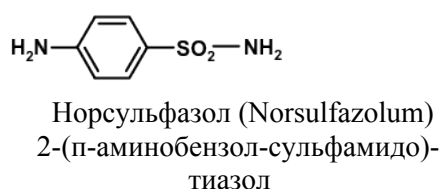
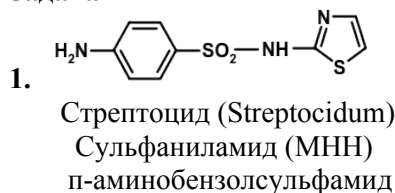
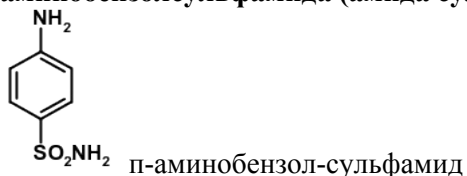


Задача 1



Сульфаниламидные препараты по химическому строению относятся к производным п-аминобензолсульфамида (амида сульфаниловой кислоты):



2. **Стрептоцид** - белый кристаллический порошок без запаха, м.р. растворим в воде. Норсульфазол - белый кристаллический порошок без запаха.

Норсульфазол хранят в хорошо закупоренной таре (стеклянных банках с притертыми пробками). При нарушении герметичности упаковки порошок может отсыреть.

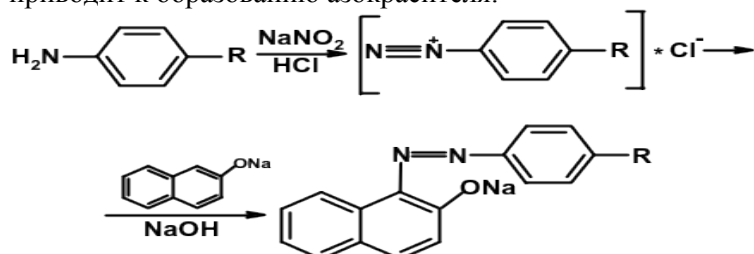
Он относится к ароматическим аминам, которые легко окисляются и при этом образуются окрашенные продукты от желтого до грязно-бурого цвета, что наблюдалось при оценке его качества.

Стрептоцид и норсульфазол содержат в молекуле бензольное кольцо, поэтому в УФ-спектрах имеют полосу бензольного поглощения.

3. Оба лекарственных вещества имеют амфотерные свойства: основные – за счет присутствия аминогрупп, и кислотные – за счет сульфаниламидной группы $-\text{SO}_2\text{NH}-$. В связи с этим они растворимы в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

Общие реакции на подлинность

Для испытания на подлинность обоих лекарственных веществ используют реакцию образования азокрасителя, так как оба содержат первичную ароматическую аминогруппу. Реакция основана на образовании хлорида диазония при взаимодействии с раствором нитрита натрия и разведенной хлористоводородной кислотой. Последующее сочетание в щелочной среде с раствором β -нафтола приводит к образованию азокрасителя:



Образуется вишнево-красное окрашивание или осадок красно-оранжевого цвета.

Наличие серы устанавливают после минерализации концентрированной азотной кислотой.

Образующийся сульфат-ион затем обнаруживают с раствором хлорида бария:



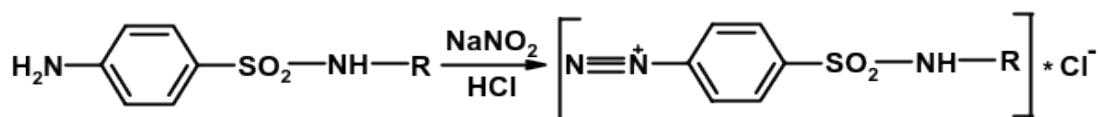
Частные реакции на сульфаниламиды

1) Реакция с растворами солей тяжелых металлов. С сульфатом меди стрептоцид образует зеленоватый осадок, норсульфазол – грязно-фиолетовый.

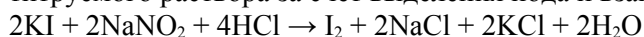
2) Пиролиз сульфаниламидов. При термическом разложении сульфаниламидов в сухой пробирке образуются плавы различной окраски: стрептоцида - фиолетово-синего цвета и ощущается запах аммиака и анилина; норсульфазола – плав темно-бурого цвета и ощущается запах сероводорода.

4. Количественное определение:

Нитритометрия – основана на образовании соли диазония при титровании 0,1 М раствором нитрита натрия в кислой среде (в присутствии бромида калия при охлаждении). В качестве индикаторов используют внутренние (тропеолин 00, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим или нейтральный красный); а также внешний индикатор (иодкрахмальная бумага).



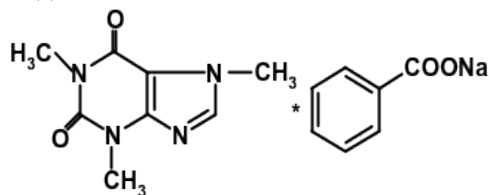
В случае использования иодкрахмальной бумаги титруют до мгновенного посинения её от капли титруемого раствора за счет выделения иода и взаимодействия его с крахмалом.



Возможно использовать для количественного определения методы алкаиметрии и броматометрии.

Из физико-химических методов для количественного определения сульфаниламидов широко используют УФ-спектрофотометрию и фотоколориметрическое определение, основанное на цветных реакциях (образования азокрасителя и др.).

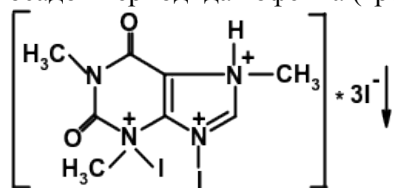
Задача 2



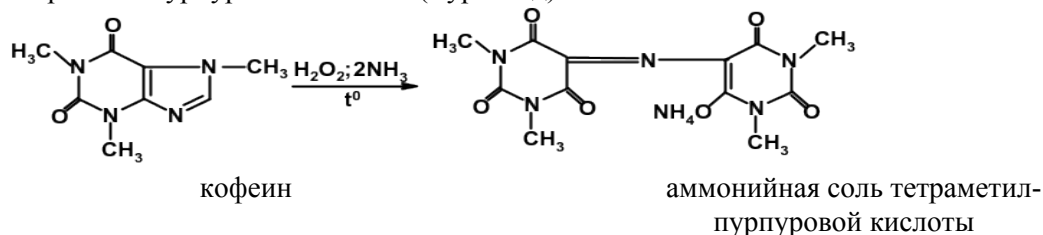
Кофеин-бензоат натрия Coffeinum-natrii benzoas 1,3,7-триметилксантин
 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ NaBr
 Magnesii sulfas Natrii bromidum
 Магния сульфат Натрия бромид

2.3. Испытания на подлинность:

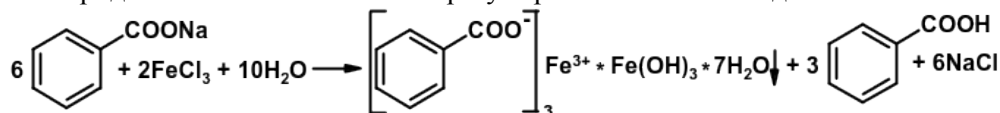
Кофеин-бензоат натрия можно идентифицировать с помощью осадительных реактивов: с танином образуется белый осадок таната кофеина; с раствором иода в кислой среде образуется бурый осадок периодида кофеина (третичная аминогруппа):



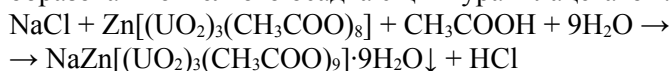
Мурексидная проба основана на разрушении молекулы кофеина при нагревании с окислителем (пероксидом водорода, бромной водой и др.). Продукты окисления взаимодействуют между собой и в присутствии раствора аммиака приобретают пурпурно-красное окрашивание аммонийной соли тетраметилпурпуровой кислоты (мурексид):



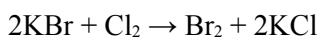
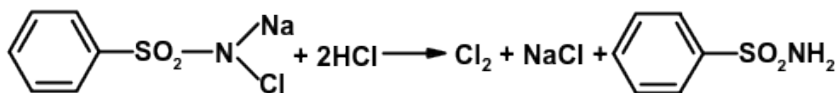
С хлоридом железа бензоат-ион образует розово-желтый осадок основного бензоата железа:



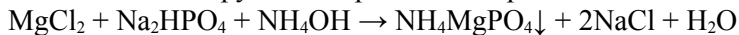
Натрий-ион обнаруживают по окраске бесцветного пламени горелки в желтый цвет и по образованию желтого осадка с цинкуранилацетатом:



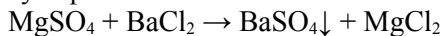
Бромиды определяют по реакции окисления до свободного брома, который окрашивает слой хлороформа в желто-бурый цвет:



Ион магния обнаруживают реакцией образования белого осадка магния-аммония фосфата:



Сульфат-ион обнаруживают по реакции с хлоридом бария, образуется белый осадок бария сульфата:

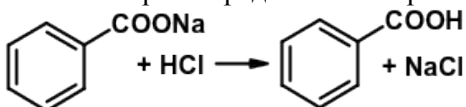


Эти реакции можно использовать для идентификации лекарственных веществ в субстанции и микстуре.

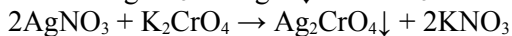
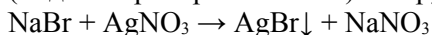
Количественное определение:

Способность кофеина образовывать периодиды в кислой среде использована для обратного иодиметрического определения его в субстанции. Осадок периодида отфильтровывают. В аликвотной части фильтрата оттитровывают избыток титранта 0,1 М раствором тиосульфата натрия.

Бензоат натрия определяют нейтрализацией раствором хлористоводородной кислоты.

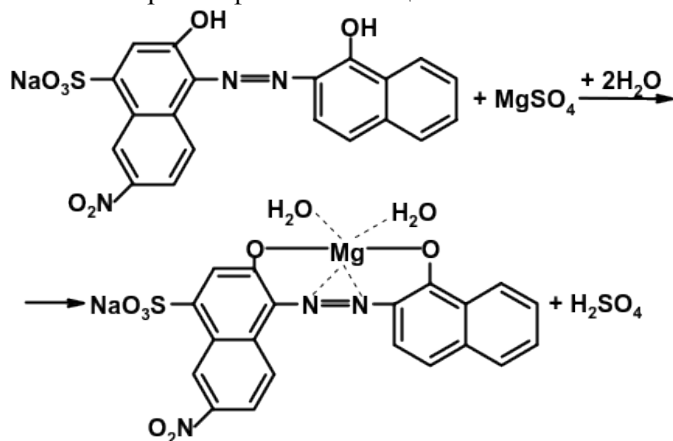


Количественное определение натрия бромид проводят аргентометрическим методом Мора (индикатор – хромат калия). Титруют до оранжево-красного окрашивания раствора:

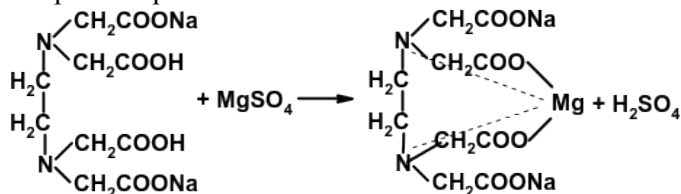


Натрия бромид можно определять меркуриметрическим методом. Избыток титранта – нитрата ртути (II) – в конце титрования реагирует с индикатором (дифенилкарбазидом), образуется сине-фиолетовое окрашивание.

