод нейтрализации

Методика: точную навеску препарата растворяют в воде, в присутствии индикатора бромтимолового синего титруют 0,1 М NaOH до голубого окрашивания.



УЧ = 1, формула

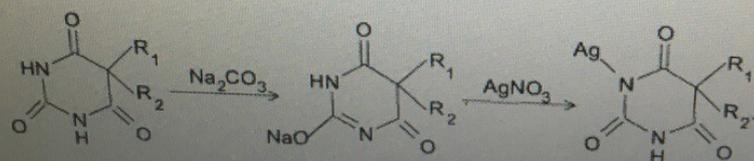
прямого титрования

Задача 11. Укажите общие реакции, лежащие в основе испытаний подлинности фенобарбитала и других барбитуратов. Назовите реакцию отличия фенобарбитала от других барбитуратов. Приведите уравнения реакций, укажите аналитические эффекты.

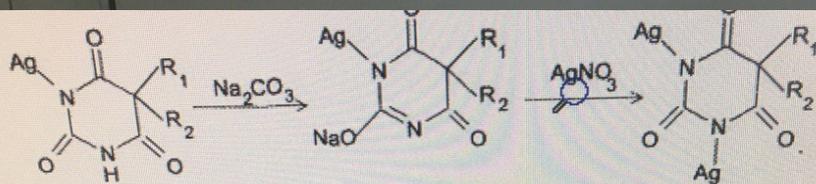
Барбитураты, обладая свойствами NH-кислот, вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (Co^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{2+}). Реакцию с солями кобальта ГФ использует для установления подлинности всех барбитуратов, кроме тиопентал-натрия. Испытание проводят в спиртовой среде (для предотвращения гидролиза комплексной соли) с добавлением хлорида кальция, способствующего образованию более устойчивого комплекса. Препараты лактамной (кислотной) формы предварительно переводят в лактимную (солевою) форму добавлением эквивалентного количества (без избытка!) 0,1 М раствора натрия гидроксида. Данная реакция является общегрупповой, так как все барбитураты образуют одинаково окрашенные в сине-фиолетовый цвет комплексные соли.

Взаимодействие барбитуратов с сульфатом меди приводит к различно окрашенным комплексным соединениям, что делает испытание более специфичным. ГФ регламентирует комплексообразование с сульфатом меди для определения подлинности всех лекарственных препаратов группы барбитуратов. Успешное проведение реакций (как при получении комплексов с солями кобальта) зависит от тщательного соблюдения условий конкретных методик.

С солями серебра барбитураты образуют нерастворимые соли белого цвета. Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал реагируют с нитратом серебра в 2 стадии: 1) образование монозамещенной серебряной соли, растворимой в избытке карбоната натрия; 2) получение нерастворимой дивалентной соли при добавлении избытка реактива:



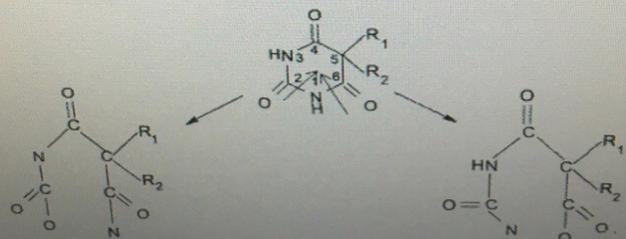
Постепенное прибавление по каплям раствора нитрата серебра приводит к помутнению, исчезающему при встряхивании. Дальнейшее добавление реактива приводит к образованию белого осадка дивалентной соли:



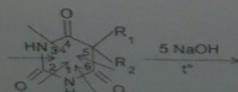
Бензонал и гексонал образуют монозамещенные нерастворимые серебряные соли белого цвета.

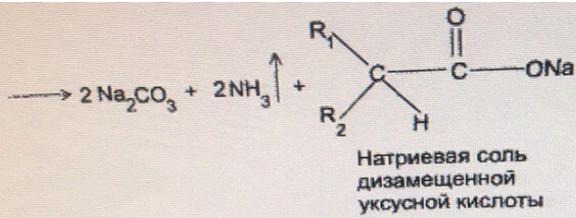
Гидролитическое расщепление

Общим свойством барбитуратов как циклических уреидов является их способность к гидролитическому расщеплению в различных условиях. Так, в относительно мягких условиях (например, при длительном хранении в присутствии влаги и при повышенной температуре), возможен разрыв амидных связей в 1-2-м и 1-6-м положениях с образованием урвых кислот:



В жестких условиях (например, при сплавлении барбитурата с кристаллической щелочью) происходит более полная деструкция молекулы:

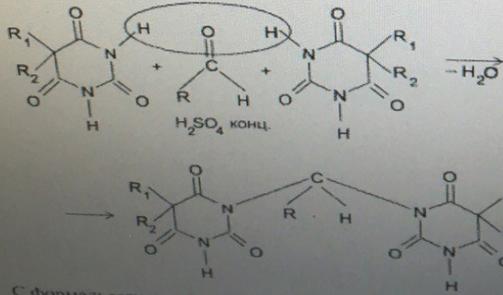




Добавление к продуктам реакции избытка соляной кислоты приводит к образованию углекислого газа и дизамещенной уксусной кислоты с характерным запахом.

Конденсация с ароматическими альдегидами

Барбитураты способны к конденсации с альдегидами в присутствии концентрированной H_2SO_4 как водоотнимающего и окислительного реагента. При выборе соответствующего альдегида и условий можно получить специфически окрашенные продукты, позволяющие идентифицировать отдельные лекарственные вещества:

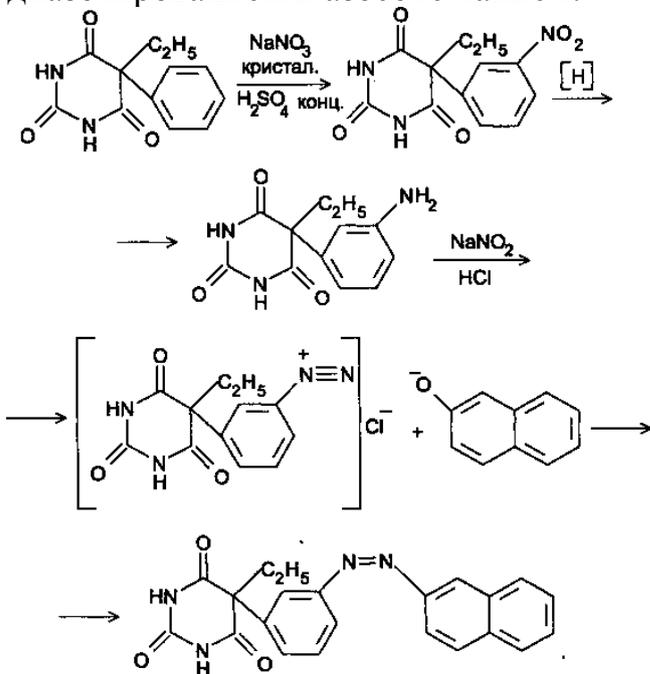


С формальдегидом фенобарбитал образует продукт розового цвета, а барбитал — желтого. В качестве реагента используют также различные ароматические альдегиды, например, *p*-диметиламинный бенальдегид.

С формальдегидом фенобарбитал образует продукт розового цвета, а барбитал — желтого.

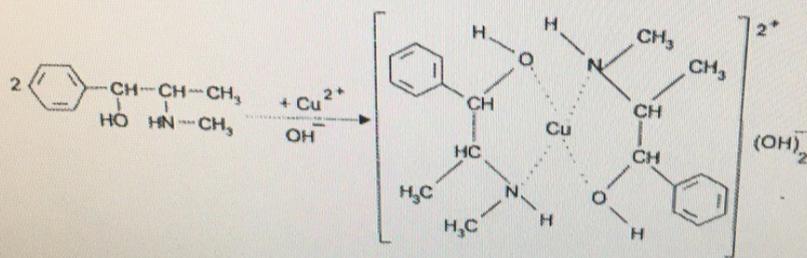
Частные реакции

Фенобарбитал имеет в 5-м положении фенильный радикал, по которому возможны S_N -реакции, например нитрование с последующим восстановлением нитрогруппы, диазотированием и азосочетанием:

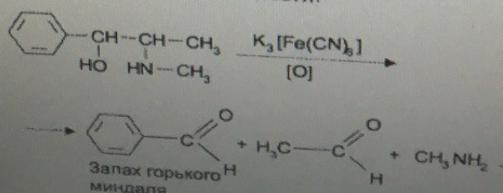


Задача 12. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации эфедрина гидрохлорида. Перечислите методы анализа, позволяющие отличить эфедрина гидрохлоридот дэфедрина гидрохлорида

Как и другие соли азотистых оснований, эфедрина гидрохлорид и дэфедрин взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами. Являясь α -аминоспиртами, указанные препараты обладают слабо выраженными кислотными свойствами. Соседнее положение спиртового гидроксила и аминотруппы позволяет провести реакцию комплексообразования с солями меди:



Окислительно-восстановительные свойства и гидраминное расщепление. Как вторичный α -аминоспирт эфедрин довольно легко окисляется до кетона (эфедрона), что следует учитывать при хранении. Окисление эфедрина гидрохлорида калия гексацианоферратом (III) с одновременным гидраминным расщеплением регламентируется в качестве одного из испытаний подлинности:



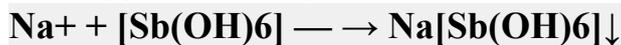
Задача 13. В отличие от растительных слабительных, солевые слабительные действуют на всем протяжении кишечника и показаны при пищевых отравлениях. Приведите формулу глауберовой соли. Напишите уравнения реакций, лежащих в основе испытаний на подлинность данного лекарственного препарата.



Глауберова Соль-

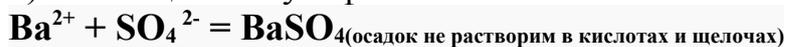
Подлинность.

1) Ион натрия. К 2 мл раствора натриевой соли (7 – 10 мг натрий-иона) прибавляют 2 мл калия карбоната раствора 15 % и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пироксидата и нагревают до кипения. Охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.



2) Соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

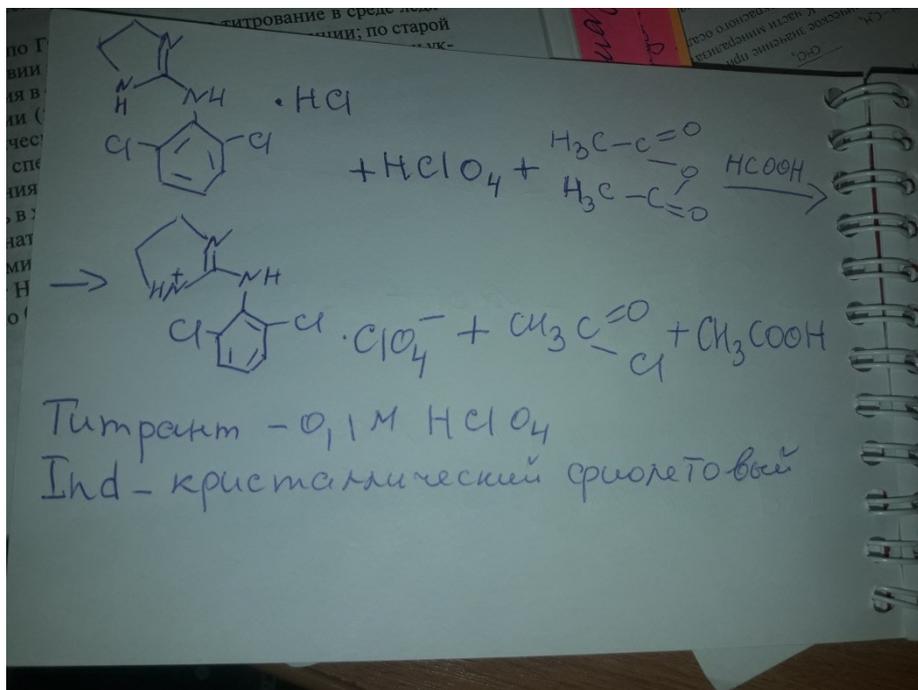
3) Реакция на сульфат-ион



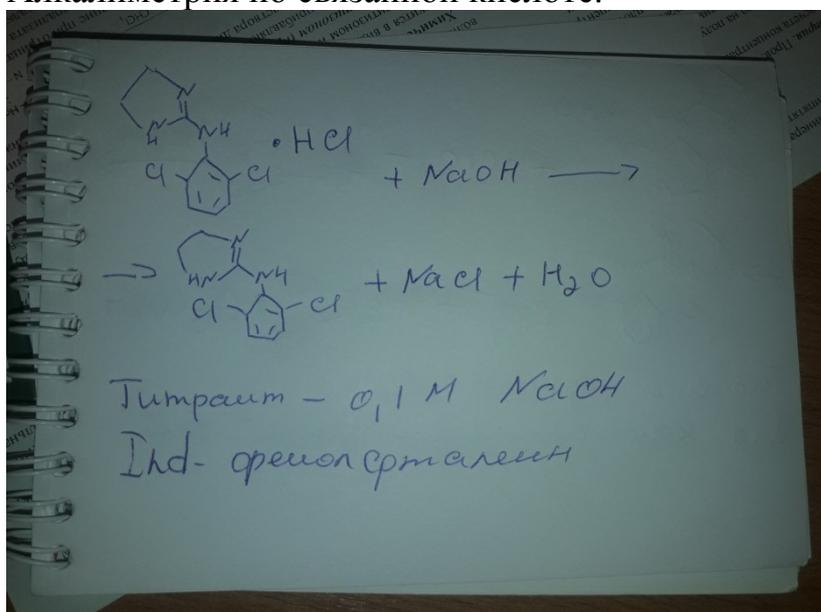
Задача 14. Обоснуйте возможность использования метода неводного титрования хлорной кислотой и метода алкаиметрии при количественном определении клонидина гидрохлорида. Укажите способы определения конца титрования. Напишите уравнения реакций.