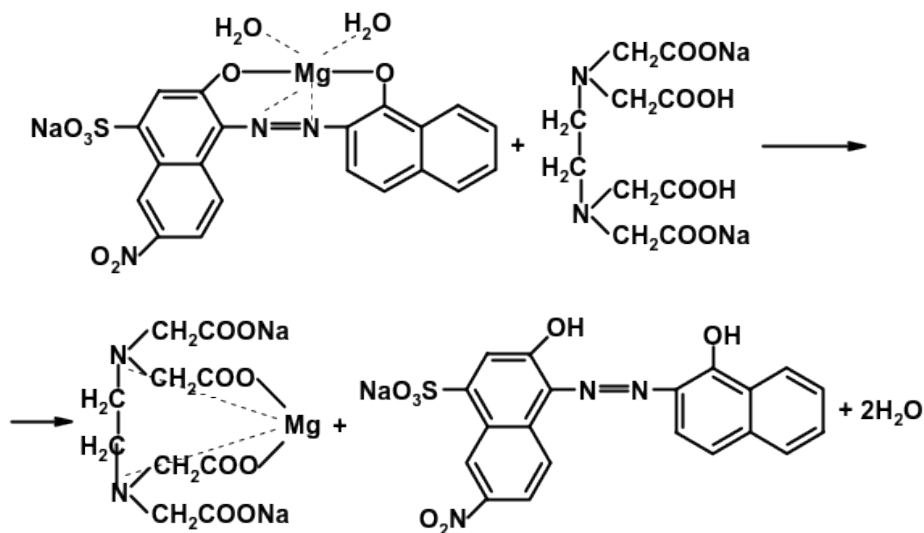
Магния сульфат количественно определяют прямым комплексонометрическим методом в среде аммиачного буфера. Индикатор – кислотный хром черный специальный образует с ионом магния комплекс красно-фиолетового цвета:



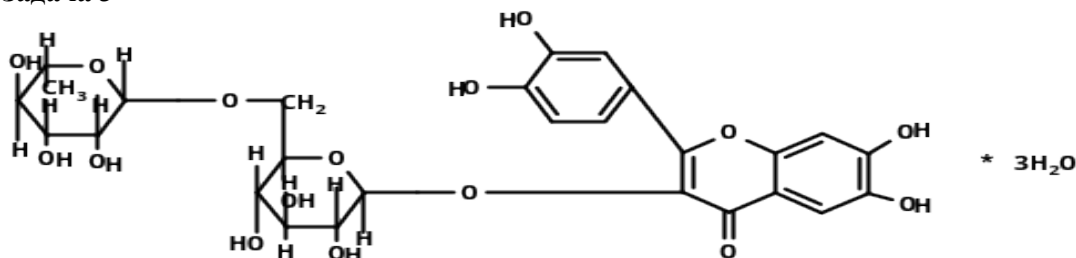
Титрант – трилон Б – связывает ионы магния в комплексное соединение:



В эквивалентной точке избыток титранта взаимодействует с ионами магния, содержащимися в комплексе металл-индикатор (комплекс окрашен в красно-фиолетовый цвет). В результате освобождается свободный индикатор, который окрашивает раствор в синий цвет:



Задача 3



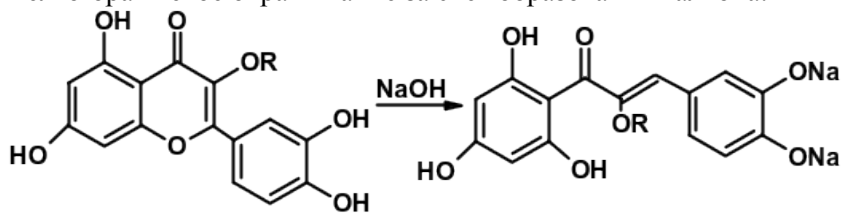
Рутин – Rutinum Рутозид (МНН) (3-рутинозид кверцетина)

По химической структуре рутин относится к гликозидам. Сахарная часть его молекулы – дисахарид – включает D-глюкозу и L-рамнозу. Агликоном является кверцетин.

Фармакологическая группа: ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции. Медицинское применение обеспечивает капилляроукрепляющий эффект, уменьшает проницаемость кровеносных сосудов. Источники: бутоны Софоры японской, трава гречихи посевной, плоды рябины черноплодной.

4. Присутствие в молекуле рутина ароматического ядра обуславливает максимумы поглощения в УФ-спектре. Для подтверждения подлинности рассчитывают удельный показатель поглощения.

5. Для испытания подлинности используют цветную реакцию с гидроксидом натрия, образуется желто-оранжевое окрашивание за счет образования халкона:

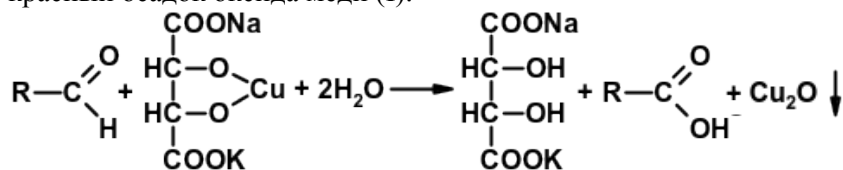


халкон

Фенольные гидроксилы обнаруживают цветной реакцией с хлоридом железа (III), появляется темно-зеленое окрашивание. Рутин образует комплексные соединения с солями тяжелых металлов. Так, с солями свинца выпадает оранжевый осадок.

В результате кислотного гидролиза рутина образуется рамноза, глюкоза и кверцетин. Последний перекристаллизовывают из этанола и определяют температуру плавления.

6. Наличие глюкозы обнаруживают после кислотного гидролиза реактивом Фелинга. Образуется красный осадок оксида меди (I):



Цветные реакции используют для фотоколориметрического определения содержания рутина. Количественное определение рутина выполняют спектрофотометрическим методом.

Задача 4

Атропина сульфат. Atropini sulfas

Тропинового эфира d,l-троповой кислоты сульфат

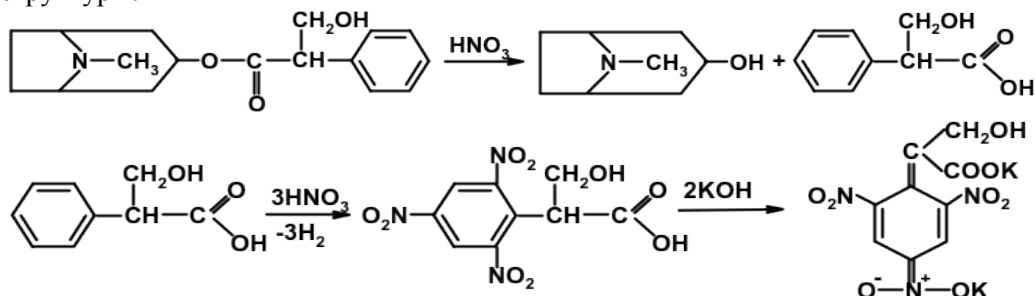
Фармакологическая группа-м-холиномиметик. Применяется при бронхиальной астме, для лечения глазных заболеваний, при спазмах кишечника и мочевыводящих путей.

Нормативные показатели: температура плавления- 188-194 градуса, угол вращения не более -0.6 градусов. Возможно использование методов поляриметрии, спектрофотометрии.

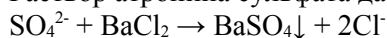
Атропина сульфат является оптически активным соединением, так как содержит в своей структуре асимметрические атомы углерода. Для определения чистоты этого лекарственного вещества величина угла вращения нормируется ФС. Превышение норм угла вращения может быть обусловлено присутствием в атропина сульфате примесей других оптически активных веществ.

В химическую структуру молекулы атропина сульфата входит ароматическое кольцо, что обуславливает наличие максимумов в его спектре поглощения.

По ФС подлинность атропина сульфата устанавливают реакцией Витали-Морена (реакция на троповую кислоту). Она основана на гидролизе атропина, нитровании d,l-троповой кислоты концентрированной азотной кислотой. При действии на остаток спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона появляется фиолетовое окрашивание за счет образования соединения хиноидной структуры:

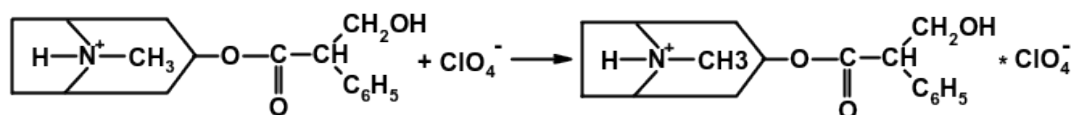
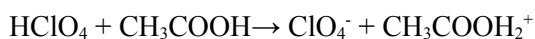
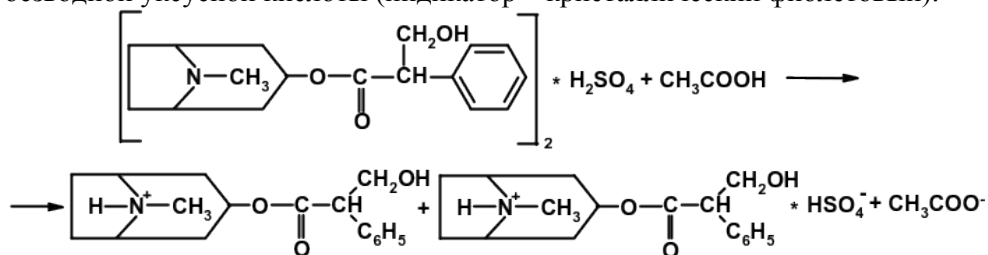


Раствор атропина сульфата дает характерную реакцию на сульфат-ион:

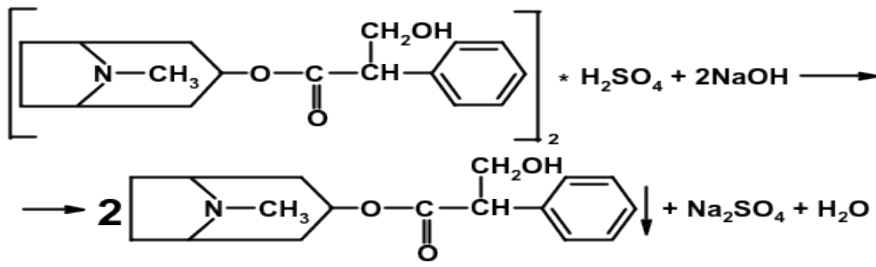


С осадительными реактивами (пикриновой кислотой, раствором иода и др.) атропин образует осадки (третичная аминогруппа).

Количественное определение проводят методом неводного титрования хлорной кислотой в среде безводной уксусной кислоты (индикатор – кристаллический фиолетовый):



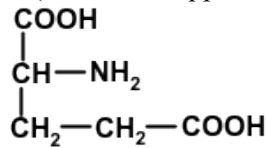
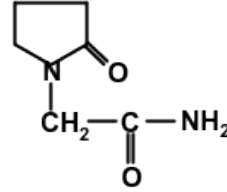
Атропина сульфат в лекарственных формах можно определить методом нейтрализации в водно-спиртовой среде в присутствии хлороформа для извлечения образующегося основания (индикатор - фенолфталеин):



Способы фотоколориметрического определения основаны на использовании цветных реакций с пикриновой кислотой и др. реактивами.

Задача №5

Пирацетам (МНН) Piracetam
(Ноотропил)-производные пирролидина
1-(2-оксо-1-пирролидинил)-ацетамид



Кислота глутаминовая Acidum glutaminicum, d-аминоглутаровая кислота-аминокислоты алифатического ряда.

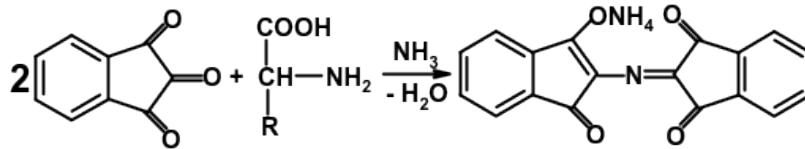
Глют к-та-белый крист порошок с едва ощутимым запахом. Р в горячей воде, пн в этаноле.

Пирацетам-белый кристалич порошок без запаха. лр в воде, р в этаноле, мр в хлороформе, пн в эфире.

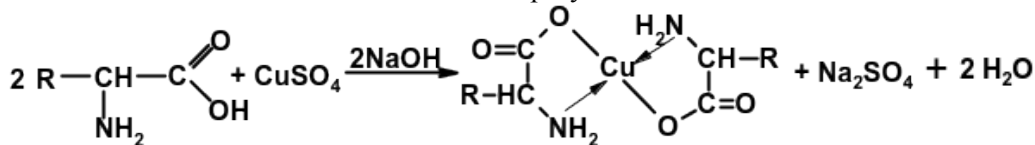
Кислота глутаминовая является алифатической дикарбоновой аминокислотой и проявляет амфотерные свойства.

Подлинность кислоты глутаминовой устанавливают по ИК-спектру, который должен совпадать со спектром и полосами поглощения прилагаемого к ФС рисунка спектра.

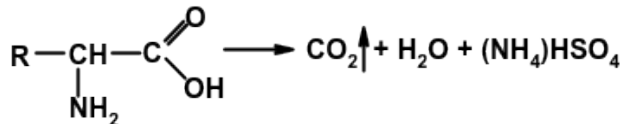
Для испытания на подлинность кислоты глутаминовой используют цветную реакцию с нингидрином. В результате реакции образуется аммонийная соль енольной формы, имеющая сине-фиолетовую окраску.