В ряде случаев титрование возможно только в результате взаимодействия титруемого соединения со вспомогательным реактивом перед титрованием или в процессе титрования. В частности, при титровании как оснований солей галогеноводородных кислот (титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты). В среде уксусного ангидрида титруют как основания тем же титрантом соли хлористоводородной кислоты без использования ртути(II) ацетата, поскольку в этой среде в отсутствие воды количественно протонируются непосредственно хлорид-ионы, что в обычных растворителях неосуществимо.

Неводное титрование.



Алкалиметрия по связанной кислоте.



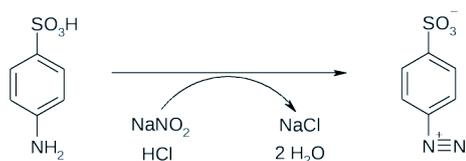
Задача 15. Какие общеалкалоидные реактивы используются при испытании морфина гидрохлорида на подлинность? Укажите аналитические эффекты. Поясните почему морфина гидрохлорид реагирует с диазореактивом, напишите уравнение реакции.

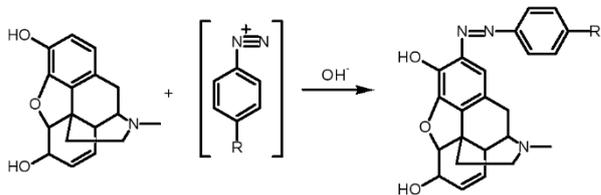
По ГФ:

Реактив Фреде (молибдат аммония в серной к-те) - фиолетовая окраска, переходящая в синюю.

Реактив Марки (формальдегид в серной к-те) - пурпурное окрашивание, быстро переходящее в сине-фиолетовое.

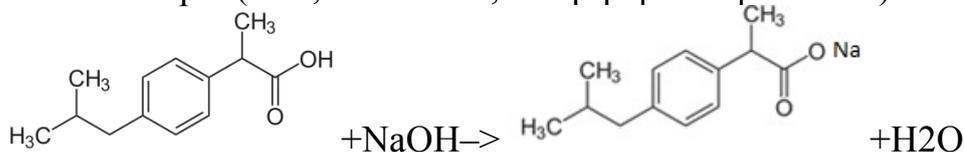
Азосочетание:





Задача 16. В соответствии с химическим строением ибупрофена предложите метод количественного определения препарата

Алкалиметрия (Т-0,1 М NaOH, Ind-p-р фенолфталеина)

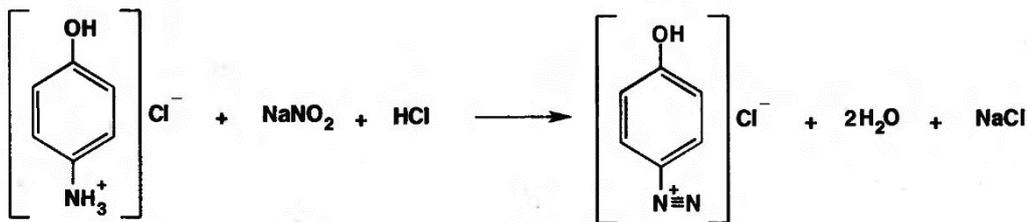


Задача 17.

Объясните особенности количественного определения парацетамола нитритометрическим методом. Приведите уравнения реакций.

Реакцию кислотного гидролиза используют для испытания на подлинность и в различных способах количественного определения.

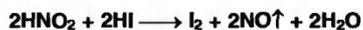
Парацетамол количественно определяют по образующемуся при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа продукту кислотного гидролиза — гидрохлориду *п*-аминофенола, используя нитритометрический метод:



Эквивалентную точку устанавливают потенциометрически или с помощью внешнего индикатора — йодкрахмальной бумаги (ФС), которая синее от выделившегося при добавлении избытка титранта йода:

Часть II. Специальная фармацевтическая химия

249

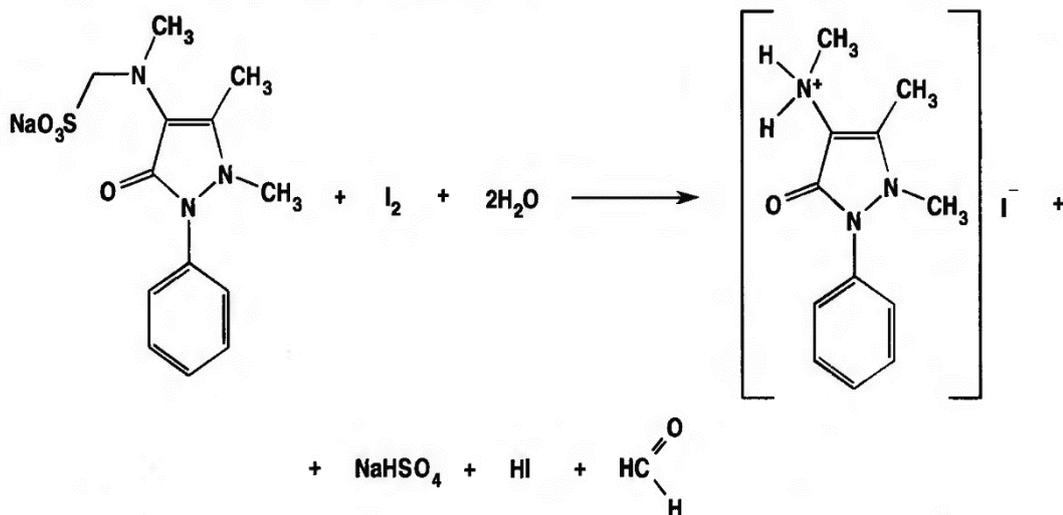


Эквивалентную точку при нитритометрическом определении парацетамола можно также установить со смешанным внутренним индикатором, содержащим 0,1%-ный раствор тропеолина 00 и 0,15%-ный раствор метиленового синего.

Парацетамол, являющийся слабой кислотой ($pK_a = 9,92$), можно количественно определить в неводной среде. Растворителем служит безводный ацетон, титрантом — гидроксид калия в изопропиловом спирте. Эквивалентную точку устанавливают потенциометрическим методом в электрохимической ячейке со стеклянным электродом сравнения и сурьмяным индикаторным электродом.

Задача 18. Укажите особенности количественного определения субстанции метамизола-натрия согласно ГФ XII. Напишите уравнение реакции.

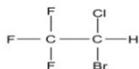
Йодометрическое определение метамизола-натрия выполняют методом прямого титрования йодом в слабокислой водно-спиртовой среде [до окисления серы (IV) в серу (VI)]:



Конечную точку титрования можно установить по избытку титрованного раствора йода (желтое окрашивание).

Задача 19. В соответствии с химическим строением галотана предложите методы идентификации.

Группа- галогенпроизводные углеводороды.

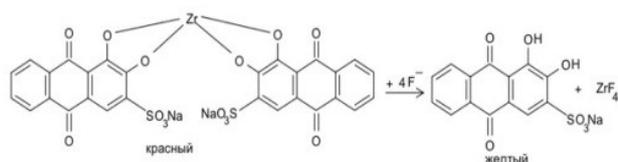


Проба Бельштейна-сине-зеленый цвет (хлор, бром).

Доказательство фтора

1) С цирконий-ализариновым реактивом.

После нагревания с расплавленным металлическим натрием реакционную смесь разводят водой, добавляют раствор кислоты уксусной для нейтрализации щелочи и затем добавляют смесь, состоящую из равных объемов растворов ализаринового красного С и циркония (IV) нитрата в кислоте хлороводородной; красный цвет раствора переходит в желтый:



2) Обесцвечивание раствора железа (III) тиоцианата.

Фториды обесцвечивают красного цвета раствор железа (III) тиоцианата:



3) Образование опалесценции или белого осадка кальция фторида.

Фториды при взаимодействии с растворимыми солями кальция и бария дают белые осадки:



4) Для всех фторсодержащих соединений.

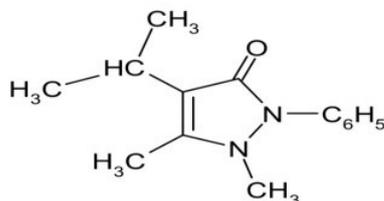
Нагревание фторсодержащих органических соединений в смеси калия хромата и кислоты серной концентрированной приводит к образованию кислоты фтороводородной (плавиковой). Последняя взаимодействует со стеклом, образуя маслянистые капли.

Минерализация хлор- и бромсодержащих соединений

- 1) Нагревание с кристаллическим натрия гидрокарбонатом.
- 2) Нагревание с водным (левомицетин) или спиртовым (хлорэтил) раствором натрия гидроксида.
- 3) Восстановление цинковой пылью в кислой или щелочной среде при нагревании (бромкамфора).
- 4) Сжигание в колбе с кислородом

Задача 20

Обоснуйте возможность проведения количественного определения субстанции пропифеназона методом неводного титрования. какой метод применяют для количественного определения этого препарата в составе ЛФ?



Производные пиразола.

Проявляет выраженные восстановительные свойства. Окисляется даже слабыми окислителями. Например: несколько капель раствора железа хлорида 3-красно-коричневое окрашивание, переходящее в желтое после добавления кислоты хлороводородной.

Метод неводного титрования. Для пропифеназона используют растворитель – диоксан. Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте (индикатор кристаллический фиолетовый).

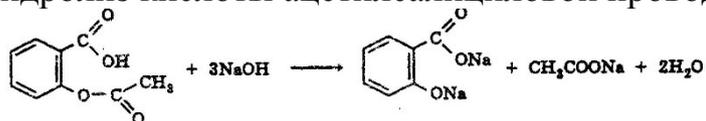
Больше пока нет инфы

Задача 21

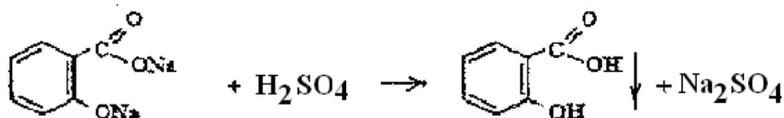
6. В соответствии с химическим строением предложите реакции идентификации ацетилсалициловой кислоты. Как определяют продукты деструкции ацетилсалициловой кислоты по ФС

Реакция щелочного гидролиза с последующим доказательством продуктов гидролиза.

Гидролиз кислоты ацетилсалициловой проводят в присутствии раствора гидроксида натрия.

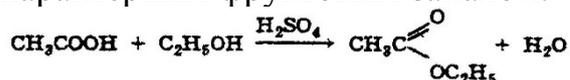


Затем подкисляют разведенной серной кислотой. Образуется белый осадок салициловой кислоты.



К осадку прибавляют 0,1 мл раствора железа(III) хлорида; должно появиться фиолетовое окрашивание.