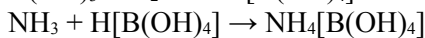
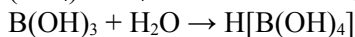
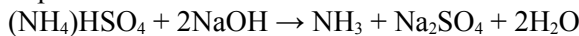
С солями меди кислота глутаминовая образует комплексные соединения темно-синего цвета:



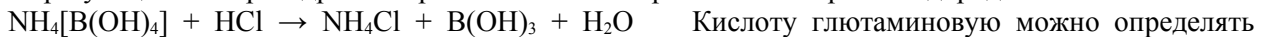
Количественное определение глутаминовой кислоты можно проводить методом Кьельдаля. Вначале проводят минерализацию с концентрированной серной кислотой:



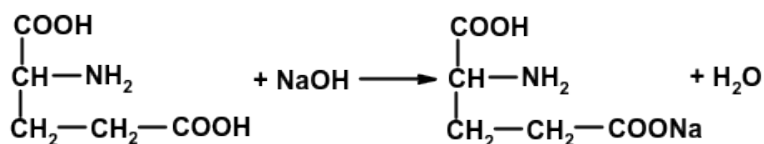
Затем добавляют раствор гидроксида натрия и отгоняют образующийся аммиак в приемник с борной кислотой:



Образующийся тетрагидроборат аммония оттитровывают хлористоводородной кислотой:



Кислоту глутаминовую можно определять алкалиметрическим методом. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором бромтимоловым синим. Титрант нейтрализует карбоксильную группу в γ-положении:



Возможно фотоколориметрическое определение глютаминовой кислоты, основанное на образовании окрашенных продуктов реакции с нингидрином.

Аминокислоты хранят в хорошо закуп тарев, в сухом защищ от света месте, чтобы не допустить разложения.

Пирацетам СП Б.

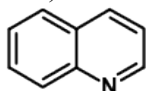
Задача №6

Хинина сульфат

Chinini sulfas

6-метоксхинолил-(4)-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола сульфат

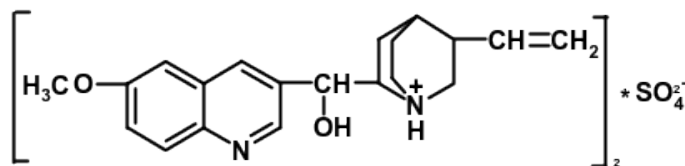
Структурной основой хинина служат две гетероциклические системы: хинолин (конденсированная система пиридина и бензола) и хинуклидин (конденсированная система двух пиперидиновых циклов):



хинол



хинуклидин

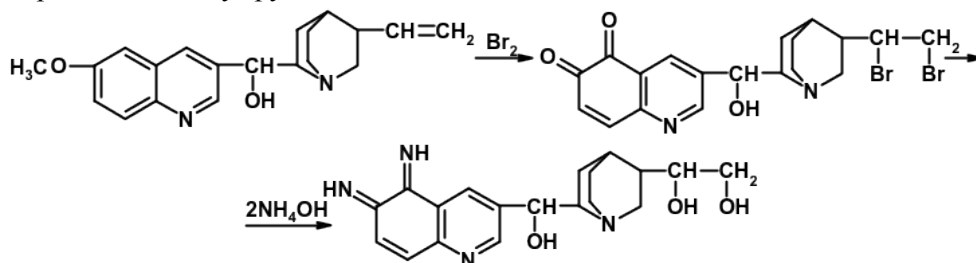


В молекуле хинина эти два цикла связаны между собой карбинольной группой – CH(OH) –.

В молекуле хинина содержится несколько хиральных центров, обуславливающих оптическую изомерию. Хинина сульфат является левовращающим изомером.

Хинина сульфат представляет собой двухкислотное основание, обусловленное наличием в его молекуле двух атомов азота. Бесцв игольчатые кристаллы.

Качественной реакцией на хинина сульфат является «талейохинная проба». Она заключается в окислении хинина бромной водой с образованием орто-хинона. Последующее действие раствором аммиака приводит к образованию дииминопроизводных орто-хиноидной структуры, окрашенных в изумрудно-зеленый цвет:

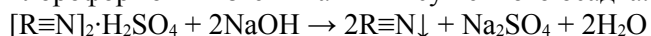


талейохинин

К общим реакциям идентификации хинина сульфата относятся реакции на третичную аминогруппу (хинолиновый и хинуклидиновый циклы) с осадительными общеалкалоидными реактивами – пикриновой кислотой, фосфорновольфрамовой кислотой, с раствором йода в кислой среде.

Раствор хинина сульфата в серной кислоте имеет голубую флуоресценцию.

Для количественного определения хинина сульфата в субстанции можно использовать гравиметрический метод после осаждения гидроксидом натрия основания, извлечения его хлороформом и взвешивания высушенного осадка.



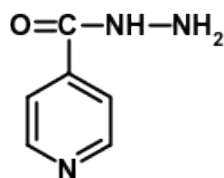
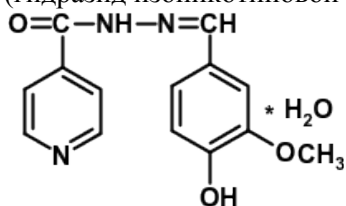
Кроме того, можно использовать общий метод титрования слабых азотистых оснований в среде неводных растворителей (смесь уксусной кислоты и уксусного ангидрида).

В лекарственных формах применяется алкалиметрическое титрование гидроксидом натрия (по кислотной части молекулы) в присутствии хлороформа (для извлечения выделившегося основания).

В лекарственных формах возможно использование спектрофотометрического метода. хранят в хор закуп тарев предотвращ от действия света.

Задача №7

Изониазид (МНН). Isoniazidum
(гидразид изоникотиновой кислоты)



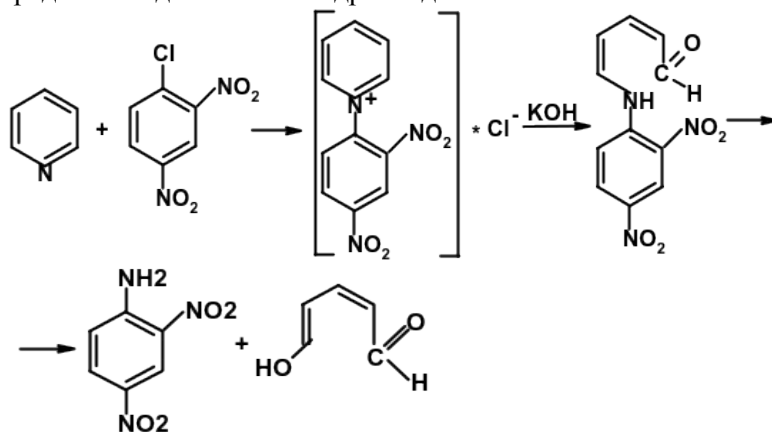
Фтивазид (МНН). Phthivazidum

(3-метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты)

Наличие дополнительных хромофорных групп в молекуле фтивазида обуславливает различие УФ-спектров указанных веществ, что можно использовать для идентификации. Изониазид поглощает только в УФ-области оптического спектра, а фтивазид также в видимой области.

Остаток гидразидной группы обуславливает восстановительные свойства. Фтивазид, являясь гидразоном изоникотиновой кислоты, в растворах подвергается гидролитическому разложению, выделяя ванилин (реакция отличия от изониазида).

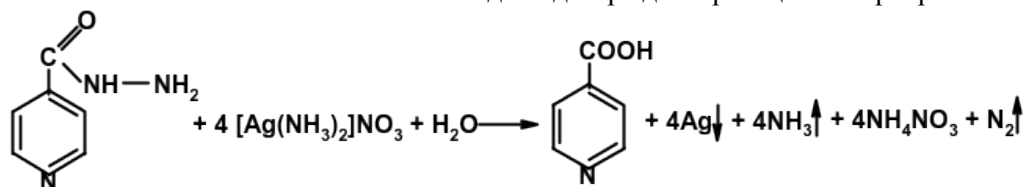
Групповой реакцией на пиридиновый цикл, содержащийся в лекарственных веществах, является образование глутаконового альдегида желтого цвета с 2,4-динитрохлорбензолом в спиртовой среде после добавления гидроксида калия:



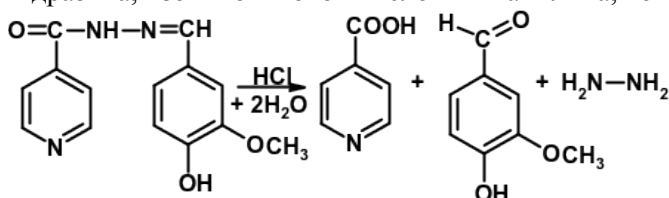
глутаконовый альдегид

Как и другие соединения третичного азота они образуют осадки с осадительными общеалкалоидными реактивами.

Восстановительные свойства изониазида подтверждают реакцией «серебряного зеркала»:

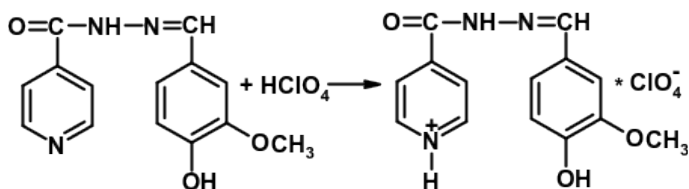


При нагревании фтивазида с хлористоводородной кислотой происходит гидролиз с образованием гидразина, изоникотиновой кислоты и ванилина, который обнаруживается по запаху:

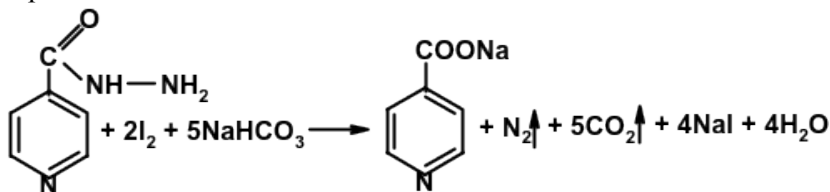


ванилин

Для количественного определения фтивазида можно применять метод титрования в неводной среде (смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида):

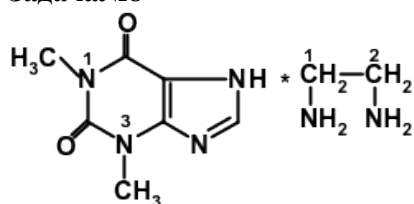


Окислительно-восстановительные свойства изониазида используются при иодометрическом определении:



Для количественного определения в лекарственных формах возможно применение фотометрического метода и УФ-спектрофотометрии.

Задача №8



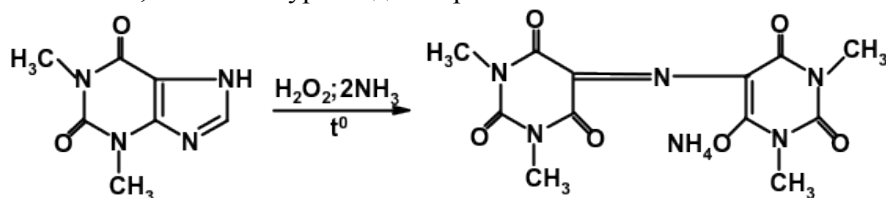
Эуфиллин. Euphyllinum. Аминофиллин (МНН)

1,3-диметилксантин с 1,2-этилендиамином.

По химическому строению относится к производным пурина, который состоит из двух гетероциклов: пиримидина и имидазола. Является двойной солью пуринового алкалоида теофиллина (1,3-диметилксантина) и этилендиамина. При неправильном хранении этилендиамин улетучивается, а оставшийся теофиллин мало растворим в воде. Благодаря этому испытуемый образец не полностью растворяется в воде для инъекций.

Обладает светопоглощением в УФ области оптического спектра.

Общей реакцией, рекомендуемой для испытания подлинности препаратов пуриновых алкалоидов и их солей, является мурексидная проба:

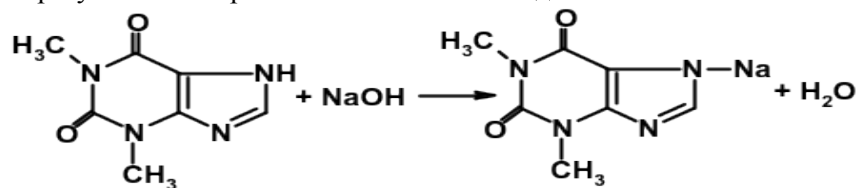


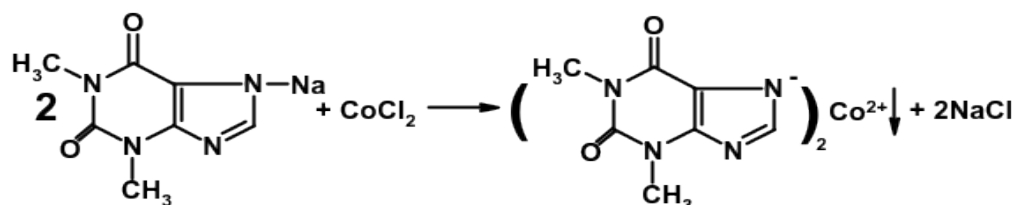
эуфиллин

аммонийная соль тетраметил-
пурпуровой кислоты

Эуфиллин образует осадки с осадительными реактивами (раствором танина, раствором йода).

Отличительными реакциями на теофиллин, присутствующий в эуфиллине, является взаимодействие в щелочной среде с солями кобальта, серебра, т.к. наличие иона водорода имидной группы в положении 7 обуславливает кислотные свойства. С солями кобальта теофиллин образует белый с розоватым оттенком осадок:

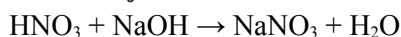
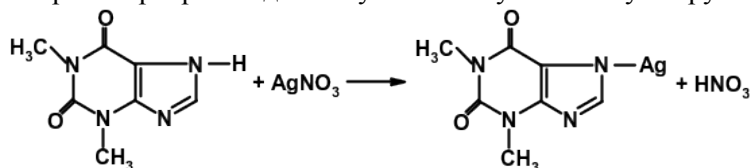




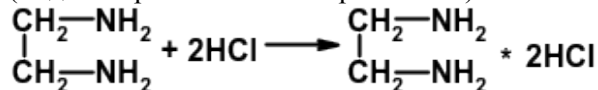
Аналогично образуется серебряная соль теофиллина, которая представляет полупрозрачный студенистый осадок.

Этилендиамин в эуфиллине (аминофиллине) открывают с помощью раствора сульфата меди (фиолетовое окрашивание).

Количественное определение теофиллина в эуфиллине выполняют после удаления этилендиамина путем нагревания методом заместительной (косвенной) нейтрализации – при добавлении раствора нитрата серебра. Выделившуюся азотную кислоту титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия:



Этилендиамин в отдельной навеске титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – метиловый оранжевый):



Эуфиллин применяют в качестве спазмолитического и диуретического средства.

ЗАДАЧА 9

Производное *p*-аминобензойной кислоты. Прокаина гидрохлорид(новокаин)procaine hydrochloride

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в спирте, малорастворим в хлороформе и почти не растворим в эфире

Подлинность: определяют по ик-спектрам, предварительно проводится прессование с таблетками бромиды калия в области 4000-400см. Так же по уф-спектрофотометрии. Реакция на хлорид-ион с серебра нитратом

Количественное определение:

1)Метод аргентометрии, метод море

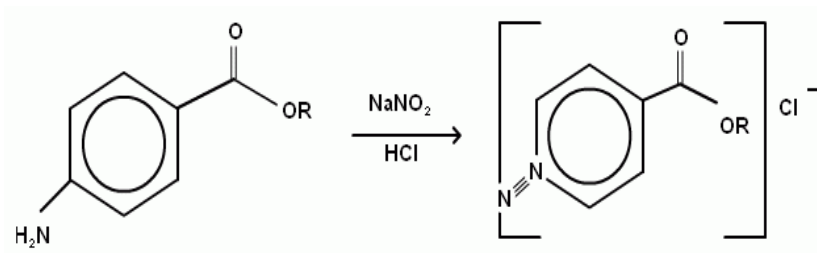
Титрант:серебра нитрат Индикатор:хромат калия Фактор эквивалентности 1

Обоснование:реакция осаждения хлорид ионов катионами серебра

2)метод нитритометрия

Титрант: натрия нитрит Индикатор:смесь тропиолин 00 с метиленовым синим

Обоснование:реакция диазотирования,образование соли диазония



Хранят в хорошо закупоренных склянках желтого стекла. Список Б.

Выбор стабилизаторов зависит от свойств медикаментов, входящих в инъекционные растворы.

Лекарственные вещества, можно разделить на 3 группы:

- 1)соли, образованные слабыми основаниями и сильными кислотами,
- 2)соли, образованные сильными основаниями и слабыми кислотами,
- 3)легкоокисляющиеся вещества.

1 ГРУППА. Относятся соли алкалоидов и азотосодержащих оснований. Растворы имеют среду от нейтральной до слабокислой. Слабокислая Среда образуется за счет гидролиза солей с образованием основания и сильнодисоциированной кислоты. Стабилизатор раствор хлористоводородной кислоты 0,1М, 0,1н на 1 л. берется 10 мл. стабилизатора. Анализ стабилизатора проводят после их приготовления и до стерилизации, методами, характерными для этих веществ.

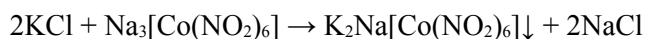
2 ГРУППА. Соли сильных оснований и слабых кислот. К числу таких препаратов относятся натрия нитрит, натрия тиосульфат, кофеин-натрия бензоат. Их водные растворы, вследствие гидролиза, имеют щелочную среду. Гидролитические процессы усиливаются в кислой среде. Для подавления гидролиза добавляют щелочь или вещества, создающие слабощелочную среду - натрия гидрокарбоната. Для стабилизации натрия нитрита добавляют натрия гидроксид 0,1н 4 мл. на 1л. раствора. Никотиновая кислота 1 л. - 7,0 натрия гидрокарбоната, 3% раствора натрия тиосульфата - 20,0 натрия гидрокарбоната, кофеина - натрия бензоата - 4 мл. 0,1н раствора натрия гидроксида на 1 л. раствора.

3 ГРУППА. Легкоокисляющиеся вещества. Имеют этанольные, карбоксильные, фенольные, аминогруппу с подвижным атомом водорода. В присутствии кислород в растворе и особенно при термической стерилизации названные группы окисляются. Усиливаются эти процессы светом, изменение рН, наличием ионов тяжелых металлов. I. Обратные катализаторы. Трилон Б - комплексон, они связывают следы тяжелых металлов, в результате чего тяжелые металлы оказывают иницирующее действие на процессы окисления.

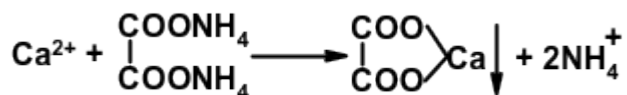
ЗАДАЧА 10 NaCl - Natrii chloridum; KCl - Kalii chloridum; CaCl₂ - Calcii chloridum;

NaHCO₃ - Natrii hydrocarbonas; H₂O - Aqua purificata pro injectionibus

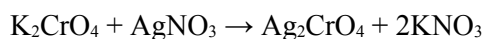
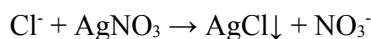
Катион натрия обнаруживают по окрашиванию бесцветного пламени горелки в желтый цвет. Для определения катиона калия следует использовать реакцию с гексанитрокобальтатом (III) натрия, с которым он образует желтый кристаллический осадок.



Наличие ионов кальция устанавливают по белому осадку оксалата кальция после добавления к раствору оксалата аммония. Осадок растворим в разведенных минеральных кислотах.



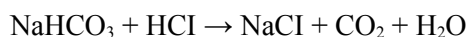
Для количественного определения суммы хлоридов калия, натрия и кальция применяется метод аргентометрии (индикатор – хромат калия). Титруют до кирпично-красного окрашивания:



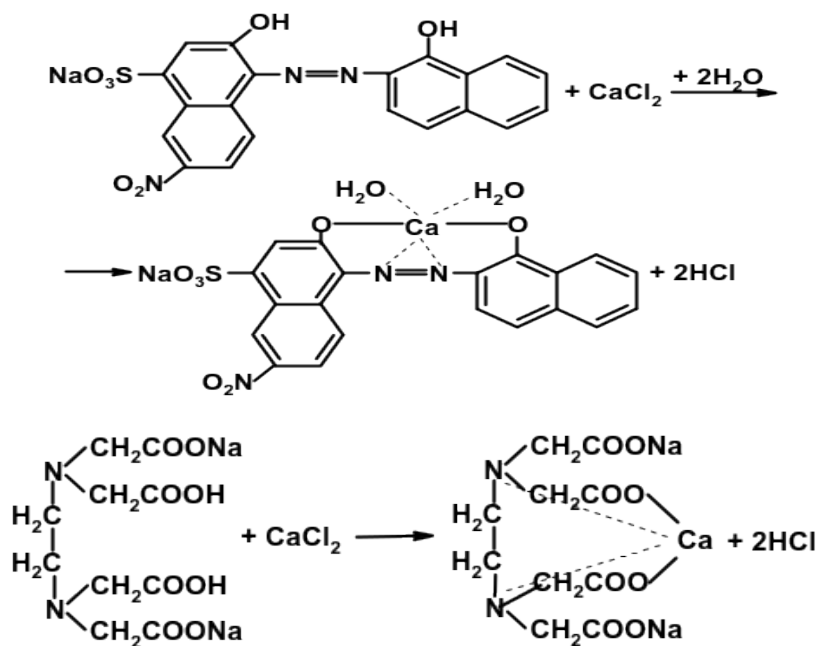
кирпично- красное

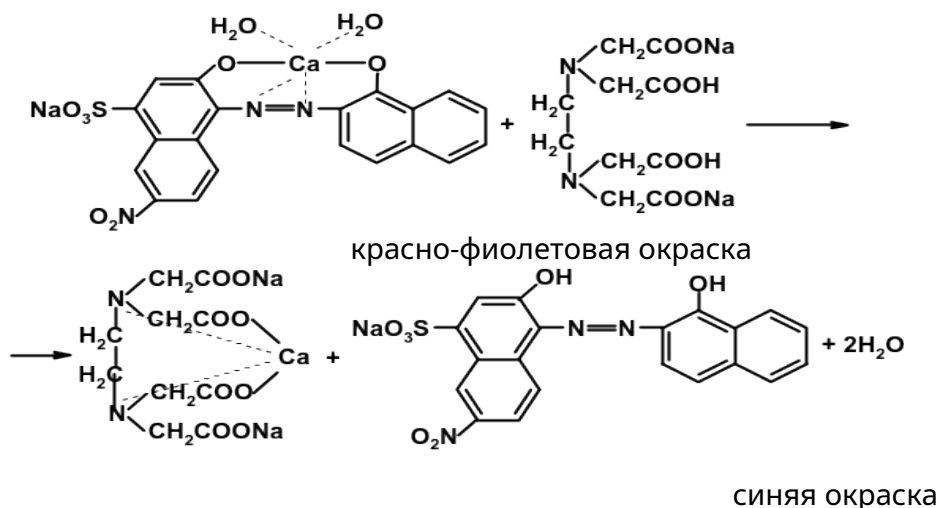
Кроме того, можно использовать меркуриметрическое титрование.

Натрия гидрокарбонат титруют раствором хлористоводородной кислоты до красного окрашивания индикатора метилового красного:



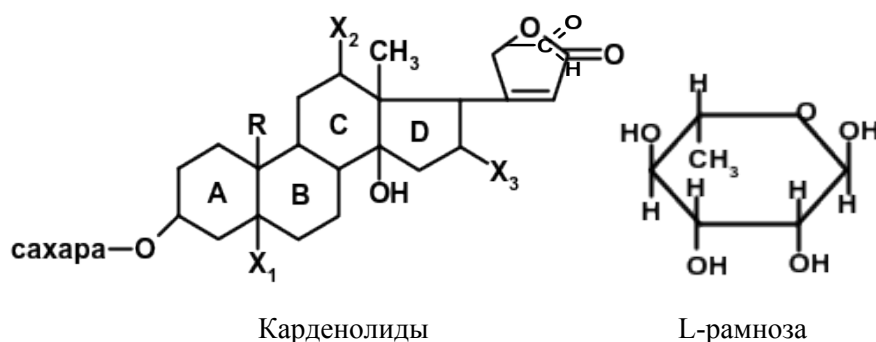
Содержание кальция хлорида определяют комплексометрическим методом. Титруют раствором трилона Б в присутствии аммиачного буферного раствора (индикатор – хромовый темно-синий):





ЗАДАЧА 11

Адонизид - новогаленовый препарат из травы горицвета весеннего. Действующими веществами горицвета являются сердечные гликозиды, основной из которых – адонитоксин, состоящий из агликона адонитоксигенина и сахара рамнозы. Гликозиды горицвета относят к карденолидам с общей формулой (где: $X_1 - H$, $X_2 - H$ и $X_3 - OH$; $R - CH_3$):



Агликон имеет циклопентанофенантроновую систему, связанную с пятичленным лактонным циклом.

Могут быть использованы для идентификации реакции на различные фрагменты молекул. Наличие стероидного цикла устанавливают по реакции Либермана-Бурхардта: под действием уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты наблюдается зеленое окрашивание слоя уксусного ангидрида. Наличие пятичленного лактонного цикла с двойной связью в α, β -положении в молекуле карденолидов устанавливают с помощью реакции Легалья: при взаимодействии сердечного гликозида с раствором нитропруссид натрия в щелочной среде наблюдается красное окрашивание. Для обнаружения сахарного компонента в сердечных гликозидах используют реакции, основанные на восстановительных свойствах сахаров после гидролиза.