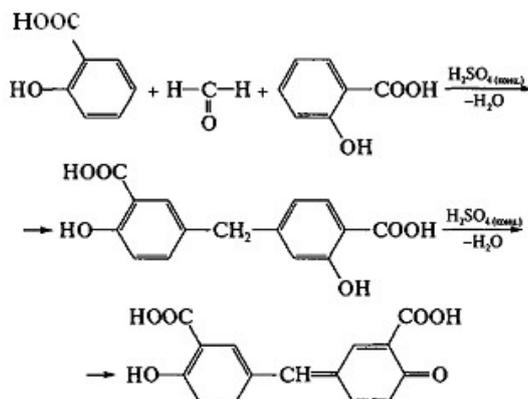
Уксусную кислоту доказывают по реакции этерификации - взаимодействие с этанолом в присутствии кислоты серной концентрированной. Образуется сложный эфир этилацетат с характерным фруктовым запахом.



б). Реакция образования ауринового красителя (конденсация с формальдегидом).

В присутствии H_2SO_4 (конц.) происходит кислотный гидролиз кислоты ацетилсалициловой - образуется салициловая кислота. Салициловая кислота в присутствии формальдегида и концентрированной серной кислоты (с реактивом Марки) образует ауриновый краситель розового цвета.

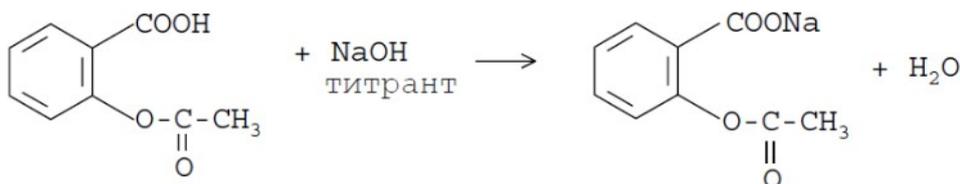
Реактив Марки – раствор формальдегида в H_2SO_4 (конц.).



Продукты деструкции –салициловая кислота ,определение ВЭЖХ или по реакциям выше которые.

Если что количественное определение

Для кислоты ацетилсалициловой ГФ предлагает прямой способ метода нейтрализации. Предотвращая гидролиз, препарат растворяют в спирте, определение проводят при 8 – 10 °С:



Мэ = М.м. Индикатор – фенолфталеин.

Задача 22

1. Какие характеристики используют для испытания на чистоту клонидина гидрохлорида методом ТСХ? Как определить эти характеристики? Назовите специфическую примесь и возможный источник ее появления.

Клонидин –производное имидазола(слабое основание)

Тонкослойная хроматография — [хроматографический](#) метод, основанный на использовании тонкого слоя [адсорбента](#) в качестве неподвижной фазы. Он основан на том, что разделяемые вещества по-разному распределяются между сорбирующим слоем и протекающим через него элюентом, вследствие чего расстояние, на которое эти вещества смещаются по слою за одно и то же время, различается.

Специфическая примесь-исходный продукт синтеза 2,6-дихлоранилин(не более 0,1%) .

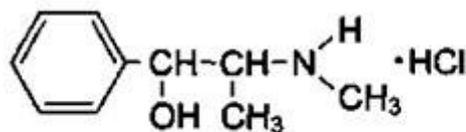
Определяют методом ТСХ. Испытание выполняют на пластинках Силуфол УФ-254 с СОВС(Стандартный образец вещества свидетеля) исходного продукта. Хроматографируют

восходящим методом в системе растворителей метанол-тетрахлорметан (1:1). Пятна проявляют, используя реакцию азосочетания и сравнивают их величину и интенсивность.

Задача 23

В соответствии с химическим строением эфедрина гидрохлорида предложите его количественное определение. Напишите уравнения реакции.

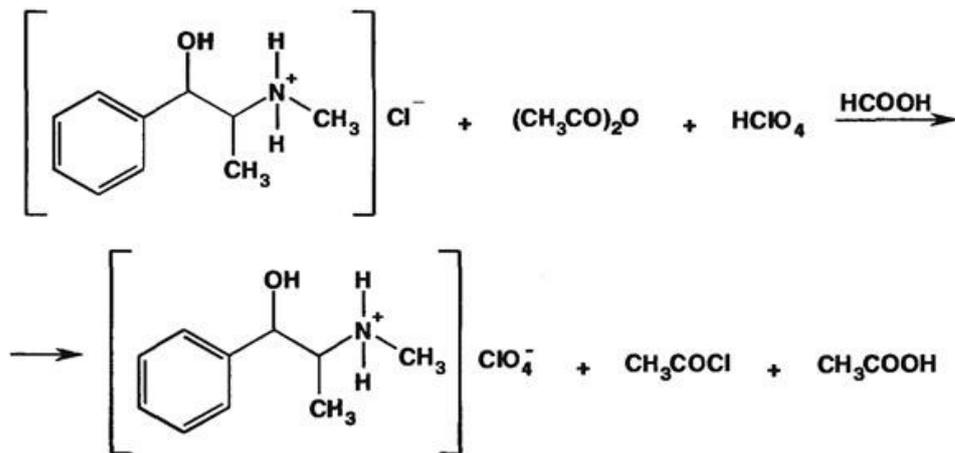
Ответ:



Эфедрина гидрохлорид

По ГФ Х – неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии раствора ацетат ртути (II), индикатор – кристал.фиолетовый, титрант- хлорная кислота.

ФС предлагает модифицированный метод неводного титрования Среда – смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида, индикатор – кристаллический фиолетовый, титруют 0,1 Н раствором HClO₄, но без раствора ацетата ртути. Предложенная смесь растворителей подавляет диссоциацию хлороводородной кислоты и отпадает необходимость в применении ядовитой соли ртути

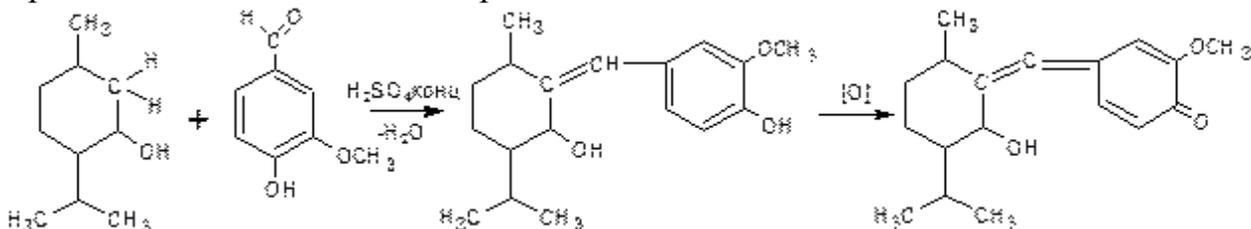


Препарата должно быть не менее 99%

Задача 24

Приведите уравнения реакции идентификации ментола, основанной на взаимодействии с раствором ванилина, укажите аналитический эффект.

Ответ: По ГФ Х- ЛП растворяют в 1 мл концентрированной серной кислоты и прибавляют раствор ванилина 1% в концент.серной кислоте – появляется желтое окрашивание, которое при добавлении 1 мл воды переходит в малиновое



Задача 25

При анализе клозапина на чистоту проводят определение показателя «Остаточные растворители» методом ГЖХ с применением внутреннего стандарта. Дайте пояснение данному определению. Что называется внутренним стандартом?

В последние годы метод ГЖХ стал широко применяться для определения остаточных

органических растворителей в фармацевтических субстанциях, поскольку такие растворители обладают свойством летучести. Примеси органических растворителей попадают в лекарственные вещества на стадиях очистки и кристаллизации фармацевтических субстанций. Содержание органических растворителей необходимо ограничивать, так как многие из них обладают высокой токсичностью, например метанол, ацетон, спирт изопропиловый и другие. Кроме того, органические растворители могут образовывать сольваты с лекарственными веществами и изменять их биодоступность. Поэтому определение остаточных растворителей является обязательным для многих лекарственных веществ.

Метод внутреннего стандарта. Его называют еще методом метки. Он не требует точной дозировки (это его главное достоинство) и основан на сравнении высот пиков или площадей пиков известного вещества-метки и определяемого компонента. В качестве стандарта (метки) стараются подобрать такое вещество, которое бы не реагировало с компонентами смеси, не очень сильно сорбиривалось и появлялось на хроматограмме отдельно от других компонентов. Кроме того, его не должно быть в исследуемой смеси.

Задача 26

6. В соответствии с химическим строением трамадола гидрохлорида предложите методы его идентификации.

Трамадол не содержит пиперидинового цикла, однако по фармакологическому действию относится к анальгетическим веществам и также стимулирует опиоидные рецепторы ЦНС. Его активность примерно в 10 раз ниже чем у морфина. В его структуре находится четвертичный углеродный атом и его расстояние от атома азота такое же как и у морфина. Трамадол содержит два асимметрических углеродных атома, однако выпускается он в виде рацемата.

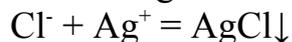
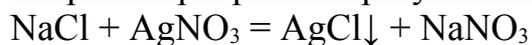
Трамадола гидрохлорид – это белый или почти белый кристаллический порошок, легко растворим в воде и спирте.

ИК-спектр трамадола гидрохлорида должен иметь совпадение полос с полосами поглощения ИК- спектра стандартного образца трамадола гидрохлорида.

УФ-спектр трамадола (водный раствор) должен иметь максимум поглощения при 272-276 нм.

На ТСХ пятно трамадола должно иметь значение R_f такое же как и пятно стандартного образца.

Трамадола гидрохлорид даёт положительную реакцию на хлорид-ионы – действие раствора нитрата серебра → образуется белый творожистый осадок хлорида серебра:



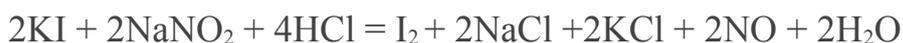
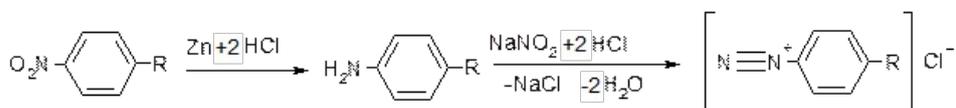
Задача 27

6. Обоснуйте применение нитритометрии для количественного определения субстанции хлорамфеникола. Напишите уравнения реакций.

Метод нитритометрии применяется для количественного определения соединений, содержащих первичную или вторичную ароматическую аминогруппу, для определения гидразидов, а также ароматических нитросоединений после предварительного восстановления нитрогруппы до аминогруппы.

В строении левомецетина есть нитрогруппа, которую восстанавливают до первичной ароматической аминогруппы и титруют.

Предварительно нитрогруппу восстанавливают цинковой пылью в соляной кислоте до первичной ароматической аминогруппы. Затем после охлаждения раствора, продукт диазотируют 0,1М нитритом натрия. Точку эквивалентности определяют с помощью внешнего индикатора – йодкрахмальная бумага;



Задача 28

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца верапамила гидрохлорида.

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр 0,002 % раствора субстанции в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 210 до 340 нм должен, так же, как и спектр аналогичного раствора стандартного образца, иметь максимумы поглощения при 229 и 278 нм, минимум поглощения при 252 нм и плечо при 282 нм. Отношение оптических плотностей A₂₇₈/A₂₂₉ должно составлять от 0,35 до 0,39.

Инфракрасная спектроскопия и ультрафиолетовая – относятся к оптической спектроскопии.

Исследуемые при этом длины волн от 10⁻¹ до 10⁻⁶ см. ИК – спектроскопия основана на излучении колебаний одних атомов (или групп атомов) вещества относительно других атомов. Молекулы органических веществ характеризуется энергетическими уровнями, связанными с вращательным и колебательным движением

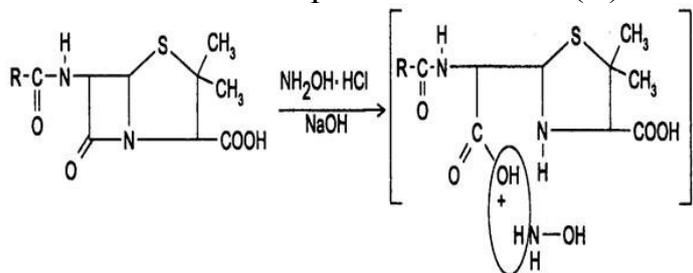
УФ - спектрофотометрические измерения проводят обычно в растворах. В качестве растворителя используется дистиллированная вода, кислоты, щелочи, спирты (метанол, этанол), некоторые другие органические растворители. Растворитель не должен поглощать в той области спектра, что и анализируемое вещество. Характер спектра (структура и положение полос поглощения) может изменяться в различных растворителях, а также при изменениях pH среды.