С реактивом Фелинга после нагревания выпадает кирпично-красный осадок оксида меди (I)



Реакция Келлера – Килиани (на специфические сахара): лекарственное вещество растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и раствора хлорида железа (III). Полученную смесь осторожно

вливают в пробирку с концентрированной серной кислотой и наблюдают окраску верхнего слоя (синий или сине-зеленый цвет) и на границе двух слоев (малиново-красный или бурый).

Биологическим методом устанавливают активность сравнением испытуемых сердечных гликозидов с препаратами-стандартами и выражают в ЛЕД (лягушачьих), КЕД (кошачьих) или ГЕД (голубиных) единицах действия. При биологическом методе устанавливают наименьшие дозы стандартного и испытуемого лекарственного препарата, которые вызывают систолическую остановку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают активность в ЕД/мл. Этот метод наиболее адекватно отражает фармакологическую активность.

Для количественной оценки адонизида используют метод ВЭЖХ, отличающийся высокой чувствительностью и позволяющий определить не только основные, но и сопутствующие гликозиды, а также УФ-спектрофотометрию. Фотоколориметрический метод основан на измерении оптической плотности окрашенных продуктов реакции с пикриновой кислотой.

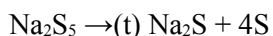
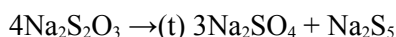
ЗАДАЧА 12

Na₂S₂O₃

Противопаразитарные средства. Детоксицирующие средства, включая антидоты.

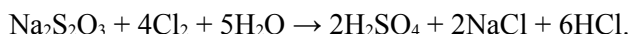
Применение: интоксикация мышьяком, свинцом, ртутью, солями брома, йода, синильной кислотой и цианидами; аллергические заболевания, артрит, невралгия; чесотка. Противотоксич идесенсибилизир ср-во. При отравл цианидами., солями тяж металлов. Обр малораствор сульфиды, а йод восст до йодидов.

Физико-химич св-ва: бесцветные моноклинные кристаллы. Молярная масса 248,17 г/моль (пентагидрат). Растворим в воде (41,2 % при 20 °С, 69,86 % при 80°С). При 48,5 °С плавится в своей кристаллизационной воде, обезвоживается около 100°С. При нагревании до 220 °С распадается по схеме:

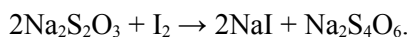


Тиосульфат натрия сильный восстановитель:

С сильными окислителями, например, свободным хлором, окисляется до сульфатов или серной кислоты:

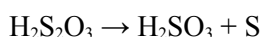
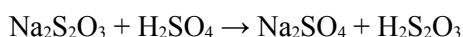


Более слабыми или медленно действующими окислителями, например, йодом, переводится в соли тетраионовой кислоты:



Приведённая реакция очень важна, так как служит основой йодометрии. Следует отметить, что в щелочной среде окисление тиосульфата натрия йодом может идти до сульфата.

Выделить тиосерную кислоту (тиосульфат водорода) реакцией тиосульфата натрия с сильной кислотой невозможно, так как она неустойчива и тут же разлагается:

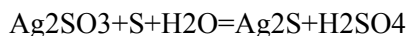
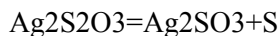
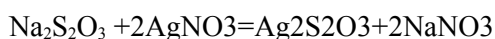


Расплавленный тиосульфат натрия очень склонен к **переохлаждению**.

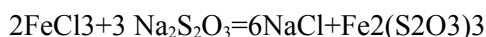
Тиосульфат ин обнаруживают по обесцвечиванию раствора йода, а также по образованию опалесценции(вследствие выдел серы) и появлению запаха (диоксида серы) при добавл HCl:



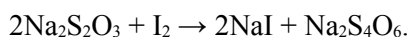
Обнаружению тиосульфат иона мешают сульфит и сульфид ионы: с избытком р-ра натр серебра обр-ся бел ос-к тиосульф серебра, ктр быстро разлагается, ос-к желтеет буреет и в итоге станов черным.



Качеств.ан-з: реакция с хлоридом железа (3). Обр-ся фиолетов цвет тиосул жел, постепен обесцвечив вследств обновления до солей железа (2).



Колич ан-з: йодометрия. Исполыз ОВР с йодом

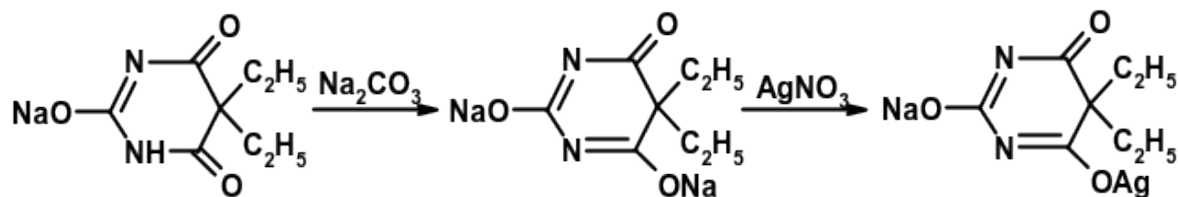


Хранение: В хор укупор таре. В сухом теплом воздухе он выветривается, во влажном слегка расплывается, а при 50 С плавится в кристализац воде. Под действием света растворы натрия тиосул постепенно мутнеют из- за выдел серы.

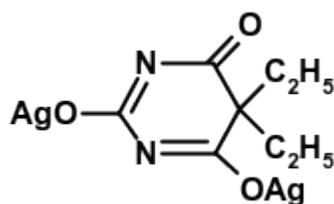
ЗАДАЧА 13

Барбитал-натрий (МНН) *Barbitalum-natrium* 5,5-диэтилбарбитурат натрия Применяется как успокаивающее и снотворное средство, при нервных возбуждениях и бессоннице. Относится к производным барбитуровой кислоты, или производным пириимидина.

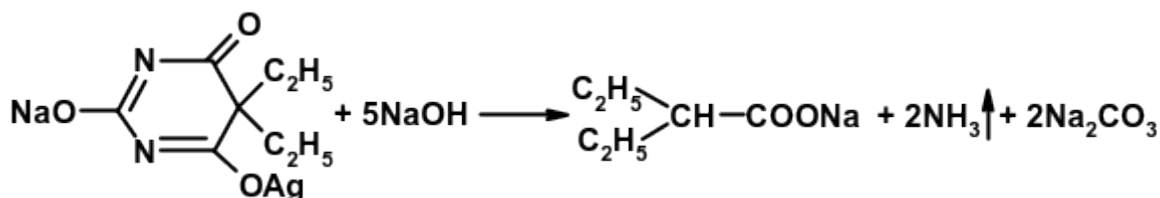
Подлинность барбитала-натрия можно установить по ИК- и УФ-спектрам. Для идентификации барбитала-натрия используют химические реакции, основанные на соле- и комплексообразовании с солями тяжелых металлов, сплавлении со щелочами, нейтрализации натриевых солей, обнаружении ионов натрия. Барбитал-натрия образует нерастворимые соли с ионами серебра, ртути (II), меди (II). Эти реакции выполняют в смеси растворов гидрокарбоната и карбоната натрия (в щелочной среде). С ионами серебра происходит образование однозамещенных (растворимых в воде) и двузамещенных (нерастворимых в воде) солей серебра:



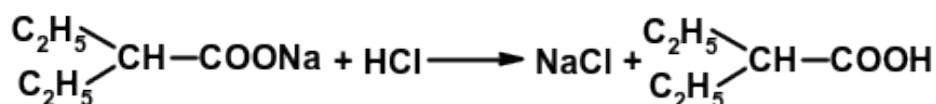
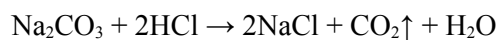
При добавлении избытка нитрата серебра однозамещенная соль превращается в двузамещенную серебряную соль:



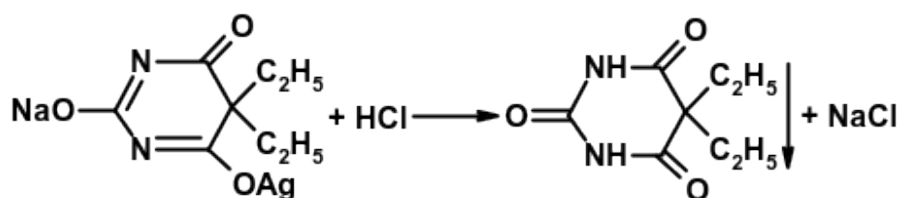
При сплавлении с едкими щелочами разрушается с выделением аммиака (реакция на циклические уреиды):



При последующем подкислении хлороводородной кислотой ощущается запах жирной кислоты и выделяется диоксид углерода:



Барбитал-натрия при подкислении разведенной хлористоводородной кислотой образует осадок диэтилбарбитуровой кислоты:



Ион натрия обнаруживают по окраске пламени (желтый цвет).

Для количественного определения барбитала-натрия используют физико-химические методы анализа: УФ-спектроскопию, фотоколориметрию, хроматографию.

Солевые формы барбитуратов определяют количественно методом ацидиметрии в присутствии спирта или в среде неводных растворителей.

Барбитал-натрия титруют в водной среде 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты по индикатору метиловому оранжевому до розовой окраски (реакцию см. выше).

ЗАДАЧА 14

Глюкоза *Glucosum* α-D-глюкопираноза

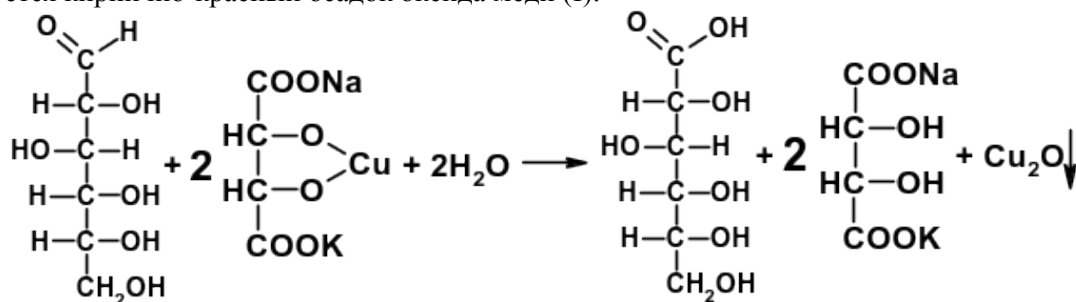
Применяют при заболевании сердца, печени, шоке, коллапсе в качестве источника легко усвояемого организмом питания, улучшающего функции различных органов. Белый кристалл без запаха, сладкого вкуса. Легко растворим в воде, очень мало или трудно растворим в этаноле, нерастворим в эфире и хлороформе.

Глюкозу относят к углеводам. Это полиоксикарбонильное соединение (полиоксиальдегид).

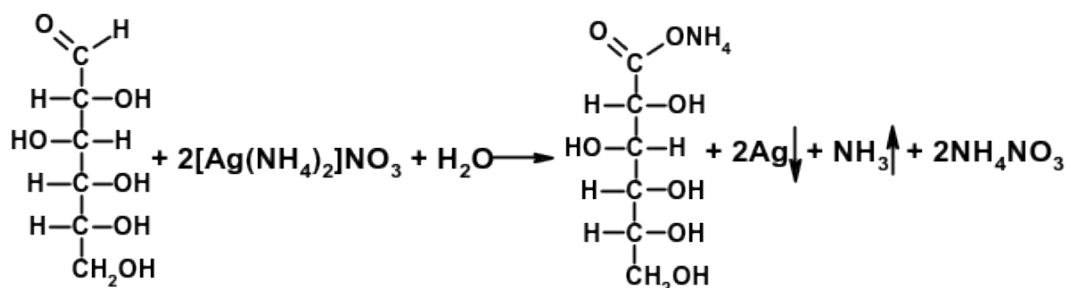
Наличие асимметрических атомов углерода обуславливают оптическую активность глюкозы. Характерной константой для глюкозы является удельное вращение.

Восстановительные свойства глюкозы используют для качественного и количественного анализа глюкозы.

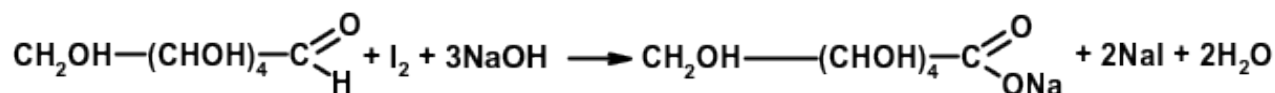
Подлинность глюкозы устанавливают по реакции с реактивом Фелинга. При этом образуется кирпично-красный осадок оксида меди (I):



При нагревании с аммиачным раствором нитрата серебра происходит выделение серебра – «серебряное зеркало»:



Количественное содержание глюкозы определяют иодометрическим методом, основанном на окислении альдегидной группы иодом в щелочной среде:



Широко используют физико-химические методы анализа: поляризацию и рефрактометрию.

Поляризметрический метод основан на измерении угла вращения плоскости поляризации поляризованного света. Угол вращения α (в градусах), измеряемый на поляриметре, и удельное вращение $[\alpha]_D^{20}$ связаны между собой уравнением:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{C \cdot l}$$

Зная удельное вращение, длину трубки l и измерив угол вращения, можно вычислить концентрацию глюкозы (%) по формуле:

$$C\% = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}$$

Метод рефрактометрии основан на зависимости величины показателя преломления света от концентрации раствора испытуемого вещества. Для количественного определения выбирают интервал линейной зависимости между концентрацией раствора и показателем преломления. Концентрацию вычисляют по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{F}$$

где: n – показатель преломления раствора вещества; n_0 – показатель преломления растворителя; F – фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации вещества на 1%.

Под действием внешних факторов, особенно повышенной температуры, глюкоза подвергается различным химическим превращениям. Например, при стерилизации растворов образуются токсичные для организма человека соединения: 5-оксиметилфурфурол, органические кислоты, формальдегид, вызывающие пожелтение раствора. Это нужно учитывать при выборе состава и режима стерилизации растворов глюкозы.

ЗАДАЧА 15

Сульфацил-натрий *Sulfacilum natrium* Сульфациламид натрия (МНН)

p-аминобензолсульфонацетамид-натрий моногидрат

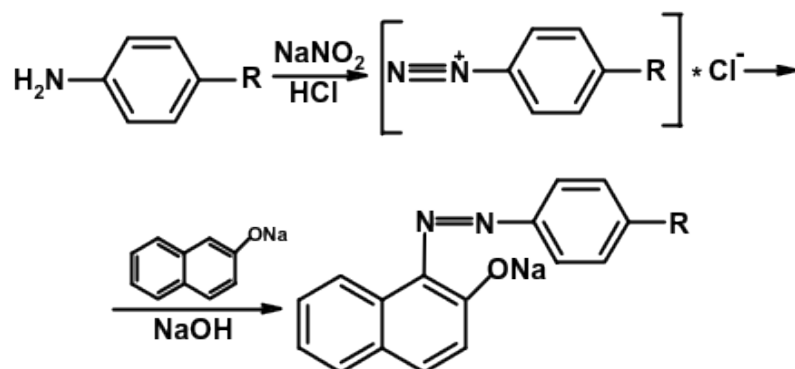
Белый крист пор без зап, легко рм в воде и метаноле и практ не раст в др орг растворителях. Растворимость в кислотах и растворах щелочей обусловлена амфотерными свойствами. Они проявл основные свойства, так как в молекуле имеется ароматич аминогруппа. могут раствор в кислотах с образов солей. Кислот св-ва выражены сильнее, чем основные. Они обусловл наличием в молекуле группы SO₂NH₂, содерж подвижн атом водорода. Относится к группе производных *p*-аминобензолсульфамида (сульфаниламидов).

Сульфацил-натрий можно идентифицировать по характеру УФ-спектров.

Для идентификации используют общие и частные реакции, обусловленные физико-химическими свойствами, растворимостью и наличием функциональных групп в молекуле: первичной ароматической аминогруппы, ароматического цикла, сульфамидной группы, ацетильной группы.

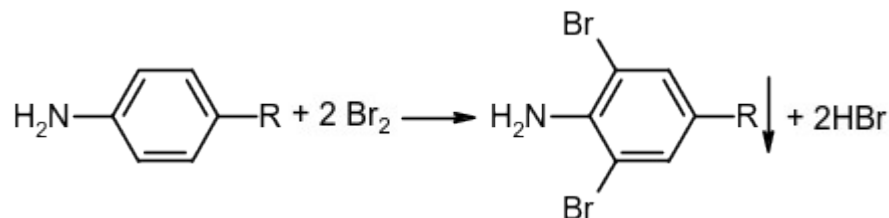
Общие реакции:

Реакция образования азокрасителя (на первичную ароматическую аминогруппу) основана на образовании хлорида диазония при действии раствором нитрита натрия и разведенной хлороводородной кислотой. Последующее сочетание хлорида диазония с фенолами в щелочной среде приводит к образованию азокрасителя:



Лигниновая проба. Это своеобразная разновидность реакции образования шиффовых оснований. Она выполняется на газетной бумаге, при нанесении на которую сульфацила-натрия и капли разведенной хлористоводородной кислоты появляется оранжево-желтое окрашивание.

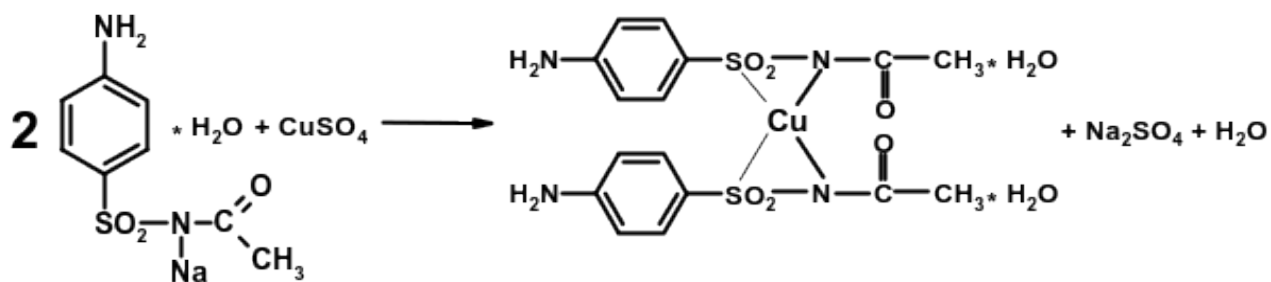
Реакция галогенирования (на ароматический цикл):



Реакция обнаружения серы (в сульфамидной группе). Наличие серы в молекуле сульфацила-натрия можно установить по реакции на сульфат-ион после окисления препарата с азотной кислотой.

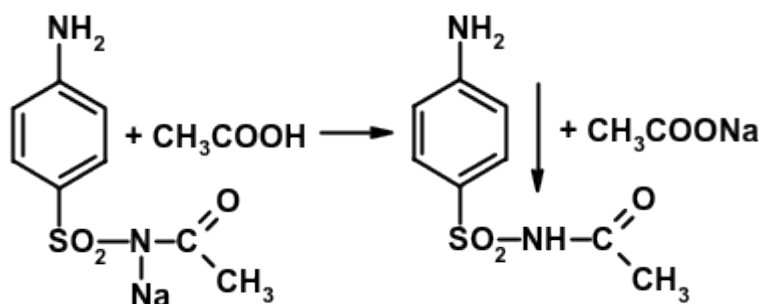
При термическом разложении сульфацила-натрия в сухой пробирке образуется окрашенный плав и ощущается запах уксусной кислоты.

Реакция с растворами солей тяжелых металлов. Ионы меди, замещая подвижный атом водорода сульфамидной группы, образуют с сульфацилом-натрия внутрикомплексное соединение голубовато-зеленоватого цвета (реакция отличия от других сульфаниламидов):



Частные реакции на сульфацил-натрия:

Сульфацил-натрий при действии уксусной кислоты выделяет белый осадок сульфацила.



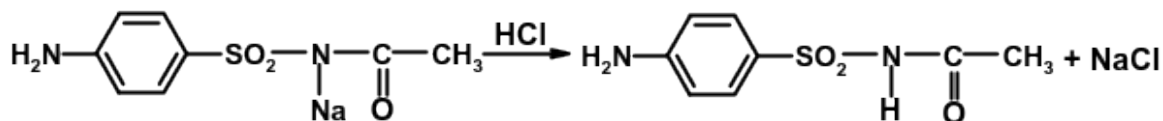
При растворении осадка в этаноле и добавлении концентрированной серной кислоты образуется этилацетат, имеющий характерный запах.

Катион натрия можно обнаружить по окраске бесцветного пламени в желтый цвет.

Количественное определение сульфацила-натрия можно провести с помощью физико-химических методов анализа

Используют УФ-спектроскопию, фотоколориметрию и нитритометрию

Натриевые соли сульфаниламидных препаратов титруют кислотой в спирто-ацетоновой среде (индикатор – метиловый оранжевый):



ЗАДАЧА 16

Висмута нитрат основной *Bismuthi subnitras* $O=Bi-O-Bi(OH)(NO_3)$

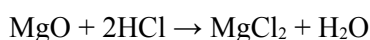
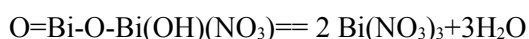
Висмута нитрат основной *Bismuthi subnitras* (пятая группа периодической системы элементов Д.И. Менделеева). **Применяют** как вяжущее и отчасти антисептическое средство при желудочно-кишечных заболеваниях.

Свойства: практически нерастворим в воде и этаноле, однако смоченный водой, он окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет вследствие гидролиза с образованием азотной кислоты и гидроксида висмута. Химический состав непостоянен, может содержать примеси.

MgO

Магния оксид *Magnesii oxydum* (вторая группа периодической системы элементов Д.И. Менделеева) Применяют при повышенной кислотности желудочного сока. **Свойства:** практически нерастворим в воде и в этаноле, но растворим в разведенных кислотах.

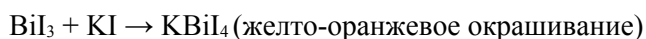
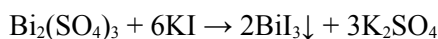
Магния оксид и висмута нитрат основной практически нерастворимы в воде и этаноле, растворимы в кислотах (азотной, соляной):



Для установления подлинности висмута нитрата основного можно использовать реакцию с сульфидом натрия после растворения лекарственной формы в азотной кислоте:



После взбалтывания лекарственной формы с разведенной серной кислотой и добавления раствора калия иодида образуется черный осадок иодида висмута, растворимый в избытке реактива:

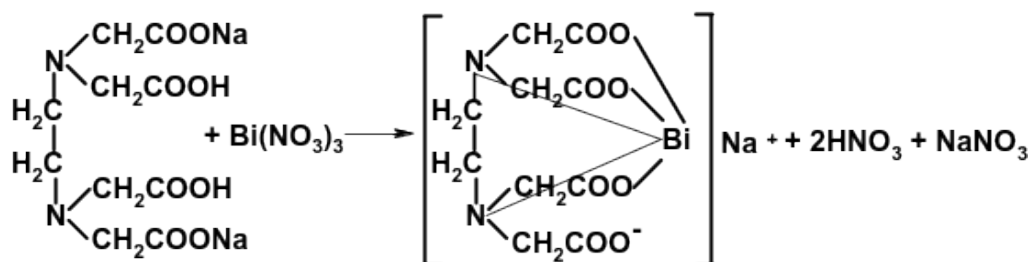


Для установления подлинности магния оксида лекарственную форму растворяют в хлороводородной кислоте. Затем добавляют раствор гидрофосфата натрия и раствор аммиака. Образуется белый осадок:

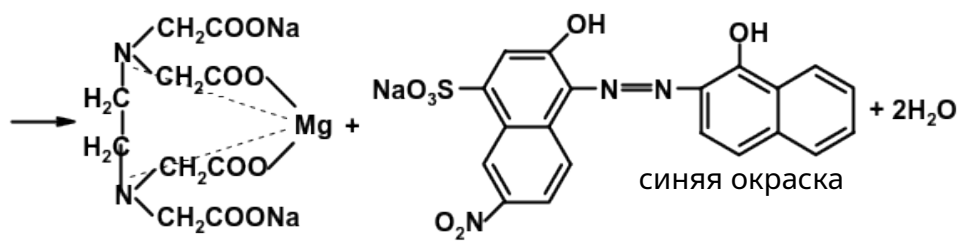
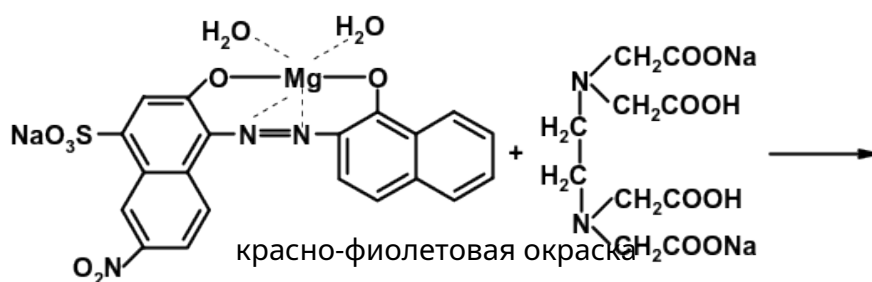
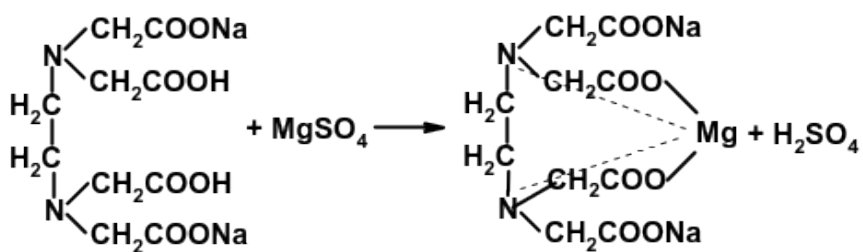
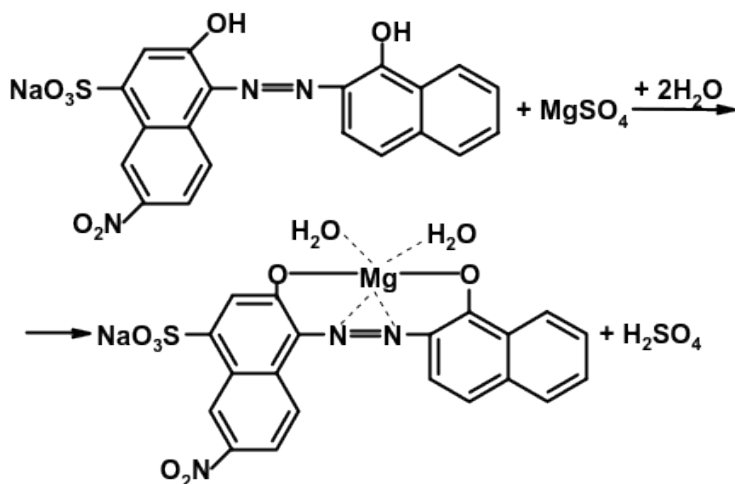
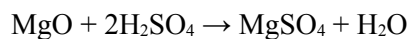