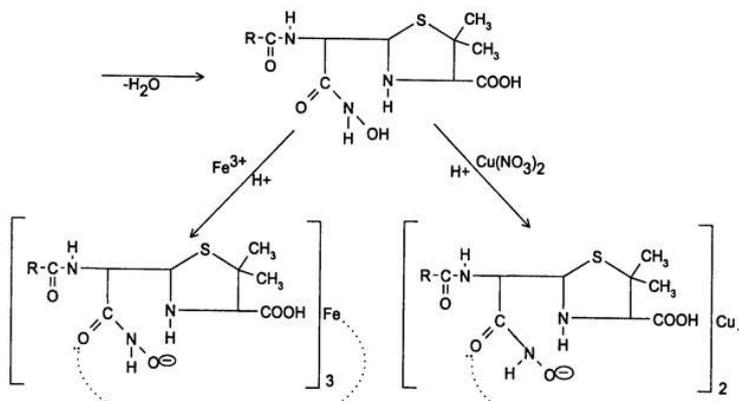
Задача 29

6. На основании химического строения приведите уравнения реакции подлинности субстанции ампициллина. Поясните, чем обусловлены амфотерные свойства данного препарата.

Гидроксамовая реакция. Вначале происходит щелочной гидролиз препарата с образованием пенициллоиновой кислоты, которая реагирует с гидроксилмином, образуя гидроксамовую кислоту.

После подкисления получают гидроксаматы железа (III) красно-фиолетового цвета или зеленый осадок гидроксамата меди (II).





Ампициллин с реактивом Фелинга приобретает фиолетовое окрашивание. Амфотерные свойства ампициллина обусловлены наличием в структуре карбоксильной и амино-группы.

Задача 30

6. В соответствии с химическим строением нитроглицерина предложите методы идентификации препарата. Напишите уравнения реакций.

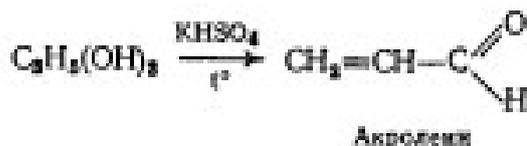
Характерным свойством нитроглицерина является его способность при сотрясении или нагревании взрываться вследствие разложения, проходящего с выделением огромного объема сильно нагретых газов.



При гидролизе нитроглицерина в присутствии щелочи образуются глицерин и соль азотной кислоты.



Если к продуктам реакции добавить гидросульфат калия и нагревать до 180 °С, появляется острый характерный запах акролеина (реакция на глицерин)



Задача 31

6. Какой метод может быть использован для оценки количественного содержания аскорбиновой кислоты в составе лекарственной формы с учетом содержания другого компонента? обоснуйте выбор метода и укажите условия его применения.

Для определения количественного содержания аскорбиновой кислоты применяются традиционные титриметрические методы. Несмотря на неоспоримые достоинства титриметрии, этот метод имеет ряд ограничений, к числу которых следует отнести: невозможность получения достоверного результата в присутствии других компонентов. Для количественной оценки кислоты аскорбиновой в многокомпонентных образцах со сложной матрицей, следует применять только высокоспецифичные или сепарационные методы анализа. Метод КЭ является дополнением и в то же время, альтернативой ВЭЖХ, характеризуется высокой эффективностью, малым расходом недорогих реагентов и простотой эксплуатации, капилляры долговечны и легко регенерируются. Несомненно, как и любой инструментальный метод, метод КЭ предполагает материальные затраты на приобретение оборудования, однако такое оборудование является универсальным. Предложенная методика КЭ может быть использована для контроля качества лекарственного

растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих кислоту аскорбиновую (плоды и сироп шиповника, витаминный сбор №2, листья бархатцев, растворов кислоты аскорбиновой для инъекций и препарата «Аскорутин»).

Для количественного определения кислоты аскорбиновой в инъекционных растворах можно используют более дешевый и доступный спектрофотометрический метод с ФМК.

В большинстве современных лабораторий используют следующие методы количественного определения кислоты аскорбиновой:

- Оптические методы
 1. Спектрофотометрический метод на основании свободной кислоты фосфорномолибденовой.
 2. Высокоспецифичный спектрофотометрический ферментативный метод на основе аскорбатоксидазы
- Хроматографические методы
 1. Метод ВЭЖХ
 2. Капиллярный зональный электрофорез
 3. Мицеллярная электрофотетическая хроматография.

Задача 32

6. Какие реакции могут быть использованы для подтверждения подлинности действующего вещества в составе лп «Валидо»?

1. *ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого образца время удерживания первого из 2 основных пиков должно соответствовать времени удерживания пика ментола, второго пика – времени удерживания пика ментилизовалерата на хроматограмме стандартного раствора (см. раздел «Родственные примеси»).

2. *Качественная реакция.* 1 г субстанции растворяют в 1 мл серной кислоты концентрированной, прибавляют 1 мл раствора ванилина в серной кислоте, перемешивают и прибавляют 1 мл воды; должно появиться малиново-красное окрашивание и характерный запах изовалериановой кислоты.

Задача 33

6. Какие реакции могут быть использованы для подтверждения наличия первичной аминогруппы в молекуле лекарственного вещества гексэдин (гексорал)?

Реакции подлинности

1. Реакция образования азокрасителя. Основана на свойстве веществ с первичной ароматической аминогруппой образовывать с нитритом натрия в кислой среде соли диазония, которые при сочетании с фенолами (в щелочной среде) или ароматическими аминами (в кислой среде) дают азокрасители. Реакция азосочетания проходит преимущественно в пара-положении, а если оно занято - в орто-положении.

2. Реакция окисления. В качестве окислителей используют хлорамин, пероксид водорода, калия бихромат, калия перманганат в кислой среде.

3. Реакция конденсации с ароматическими альдегидами. Продукты реакции первичных аминов с п-диметиламинобензальдегидом или ванилином в среде хлороводородной кислоты окрашены в желто-оранжевый цвет.

Задача 34

Наиболее близким к изобретению по совокупности признаков аналогом (прототипом) является способ получения комплекса фосфолипидов их сырья животного происхождения, включающий измельчение сырья, экстракцию общих липидов смесь хлороформа с метанолом отделение нелипидных примесей промывкой экстракта, перерастворение общих липидов и осаждение фосфолипидов, при этом экстракцию общих липидов проводят из промышленных

отходов головоногих моллюсков, отделение нелипидных примесей проводят путем промывки экстракта 0,09-0,1%-ным водным раствором хлористого натрия, перерастворяют общие липиды в органическом растворителе, а фосфолипиды осаждают ацетоном при соотношении растворителя и ацетона 1:5-1:10 в течение 1-2 час, кроме того, в качестве растворителя на стадии перерастворения общих липидов используют петролейный эфир, диэтиловый эфир, хлороформ или этиловый спирт

Задача 35

Для идентификации веществ используют общегрупповую реакцию на стероидный цикл с кислотой серной концентрированной: метилтестостерон и метиландростендиол образуют желто-оранжевое окрашивание с характерной флуоресценцией, метандростенолон - красное окрашивание.

Задача 36

Для установления подлинности омепразола используют ИК УФ.

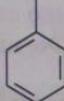
Подлинность омепразола подтверждают с помощью ИК-спектра, снятого после его прессования в виде таблеток с бромидом калия, в области 4000-400 см⁻¹. Спектр должен совпадать со спектром стандартного образца

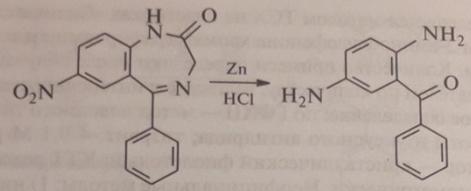
Для подтверждения подлинности препарата используют метод ТСХ в системе растворителей дихлорметан (насыщ. аммиаком) - дихлорметан - изопропиловый спирт (2:2:1). Контролируют величину R_f, которая должна совпадать у испытуемого и стандартного раствора

Задачи 37. Какие реактивы могут быть использованы для подтверждения наличия третичного атома азота в составе молекулы нитразепама? Укажите аналитические эффекты реакции.

Подлинность: ГФХП — 1) снять ИК-спектр препарата и сравнить его с прилагаемым к ФС рисунком; 2) по УФ-спектру 0,0005% раствора нитразепама в смеси 1 М раствора хлороводородной кислоты и метанола (1:9), имеет максимум поглощения при 280 нм, минимум при 240 нм; 3) по результату кислотного гидролиза кипячением в растворе хлороводородной кислоты — появляется первичная ароматическая аминогруппа, которую диазотируют нитритом натрия в кислой среде, при этом образуется диазосоединение, которое сочетают с азосоставляющей для получения азокрасителя (см. Оксазепам). Химические испытания основаны на: 1) гидролизе препаратов группы (образование первичной аминогруппы — см. выше); 2) подтверждении наличия в молекуле третичного азота; 3) наличии нитрогруппы. Другие химические реакции протекают у нитразепама как и у оксазепам.

Насыщенный раствор препарата в метаноле при добавлении раствора гидроксида натрия и нагревания приобретает интенсивно-желтую окраску. Это образование натриевой аци-соли. Другой реакцией на нитрогруппу является ее восстановление цинковой пылью в среде хлороводородной кислоты. Происходит одновременно два процесса — гидролиз и восстановление нитрогруппы; результатом этого является образование 2,5-диаминобензофенона:

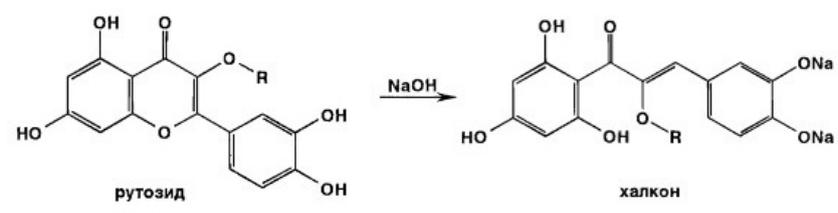




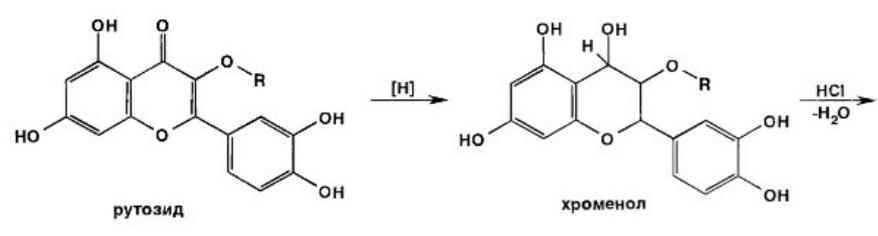
Обе группы диазотируются нитритом натрия в кислой среде, а при сочетании с азосоставляющей образуется бис-азосоединение, имеющее темно-красное окрашивание. Если кипятить нитразепам с нингидрином в среде этилового спирта, появляется желто-коричневое окрашивание.

Задачи 38. . С помощью каких реакций можно подтвердить подлинность субстанции рутозида, входящего в состав препарата «Компливит»? Какие особенности структуры и химических свойств рутозида используются при этом?

Для испытания подлинности рутозида и кверцетина используют цветную реакцию с раствором гидроксида натрия (желто-оранжевое окрашивание). Окраска обусловлена превращением флавоноида в халкон с раскрытием пиранового цикла:



Цветная реакция происходит при действии на рутозид и кверцетин порошком магния и концентрированной хлороводородной кислотой в спиртовой среде (красное окрашивание). Это испытание известно под названием *цианиковой реакции*. Она основана на образовании окрашенных пирилиевых солей при восстановлении водородом флавоноидов, в том числе рутозида:

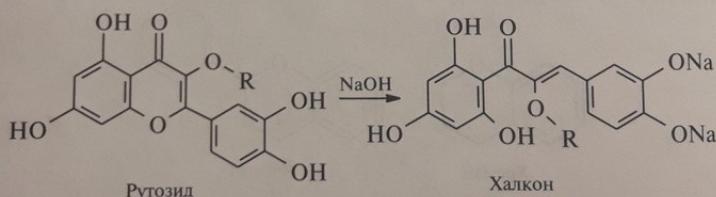


Рутозид образует комплексные соединения с солями других тяжелых металлов, например с солями свинца (выпадает оранжевый осадок). Присутствие в его молекуле фенольного гидроксила обуславливает положительную реакцию с раствором формальдегида в серной кислоте (красно-оранжевое окрашивание) и реакцию образования азосоединения с солью диазония (красно-бурая окраска). Кверцетин образует азосоединение красно-оранжевого цвета. Окрашенные продукты получаются при взаимодействии рутозида и кверцетина с нитритом натрия в присутствии серной кислоты.

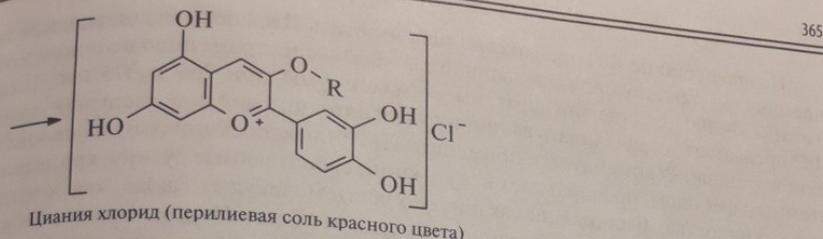
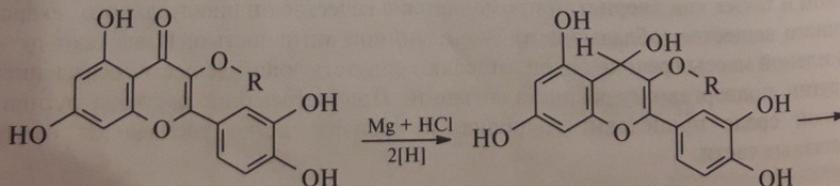
Подлинность рутозида подтверждают также путем кислотного гидролиза, который происходит в результате кипячения (с обратным холодильником) в присутствии серной кислоты. Образующийся кверцетин, перекристаллизованный из этанола, имеет температуру плавления 308°C. Эту методику используют для гравиметрического определения рутозида.

Наличие глюкозы в молекуле рутозида обнаруживают после гидролиза в кислой среде с помощью реактива Фелинга.

Подлинность: по ГФХ — 1) 1 г препарата кипятят со 100 мл 0,5% раствора хлороводородной кислоты и фильтруют; к 5 мл фильтрата добавляют 0,3 мл раствора гидроксида натрия и 3 мл реактива Фелинга; при кипячении смеси образуется красный осадок. Этой реакцией подтверждают наличие (после гидролиза) в составе препарата глюкозы; 2) препарат растворяют в 1 N растворе гидроксида натрия; появляется желто-оранжевое окрашивание. При этом происходит раскрытие пиранового цикла:



3) небольшое количество препарата растворяют в горячем 95% спирте, добавляют несколько капель концентрированной хлороводородной кислоты и 0,05 г порошка магния; постепенно раствор окрашивается в красный цвет. Происходит восстановление флавоноида (цианиновая реакция):



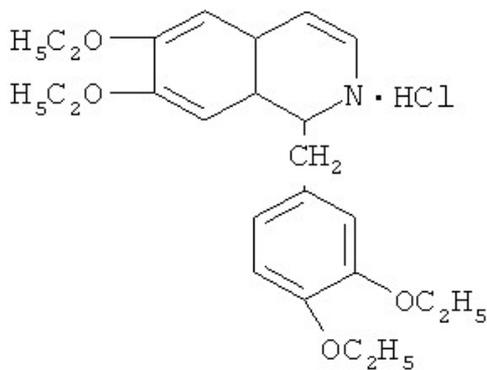
4) по УФ-спектру в абсолютном спирте; препарат имеет максимумы при 259 нм и 362,5 нм.

По ФС предложено использовать ИК-спектрометрию. Для этого препараты прессуют в таблетку бромида калия. Также ФС предлагает устанавливать величину удельного показателя поглощения препарата в этаноле, при 362,5 нм он находится в пределе от 300 до 330. Возможно применение ПМР-спектропии. Наличие фенольных гидроксильных групп подтверждают реакцией с хлоридом железа (III) — размолибдата аммония образует комплекс ярко желтого цвета. Препарат взаимодействует с другими солями тяжелых металлов с образованием окрашенных соединений или комплексы выпадают в осадок. О других реакциях см. препарат Кверцетин.

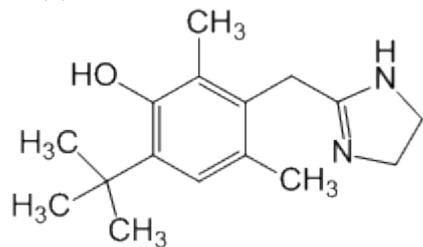
Задача 39. Обоснуйте возможность кол.опр. ЛВ дротаверина гидрохлорида методом алкалиметрии, укажите условия титрования, способ фиксации КТТ.

Дротаверин проявляет более выраженные основные свойства, чем папаверин, поэтому для выделения основания из раствора препарата следует добавить раствор щелочи.

Алкалиметрия в спиртоводной среде (или вместо спирта можно взять хлороформ) NaOH 0,1 М. Индикатор ФФ.



Задача 40. ОКСИМЕТАЗОЛИН



0,200 г испытуемого образца растворяют в смеси из 20 мл кислоты уксусной безводной и 20 мл ангидрида уксусного и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически. 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 29,68 мг $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$.

Задача 41. Фентанил относится к синтетическим производным пиперидина и циклогексана.

ТСХ занимает одно из ведущих мест в качественном анализе объектов. достоинства и особенности:

- это единственный хроматографический метод, позволяющий проводить полный анализ неизвестной смеси, поскольку исследователь имеет возможность проверить, не остались ли на старте неэлюированные компоненты;
 - по производительности превосходит газовую и высокоэффективную жидкостную хроматографию, по крайней мере, на порядок; использует более простое и дешевое оборудование;
 - обладает высокой селективностью, которую легко варьировать, подбирая состав подвижной фазы; в отличие от ВЭЖХ нет ограничений в выборе растворителей;
 - дает возможность одновременного разделения нескольких образцов; использования однократного или многократного элюирования (при различных условиях), а также одновременного разделения компонентов одного и того же образца с помощью различных элюентов;
 - возможна оптимизация разрешающей способности хроматографической системы при разделении сложной смеси только для интересующих компонентов, что позволяет экономить время;
 - возможно детектирование соединений с высокой чувствительностью и селективностью, которые легко варьировать подбором проявляющего реагента; полученные результаты разделения легко оценить визуально;
 - можно сохранять хроматограммы для последующего детектирования и осуществлять спектральную идентификацию хроматографических зон после разделения в любом диапазоне длин волн, включая ИК. У планарной хр
- Наиболее широко применяемым для испытаний на чистоту является хроматография в тонком слое (ТСХ).

Пластинки с тонким слоем сорбента выпускаются промышленным способом: импортные типа «Мерк», «Силуфол» или отечественные "Сорбфил", «Олафол» и др. Выпускаются пластинки, содержащие в слое сорбента добавки неорганических люминофоров и позволяющие идентифицировать вещества в УФ-свете - Силуфол УФ 254 и Силуфол УФ 366 (числа показывают длину волны УФ-света в нм, которым следует облучать пластинку после хроматографирования исследуемых веществ). Размеры пластин различны 5x15; 10x10; 15x15; 20x20см; толщина слоя сорбента, как правило, равна 0,10-0,20 мм.

В основе разделения веществ в ТСХ преимущественно лежат процессы распределения и адсорбции. Распределительная хроматография основана на непрерывном перераспределении хроматографируемых веществ между двумя фазами, одна из которых неподвижна.

Подвижная фаза может быть представлена одним или смесью нескольких растворителей. При выборе подвижной фазы исходят из полярности компонентов смеси и полярности растворителей. Обычно для веществ полярного характера рекомендуется подвижная фаза, содержащая смесь полярных растворителей, для неполярных веществ - обратная зависимость. Подвижная фаза не должна обладать слишком большой элюирующей способностью, т.к. в этом случае вещество будет двигаться вместе с фронтом подвижной фазы, но, с другой стороны, слишком слабый элюент задерживает движение вещества.

Анализ методом ТСХ включает следующие стадии:

- Подготовка пластинок с тонким слоем сорбента
- Подготовка подвижной фазы
- Подготовка камеры для хроматографирования
- Подготовка растворов анализируемого образца и "свидетелей"
- Нанесение проб подготовленных растворов на пластинку
- Процесс хроматографирования
- Обнаружение зон компонентов смеси на хроматограмме
- Анализ хроматограмм, заключение.

В качестве свидетелей используют: Государственные стандартные образцы (ГСО) и рабочие стандартные образцы (РСО).

ГСО выпускаются промышленностью в соответствии с требованиями фармакопейных статей, разработанных на эти вещества -стандарты. Они представляют собой эталонные образцы лекарственных веществ, максимально очищенных от примесей, с содержанием действующего вещества 100 %.

Если ГСО отсутствует, то применяют РСО, в качестве которого используют серийные лекарственные вещества, соответствующие требованиям фармакопейных статей.

Нанесение проб подготовленных растворов на пластинку проводятся с помощью микрошприца, калиброванных микропипеток или капилляров. Объем наносимого раствора как правило 1-10 микролитров с содержанием вещества до 100-200мкг.

Обнаружение веществ компонентов смеси на хроматограмме проводится следующими способами:

1. По собственной окраске, если вещество окрашено;
2. По флуоресценции веществ при облучения пластин УФ-светом.

На основе химических свойств:

3. По окраске пятен, получаемых в результате реакций, проходящих при обработке парами или опрыскивания хроматограмм какими-либо реагентами, образующими окрашенные соединения с исследуемыми веществами.

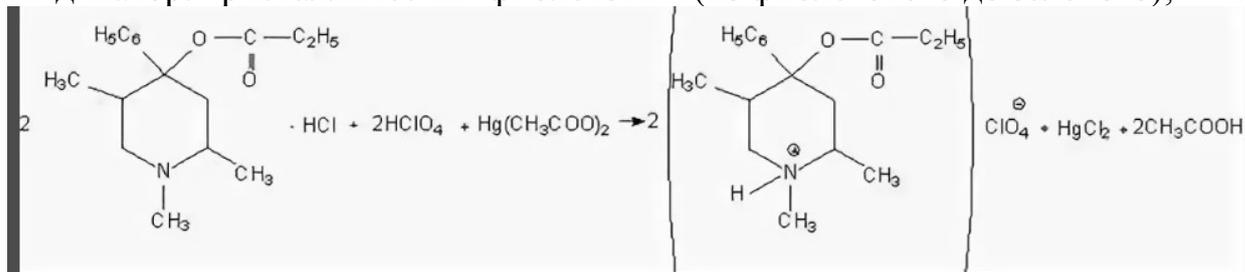
Задача 42. ТРИМЕПЕРИДИН За счет основных свойств атомов азота возможно кислотнo-основное титрование в среде неводного растворителя.

Для подавления диссоциации хлорид-ионов (в случае титрования солей хлористоводородной кислоты) добавляют раствор ацетата ртути (II) или в качестве растворителя используют смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида.

Растворитель: ледяная уксусная кислота;

Титрант: титрованный раствор хлорной кислоты (HClO₄);

Индикатор: кристаллический фиолетовый (из фиолетового до зеленого);

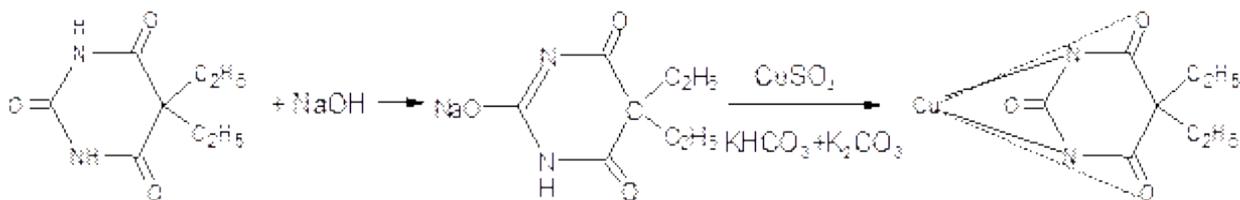


Задача 43. ФЕНОБАРБИТАЛ Производные барбитуровой кислоты образуют нерастворимые соли с ионами серебра, ртути (II), меди (II), кобальта (II). Эта реакция происходит только с ионизированной формой, поэтому кислотную форму барбитурата предварительно необходимо перевести в ионную. Однако при этом нельзя допускать избытка щелочи, так как он при последующем выполнении реакции приведет к образованию гидроксидов металлов. Поэтому более целесообразно выполнять эту реакцию в смеси растворов гидрокарбоната и карбоната натрия.