Количественное определение висмута нитрата: комплексонометрическим методом. Титруют 0,05 М раствором трилона. Б в присутствии индикатора пирокатехинового фиолетового:

Учитывая непостоянство состава висмута нитрата основного, расчет содержания проводят по оксиду висмута, которого должно быть 79-82%.



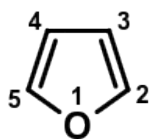
Магния оксид: комплексонометрическим методом с использованием индикатора кислотного хром черного специального.



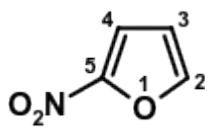
ЗАДАЧА 17. Фурацилин. Furacilinum. Нитрофурал (МНН)

5-нитрофурурола семикарбазон

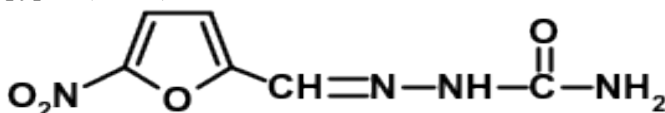
В основе структуры лежит 5-нитрофуран:



фуран



5-нитрофуран



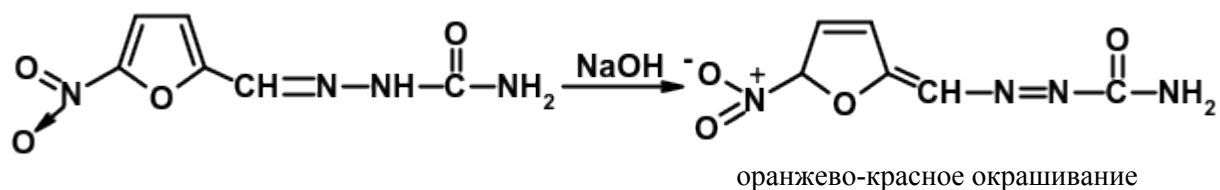
Фурациллин назначают наружно для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов и внутрь для лечения бактериальной дизентерии.

ЛФ: в виде 0,02%-ных водных, 0,066% спиртовых растворов и 0,2%-ной мази; таблетки по 0,1г.

Производные 5-нитрофурана (производные фурана), ЛС: нитрофурал (фурацилин), нитрофурантоин (фурадонин), фуразолидон, фуразидин (фурагин).

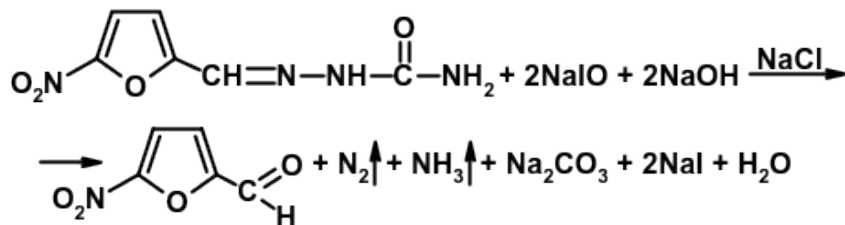
Производные нитрофурана сходны по физическим свойствам. это желтые с зеленоватым оттенком кристаллические вещества, без запаха. они очень мало растворимы или практически нерастворимы в воде и этаноле, мало или умеренно растворимы в диметилформамиде, мало или очень мало- в ацетоне. ввиду наличия не только нитро-, но и имидной группы нитрофурал проявляет в растворах кислотные свойства и лучше других растворяется в щелочах.

Для испытания подлинности лекарственных веществ ФС рекомендует цветную реакцию с водным раствором гидроксида натрия. Образуется оранжево – красное окрашивание.

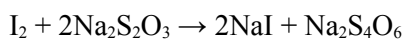
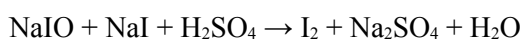


При нагревании со щелочью фурацилин разлагается с выделением аммиака.

Количественное определение фурацилина выполняют иодометрическим методом, основанным на окислении иодом в щелочной среде.



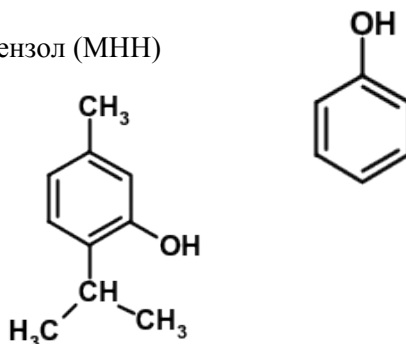
После окончания процесса окисления фурацилина раствор подкисляют и титруют выделившийся избыток иода тиосульфатом натрия:



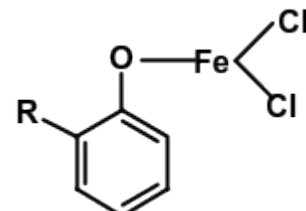
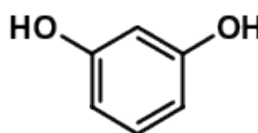
Для количественного определения фурацилина в лекарственных формах используют фотоколориметрический метод, основанный на цветной реакции с гидроксидом натрия.

18.

1. Фенол чистый. Phenolum purum. Оксibenзол (МНН)



2. Тимол. Thymolum. 2-изопропил-5-метилфенол



3. Резорцин. Resorcinum. м-диоксибензол

Фенол, резорцин и тимол применяют в качестве антисептических средств. фенол-едкое вещество, вызывает ожоги кожи и слизистых оболочек. Раствор фенола (3-5%) применяют для дезинфекции инструментов, белья и т.д. Резорцин менее токсичен, поэтому его назначают при кожных заболеваниях в виде 2-5% водных, спиртовых растворов и 5-20% мазей. еще меньшая токсичность тимола позволяет применять его внутрь в качестве антисептического средства при заболеваниях ЖКТ и как противоглистное средство. Фенол используют в качестве консервантов некоторых жидких ЛФ.

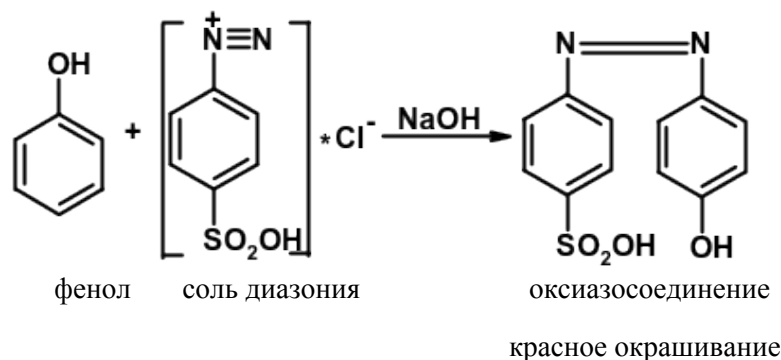
Химические свойства фенолов обусловлены как наличием в молекуле гидроксильной группы с подвижным атомом водорода, так и ароматического ядра. Фенолы проявляют слабые кислотные свойства.

Под влиянием влаги, света и кислорода воздуха и резорцин легко окисляется. Этим объясняется грязно – розовое окрашивание резорцина (вещества 3).

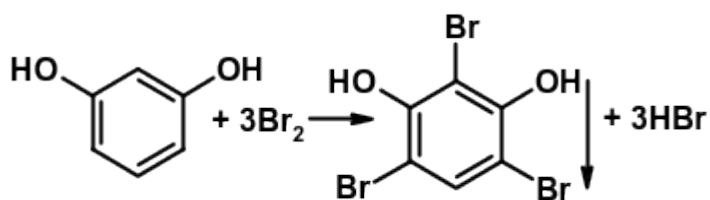
Для подтверждения подлинности фенолов изучают УФ – спектр.

Для обнаружения фенольного гидроксила проводят реакцию с хлоридом железа (III). Образуются окрашенные соединения. Окраска зависит от числа и расположения в молекуле фенольных гидроксильных групп.

При сочетании фенолов с солями диазония в щелочной среде происходит реакция образования окрашенных оксиазосоединений:

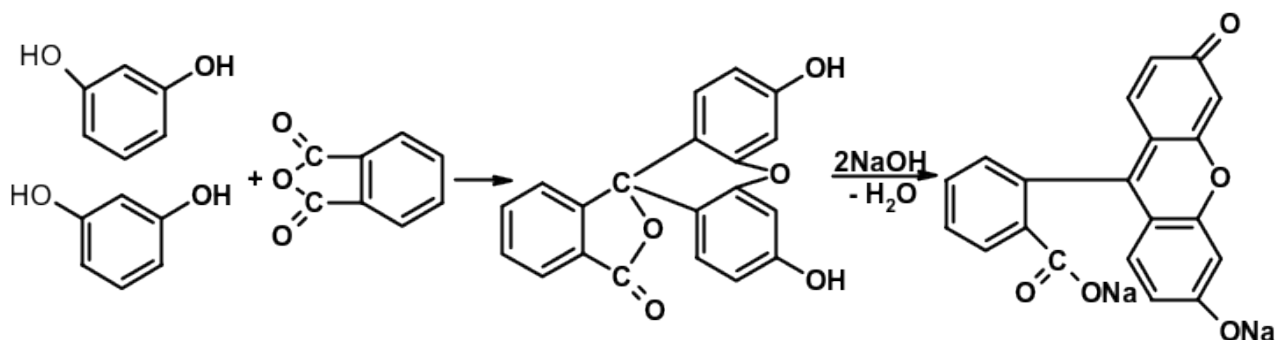


Для фенолов характерна реакция замещения. Так, с бромной водой образуются осадки бромпроизводных:

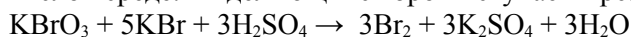


резорцин

Отличительной реакцией на резорцин является реакция конденсации с фталиевым ангидридом с образованием флуоресцеина:



Количественное определение фенолов в субстанции и лекарственных формах проводят методом броматометрии (прямой и обратный варианты). В качестве титрованного раствора используют 0,1 М раствор бромата калия. Определение ведут в присутствии бромида калия в кислой среде. Выделяющийся бром вступает в реакцию с фенолом.



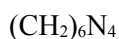
[реакцию бромирования фенола см. выше]

В случае прямого титрования используют индикатор метиловый красный, который обесцвечивается в конце титрования.

В случае обратного титрования избыток бромата калия определяют йодометрически.

Лекарственные препараты фенолов хранят по списку Б в хорошо укупленной таре, при температуре не выше 25 (тимол). предохраняют от действия света, под влиянием которого в присутствии кислорода воздуха они постепенно окисляются приобретая розовое окрашивание. НД допускает изменение цвета до розового.

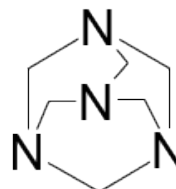
19.



Гексаметилентетрамин. Hexamethylentetraminum

Метенамин (МНН)

Применяют как антисептическое средство внутрь по 0,5-1 г и внутривенно по 5-10 мл 40% раствора.



Метенамин легко растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе, но очень мало растворим в эфире. Характерное его свойство – способность возгоняться без плавления. Он горюч и используется как “сухой спирт”.