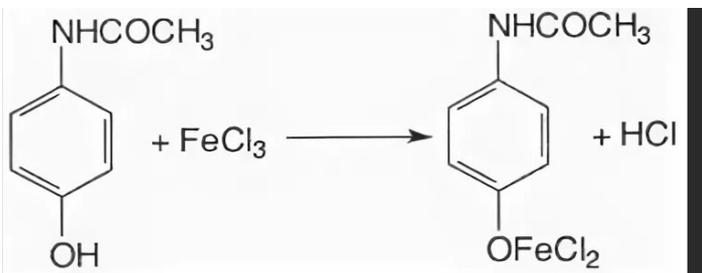
Различная окраска медных солей позволяет дифференцировать барбитураты.

Название ЛВ	Эффект реакции
барбитал барбитал-натрий	синее окрашивание, затем осадок красно-сиреневого цвета
фенобарбитал	осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии.
бензонал	серо-голубой осадок
гексенал	голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок

При выполнении реакции кислотные формы предварительно растворяют в растворе щелочи (не должно быть избытка), а затем прибавляют раствор соответствующего реактива; солевые формы растворяют в воде.

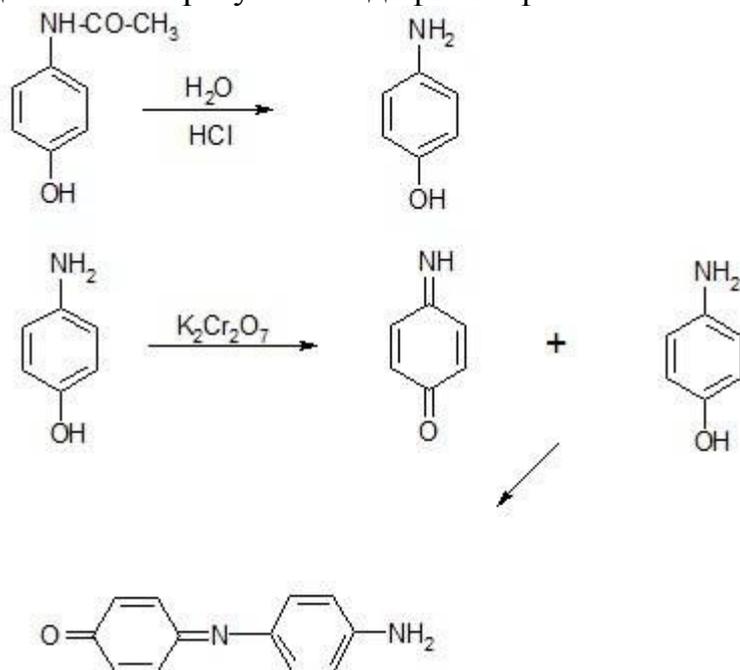


Задача 44. ПАРАЦЕТАМОЛ ФС: 3. Качественная реакция. 0,1 г субстанции встряхивают с 10 мл воды и прибавляют 0,5 мл 3 % раствора железа(III) хлорида; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.



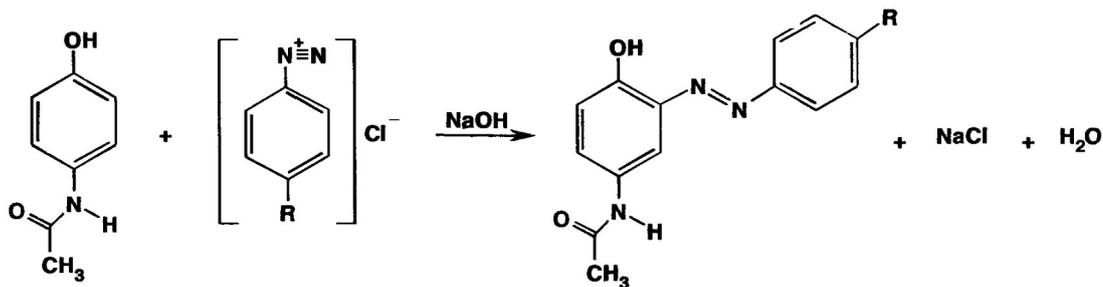
Качественные реакции.

1. Парацетамол образует с раствором дихромата натрия в соляной кислоте окрашенное соединение. Образуется индофенол фиолетового цвета.

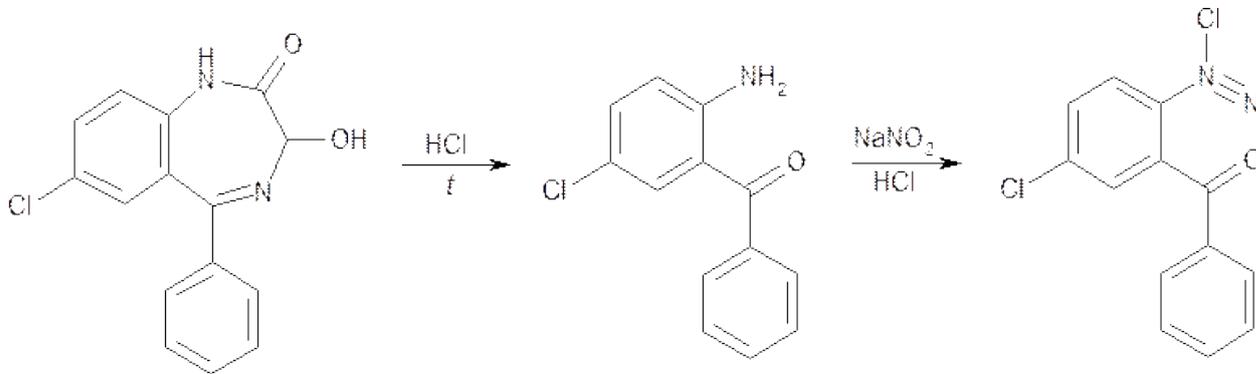


индофенол – неизменяющееся фиолетовое окрашивание.

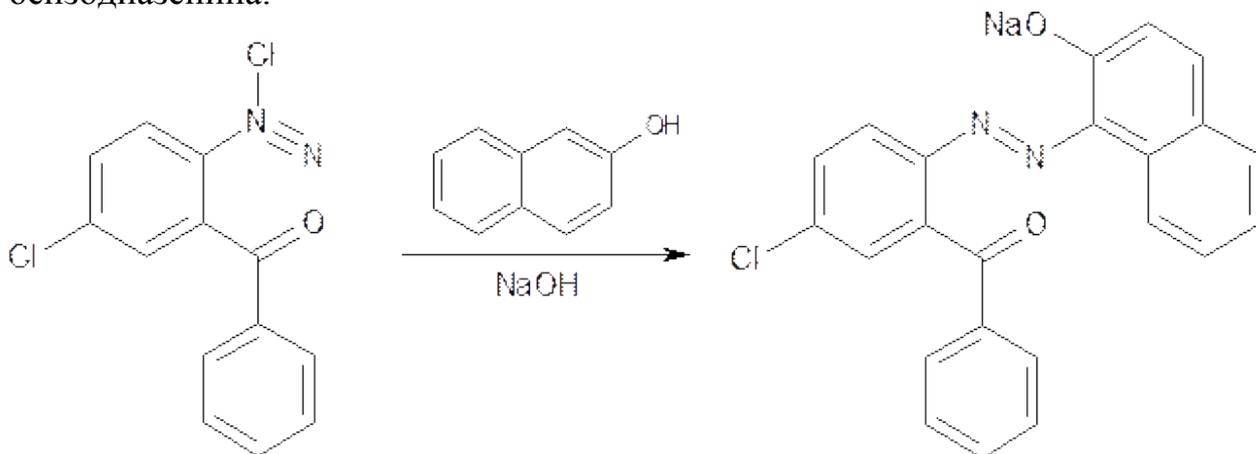
Наличием в молекуле парацетамола фенольного гидроксила обусловлена реакция образования азокрасителя. Препарат растворяют в щелочи и добавляют 1-2 капли свежеприготовленной соли диазония. Появляется красное окрашивание.



Задача 45. ОКСАЗЕПАМ. Реакция диазотирования и азосочетания первичной ароматической аминогруппы, образующейся после предварительного гидролиза при кипячении в растворе хлороводородной кислоты. При этом в результате кислотного гидролиза образуется 2-амино-5-хлорбензофенон, который затем диазотируют:



Реакция диазотирования лежит в основе нитритометрического определения производных бензодиазепина.



Задача 46. ОКСАЗЕПАМ Количественное определение по **ФС**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл уксусной кислоты безводной и 90 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты.

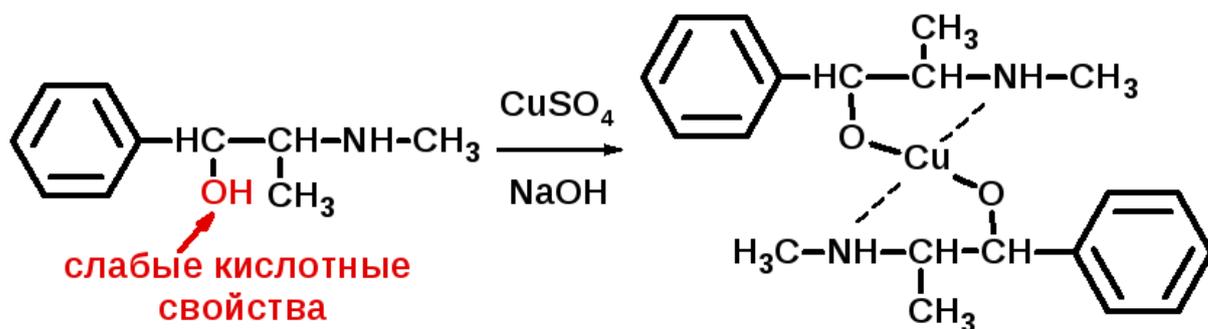
Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 28,67 мг оксазепам $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$.

Также можно спектрофотометрическим методом по собственному поглощению раствора в указанных максимумах поглощения, а также фотоколориметрическим методом с использованием реакций азосочетания и других цветных.

Задача 47. ЭФЕДРИН Являясь α -аминоспиртом, эфедрина гидрохлорид обладает слабо выраженными кислотными свойствами, обусловленными подвижностью атома водорода спиртового гидроксила. Соседство спиртового гидроксила с аминогруппой позволяет проводить реакцию комплексообразования с **сульфатом меди в щелочной среде**. Согласно **ФС** образуется синее окрашивание за счёт вторичного спиртового гидроксила и вторичной алифатической аминогруппы.

Образовавшийся комплекс способен переходить в эфирный слой, который приобретает красно-фиолетовую окраску. Водный слой остается синим (ионы меди). **Способность комплексной соли эфедрина с ионами меди растворяться в эфире делает эту реакцию специфичной и позволяет отличить от близких по структуре мезатона, адреналина и норадреналина.**

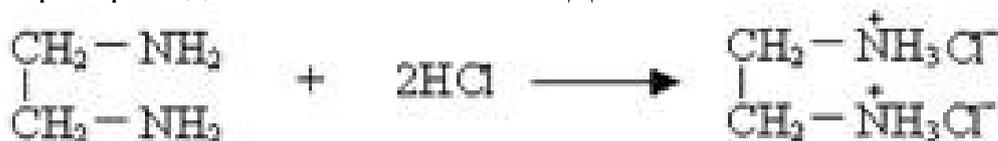


Дэфедрин в этой же реакции дает сине-фиолетовое окрашивание, при + эфира смесь расслаивается и эфирный слой приобретает едва заметное розовое окрашивание, а водный слой становится синим.

Задача 48. АМИНОФИЛЛИН. Этилендиамин. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до появления зеленого окрашивания (индикатор - 0,1 % раствор бромкрезолового зеленого (синего), либо метиловый оранжевый)

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 3,005 мг этилендиамина $C_2H_8N_2$.

В препарате должно быть 14-18 % ЭДА.



Задача 49. АМИТРИПТИЛИН. Определение примесей проводят методом ВЭЖХ.

Буферный раствор. 1,42 г динатрия гидрофосфата безводного растворяют в воде, доводят рН 10 % разведённой фосфорной кислотой до 7,7, переносят раствор в мерную колбу на 1 л и доводят объём водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Буферный раствор – метанол 3:7.

Испытуемый раствор. Около 20 мг (точная навеска) субстанции в колбу на 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца амитриптилина гидрохлорида. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца амитриптилина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца дибензосуберона. Около 2 мг (точная навеска) стандартного образца дибензосуберона помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор смеси стандартных образцов. Около 4 мг (точная навеска) стандартного образца амитриптилина гидрохлорида, около 6 мг каждого стандартного образца примесей помещают в мерную колбу на 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор сравнения. 0,5 мл раствора стандартного образца дибензосуберона и 0,5 мл раствора смеси стандартных образцов помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Колонка	25,0 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм;
Температура колонки	45 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 215 нм;
Объём пробы	20 мкл;

Время хроматографирования 1,5-кратное от времени удерживания основного пика.

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца амитриптилина гидрохлорида и раствор сравнения.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора сравнения.

Относительные времена удерживания соединений. Амитриптин – 1, дибензосуберон – около 0,35, циклобензаприн – около 0,76.

Содержание каждой идентифицированной примеси в субстанции в процентах (X_i в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле.

Допустимое содержание примесей.

- Дибензосуберон – не более 0,05%;

- циклобензаприн – не более 0,2 %;

Задача 50. ГИДРОКОРТИЗОН. Количественное определение.

1. ВЭЖХ.

2. УФ спектрофотометрия. Поскольку большинство кортикостероидов имеют различные максимумы их можно количественно определять с помощью УФ спектрофотометрии. Правда только индивидуально, а не в смеси. (Растворитель – этанол, 241 – максимум поглощения, 395- удельный показатель поглощения).

3. Фотоэлектродрометрические методы различных производных с фенилгидразином, изониазидом и т.д.

ГФ 12: Определение проводят методом УФ-спектрофотометрии.

Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл спирта 96 % при нагревании на водяной бане, охлаждают, доводят объем раствора спиртом 96 % до 100,0 мл и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора доводят спиртом 96 % до 50,0 мл и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 241 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

Содержание гидрокортизона ацетата $C_{23}H_{32}O_6$ в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \times 500\,000\,000}{a \times (100 - W)},$$

где A - оптическая плотность при 241 нм;

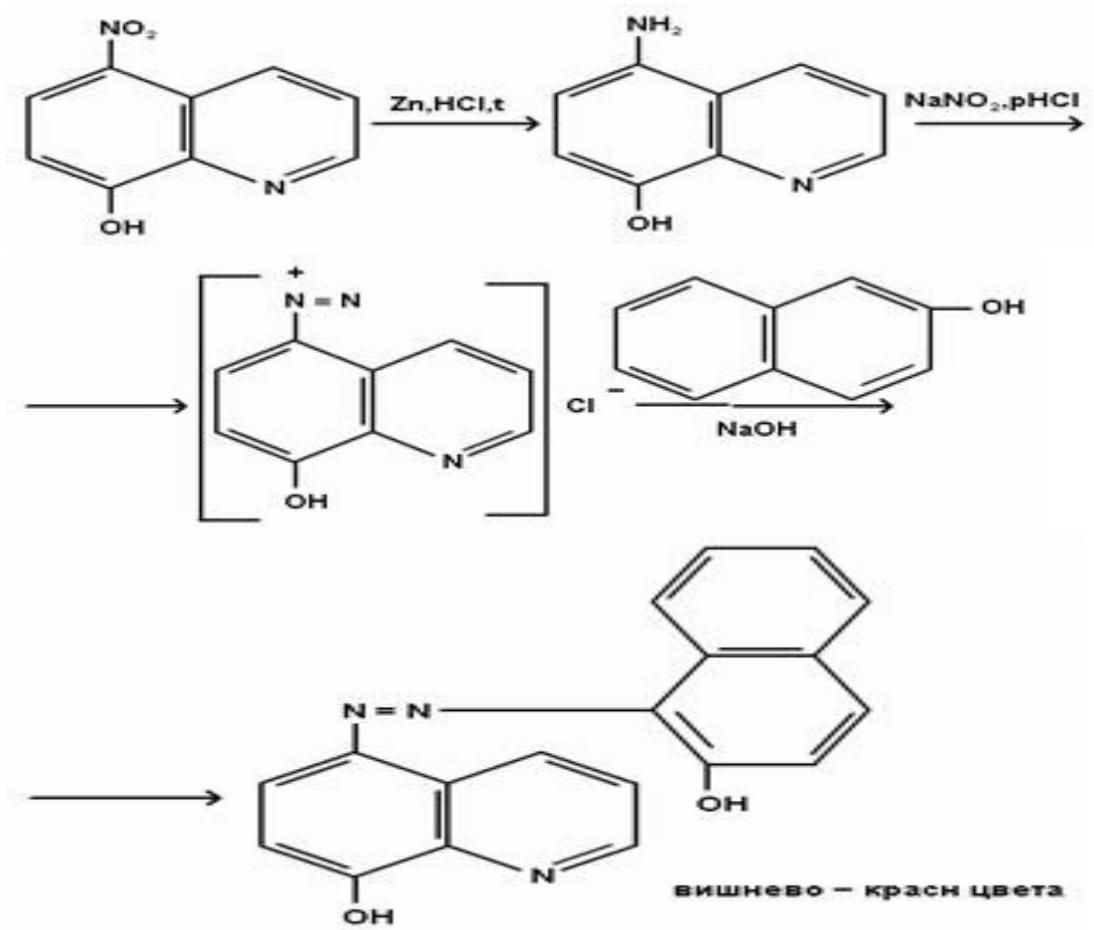
a - навеска субстанции, мг;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения гидрокортизона ацетата при 241 нм, равный 395;

W - потеря в массе при высушивании, %.

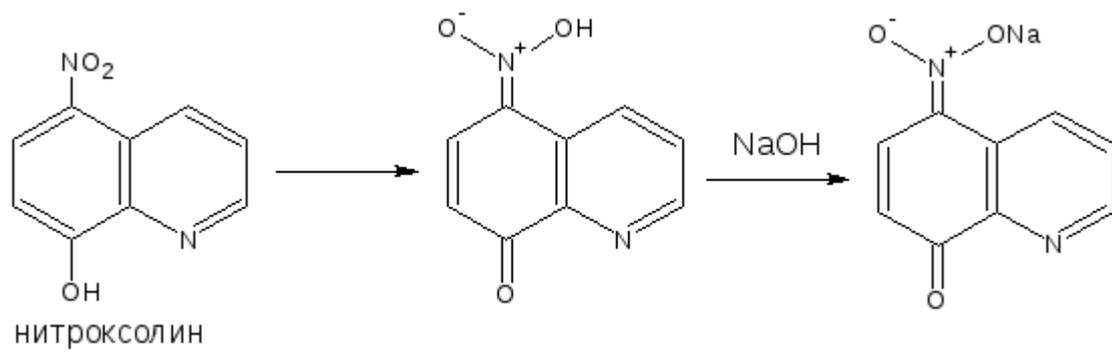
Задача 51. Нитроксолин – на ароматическую NO_2 группу, образование азокрасителя

1)



2) с ДФА в конц. H_2SO_4 - синее окрашивание

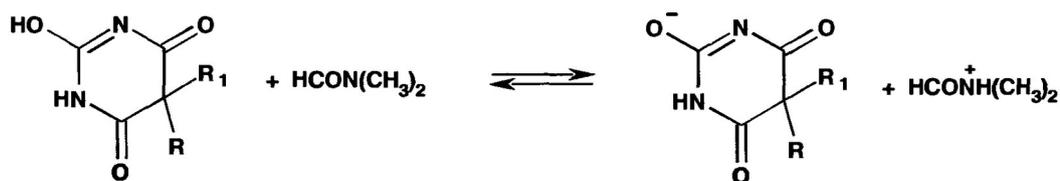
3) **Образование аци-солей** Ароматические нитросоединения, *содержащие в о- и п-положениях группу с подвижным атомом водорода*, под действием щелочей окрашиваются в желтый или оранжевый цвет вследствие образования *солей аци-формы*.



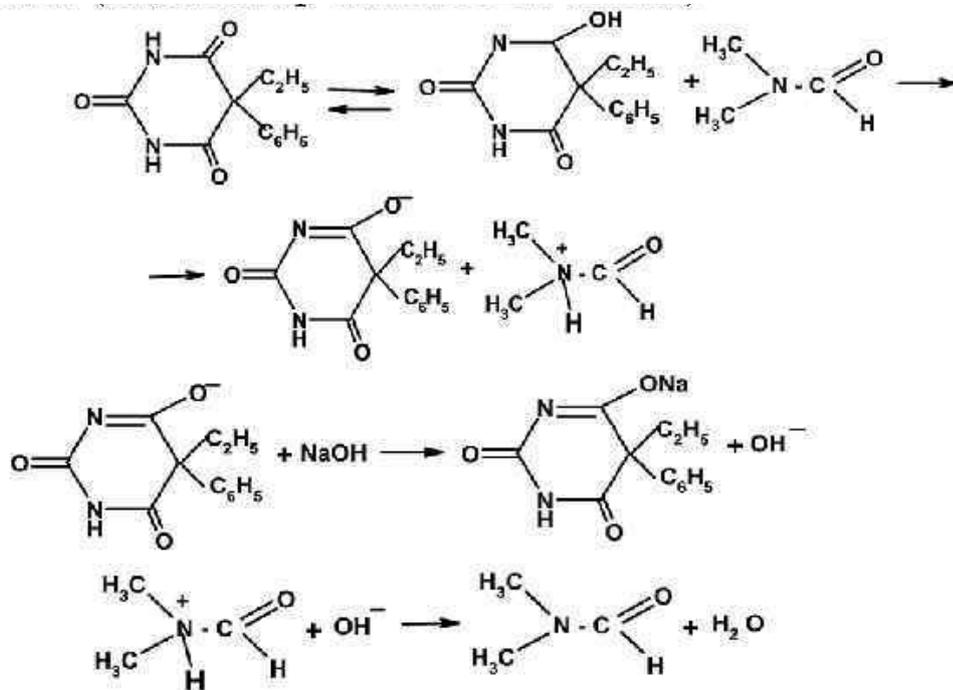
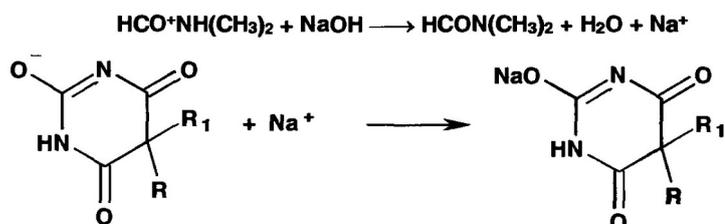
красно-оранжевое окрашивание

Задача 52. ФЕНОБАРБИТАЛ

Барбитураты количественно определяют методом нейтрализации в среде неводных растворителей. Навески растворяют в нейтрализованном диметилформамиде или смеси диметилформамида и бензола (барбитал). Диметилформамид используют в качестве растворителя при титровании более сильных кислот (pK_a 7,3-7,8), например барбитала, фенобарбитала. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (в смеси метанола и бензола), используя индикатор тимоловый синий. Диметилформамид, являясь основным растворителем, присоединяет протон, усиливая при этом кислотные свойства барбитуратов:



При последующем титровании гидроксидом натрия выделяются диметилформамид, вода и ион натрия. Последний с анионом барбитурата образует натриевую соль:

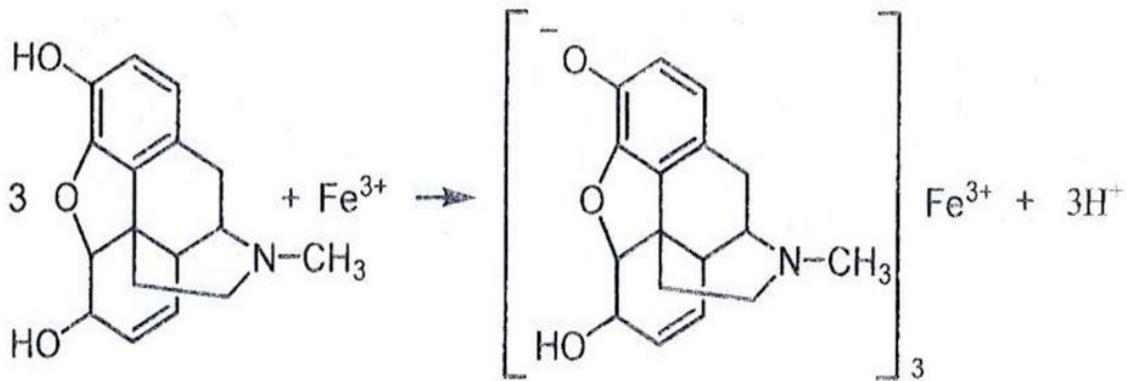


20

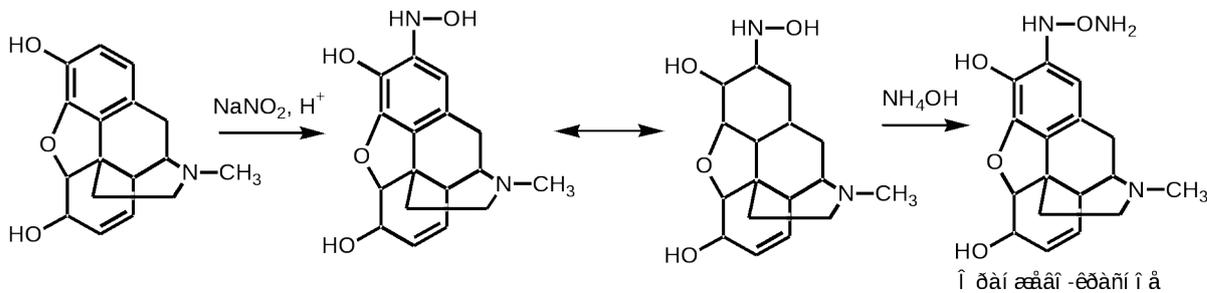
Задача 53. МОРФИН ОТ КОДЕИНА. Реакция с хлоридом железа (3). В

фарфоровую чашку вносят несколько капель хлороформной вытяжки, которую при комнатной температуре выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1—2 капли свежеприготовленного 2 %-го раствора хлорида железа (III). При наличии морфина появляется синяя окраска. НА ФЕНОЛЬНЫЙ ГИДРОКСИЛ (У КОДЕИНА

ТАМ МЕТОКСИ ГРУППА)

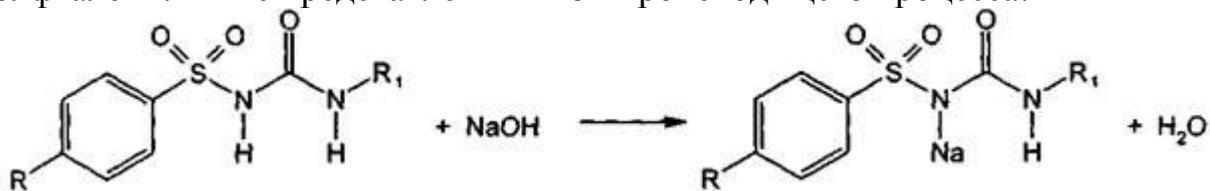


Задача 54. МОРФИН В КОДЕИНЕ ФС: Морфин. 0,1 г препарата растворяют в 5 мл 1% раствора соляной кислоты, прибавляют 2 мл 1% раствора нитрита натрия и через 15 минут - 2 мл раствора аммиака. Появившееся окрашивание не должно быть интенсивнее окраски 5 мл 0,0023% раствора безводного морфина гидрохлорида в 1 % растворе соляной кислоты, к которому прибавлены те же реактивы. Реакция Либермана:

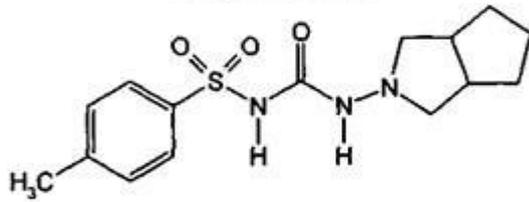


Задача 55. С СУДАНОМ 3- ОРАНЖЕВО_КРАСНОЕ ОКРАШИВАНИЕ

Задача 56. Количественное определение гликлазида и глибенкламида выполняют методом кислотно-основного титрования, используя кислотные свойства растворов, обусловленные наличием сульфамидной группы. В качестве растворителя применяют диметилформамид, титрантом служит раствор гидроксида натрия (калия), индикатором — тимолфталеин. Ниже представлен химизм происходящего процесса:

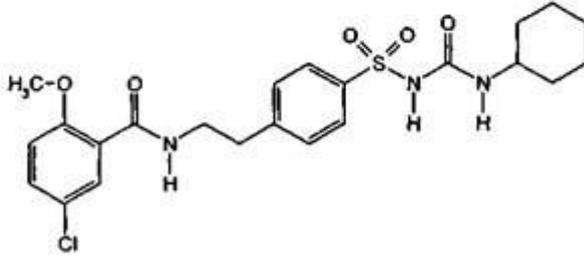


Gliclazide — гликла-
зид (Предиап)



1-(3-азабицикло[3,3,0]-октил-3)-(п-толилсульфонил)мочевина

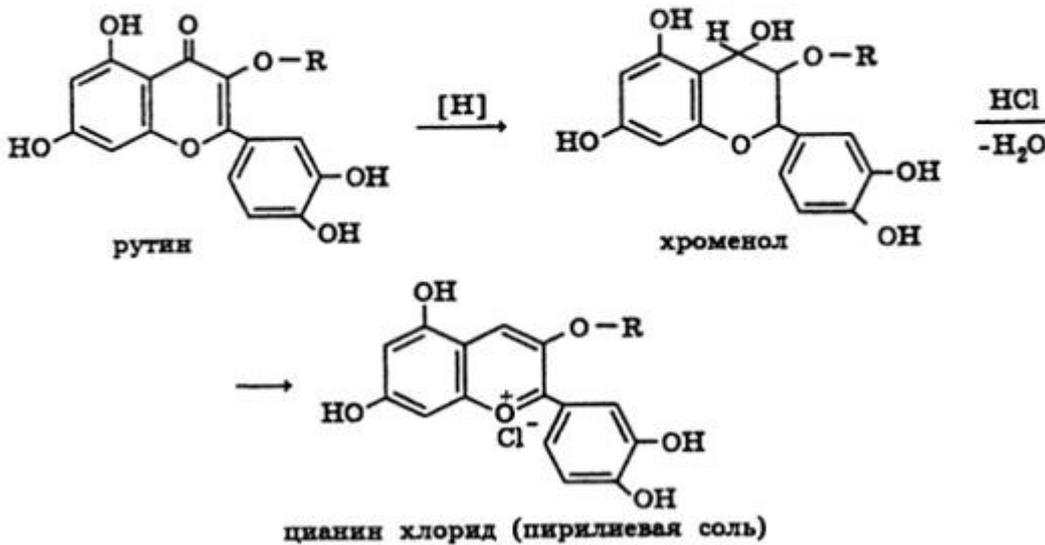
Glibenclamide — гли-
бенкламид (Мани-
нил)



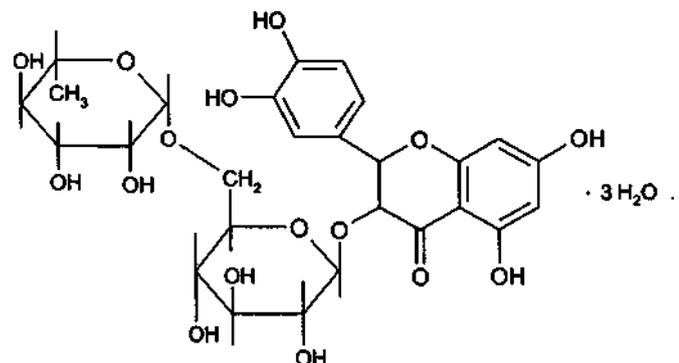
Задача 57. РУТИН Образование пирилевых солей (цианидиновая проба)

Специфической реакцией подлинности на аглюкон рутозида кверцетин является цианидиновая проба. Она основана на образовании окрашенных пирилевых солей при восстановлении водородом флаво-ноидного фрагмента. Для этого на спиртовой раствор рутозида действуют кислотой хлороводородной концентрированной и порошком магния. Появляется **красное окрашивание**, присущее *цианин-хлориду*, — соли бензопирилия:

Цветная реакция происходит при действии на рутин порошком магния и концентрированной соляной кислотой в спиртовой среде (красное окрашивание). Это испытание известно под названием *цианиновой реакции*. Она основана на образовании окрашенных пирилевых солей при восстановлении водородом флавоноидов, в том числе рутина:



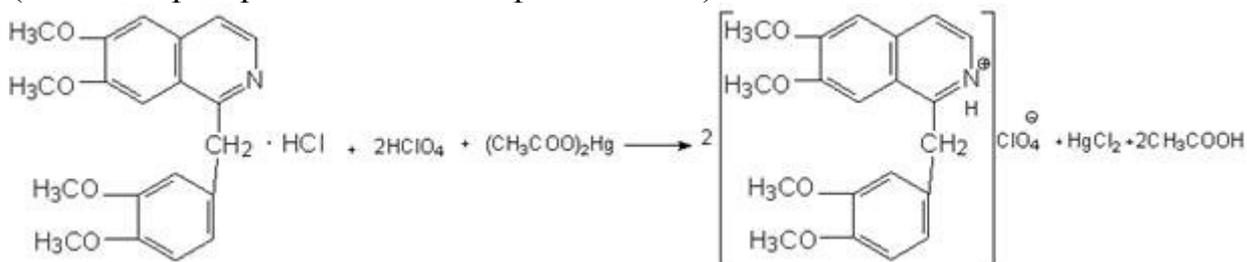
(красного цвета)



РАДИКАЛ — это УГЛЕВОДНАЯ ЧАСТЬ

Задача 58. Папаверина гидрохлорид количественно определяют методом неводного титрования в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (индикатор – кристаллический фиолетовый), а также методом нейтрализации в спиртовой среде (индикатор – фенолфталеин до розового окрашивания) и аргентометрическим методом по хлорид-иону (метод Фаянса, индикатор - бромфеноловый синий до **сиреневого осадка**).

ПО ГФ: Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл безводной уксусной кислоты при слабом нагревании на водяной бане. После охлаждения добавляют 5 мл раствора ацетата окисной ртути и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты до зеленого окрашивания (индикатор - кристаллический фиолетовый).



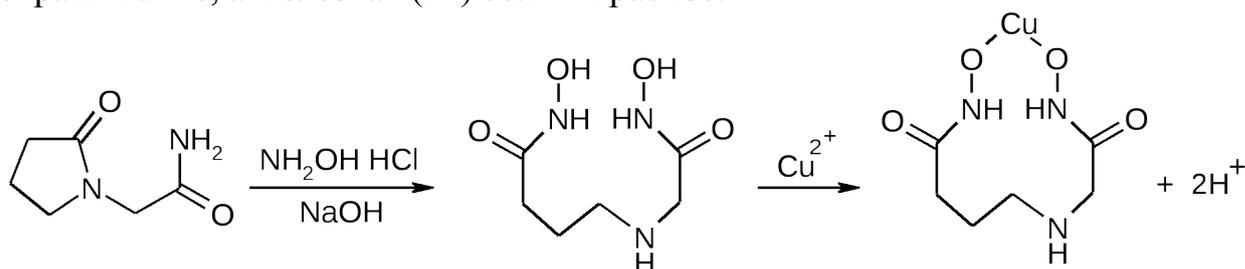
Задача 59. НАТРИЙ ГИДРОКАРБОНАТ

Натрия гидрокарбонат количественно определяют ацидиметрически; титрант – 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, индикатор – метиловый оранжевый. Определение натрия гидрокарбоната проводят прямым методом:

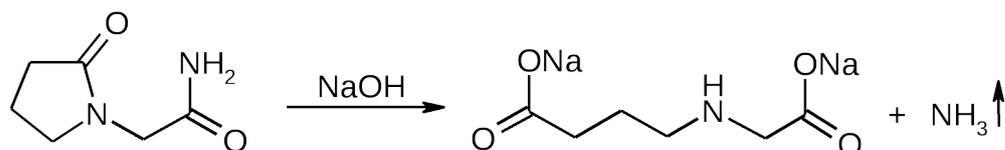


Задача 60. ПИРАЦЕТАМ *Гидроксамовая реакция.*

Являясь лактамом и имея в своей структуре амидную группировку, пирарцетам взаимодействует с солянокислым гидроксиламином в щелочной среде с образованием дигидроксамовой кислоты. Медная (II) соль гидроксамовой кислоты имеет зелёное окрашивание, а железная (III) соль – красное:



Так как в структуре пирарцетама имеется амидная группа, следовательно, при действии концентрированной щёлочи она гидролизуется с выделением аммиака:



Выделяющийся аммиак можно обнаружить по резкому запаху или по посинению мокрой красной лакмусовой бумаге, поднесённой к пробирке с реакционной смесью.