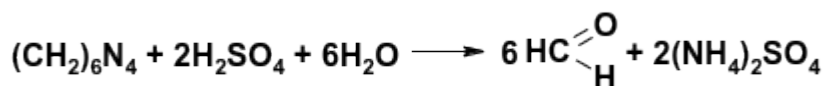
Является гетероциклическим азотсодержащим соединением.

Получают гексаметилентетрамин конденсацией формальдегида с аммиаком:

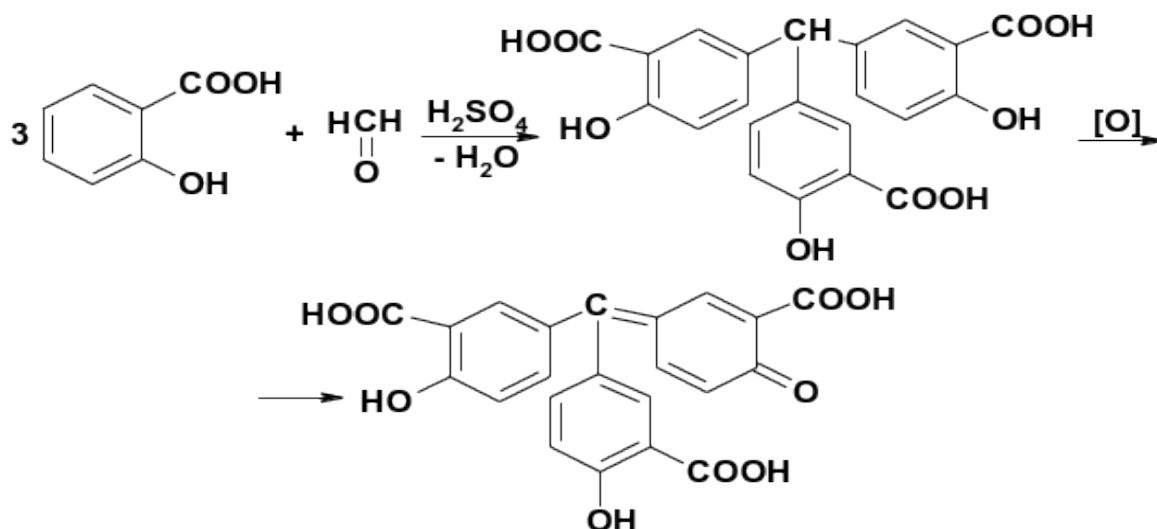


Для подтверждения подлинности сравнивают ИК-спектры поглощения испытуемого образца в области $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

Реакция гидролиза в кислой среде рекомендуется для испытания на подлинность этого лекарственного вещества:

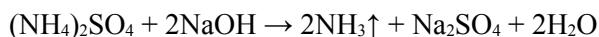


Выделяющийся при нагревании препарата формальдегид определяют по запаху и по реакции с салициловой кислотой (образуется ауриновый краситель):

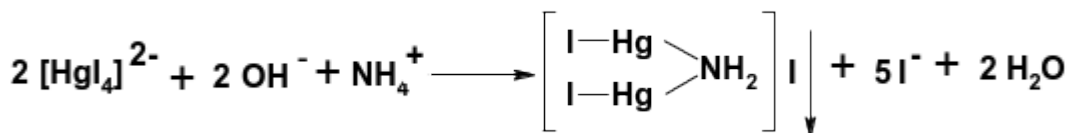


красное окрашивание

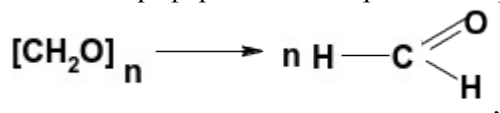
После гидролиза добавляют раствор щелочи, появляется запах аммиака:



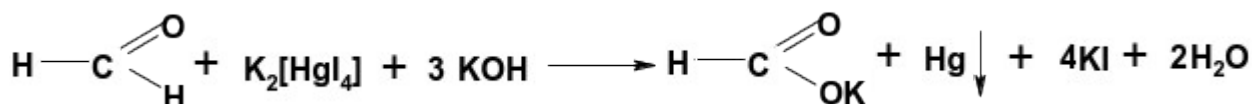
При хранении растворов препарата в результате гидролиза образуется аммиак и параформ. Их обнаруживают с реактивом Несслера. В присутствии солей аммония образуется желтый осадок.



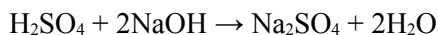
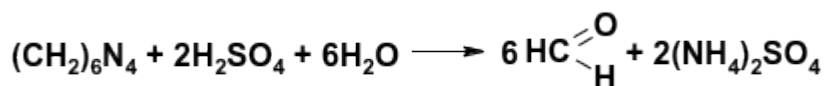
Параформ в водной среде подвергается гидролизу с образованием метаналь:



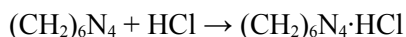
который с реактивом Несслера образует осадок металлической ртути.



Количественное определение гексаметилентетрамина проводят путем гидролиза в присутствии титрованного раствора кислоты серной. Избыток серной кислоты оттитровывают щелочью:

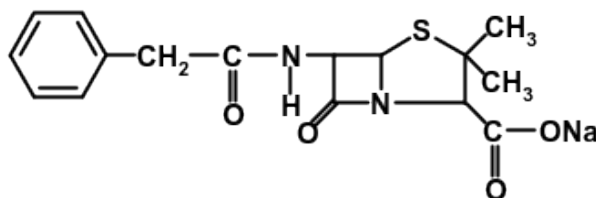


Количественное определение можно выполнить методом ацидиметрии:



Хранят в хорошо закупоренной таре при температуре не выше 20, учитывая его способность возгораться. Поскольку он в растворах легко гидролизуеться, их нельзя стерилизовать.

ЗАДАЧА 20.

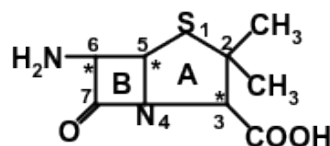


Бензилпенициллина натриевая соль

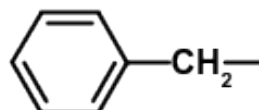
Benzylpenicillinum natrium **Состав и форма выпуска.** Препарат получают путем биосинтеза из продукта жизнедеятельности плесневого гриба - *Penicillium chrysogenum*. Белый, мелкокристаллический порошок горького вкуса, слегка гигроскопичен. Легко разрушается под действием кислот, щелочей, спиртов, окислителей, солнечного света, желудочного сока, при нагревании в водных растворах, также при воздействии пенициллиназы. Легко растворим в спирте, воде и физиологическом растворе. Выпускают во флаконах по 100000, 125000, 200000, 250000, 300000, 500000, 1000000 ЕД активного вещества.

Фармакологическое действие. В основе антибактериального действия пенициллина лежит угнетение синтеза полимера мукопептида, входящего в состав клеточной стенки микробов. Пенициллин резко нарушает обменные процессы чувствительных к нему микроорганизмов. В зависимости от концентрации в крови его действие бывает бактериостатическим или бактерицидным, бактерицидные концентрации обычно в 2 - 4 раза выше бактериостатических.

Структурными фрагментами лекарственного вещества являются: 6-аминопенициллановая кислота, которая включает конденсированные тиазолидиновый (А) и β-лактамный (В) циклы:



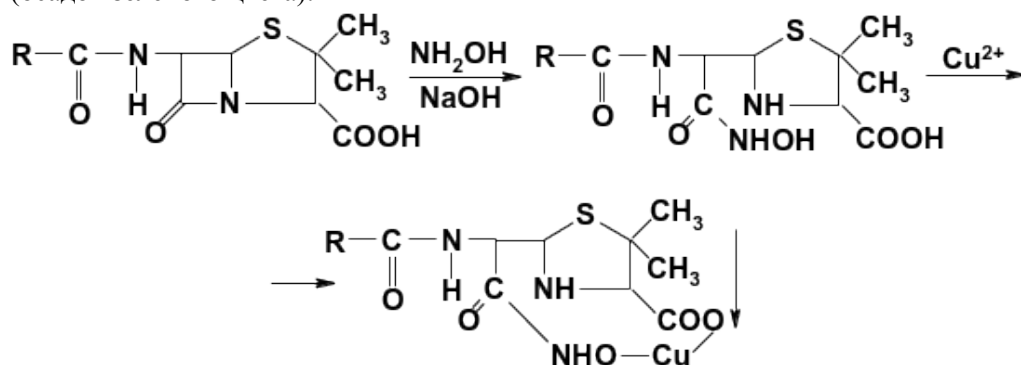
Бензилпенициллин содержит также радикал бензил:



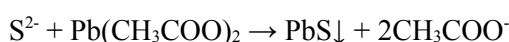
Подлинность натриевой соли бензилпенициллина подтверждают методом УФ-спектрофотометрии.

ИК-спектры идентифицируют по совпадению с полосами поглощения стандартных образцов в области 4000 – 400 см⁻¹.

Для испытания подлинности бензилпенициллина натриевой соли используют цветную реакцию, основанную на разрыве β-лактамного цикла и образовании медной соли гидроксамовой кислоты (осадок зеленого цвета):



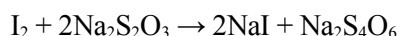
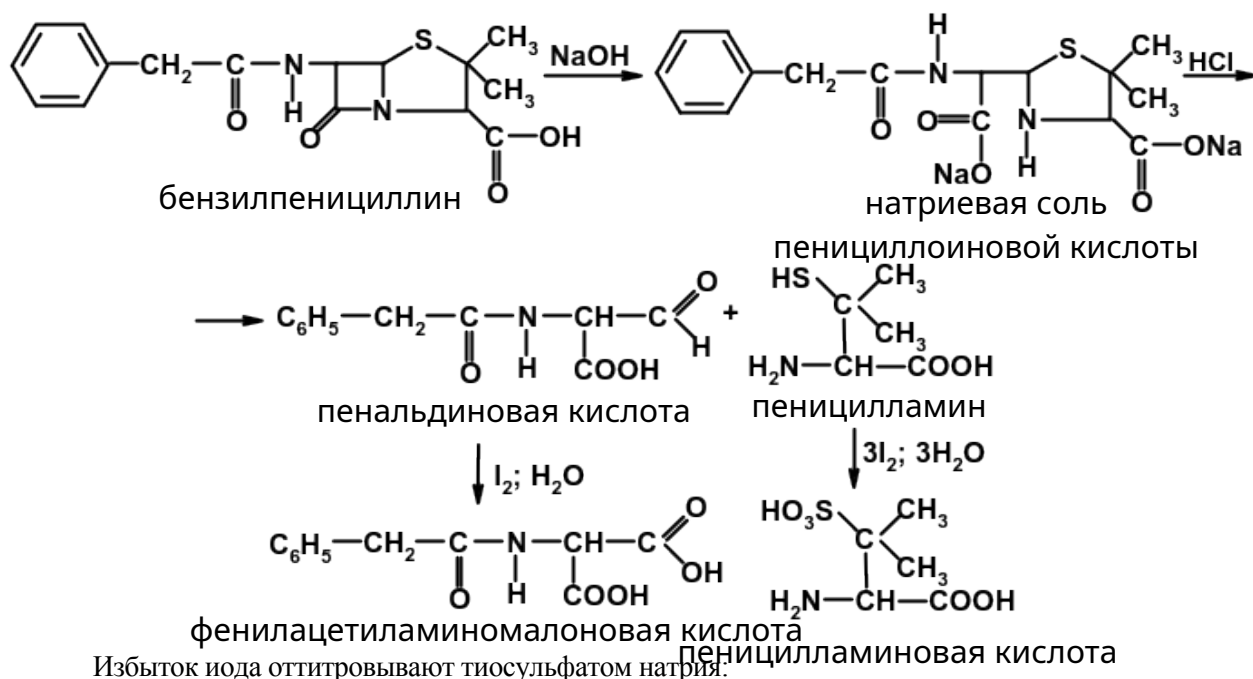
В лекарственном веществе можно обнаружить органически связанную серу по реакции с солями свинца после превращения её в сульфид-ион сплавлением с едкими щелочами:



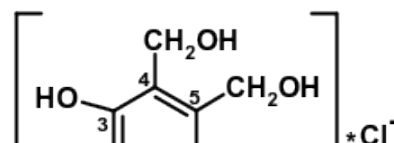
черн.

В препарате открывают ион натрия реакцией по окраске пламени горелки в желтый цвет после минерализации путем сжигания в тигле.

Количественное определение заключается в определении суммы пенициллинов иодиметрическим методом после щелочного гидролиза лекарственного вещества:



Активность препарата устанавливают микробиологическим методом по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка по угнетению зон роста микроорганизмов испытуемым и стандартным образцами.



Пиридоксина гидрохлорид. Pyridoxini hydrochloridum

Витамин В₆ (МНН)

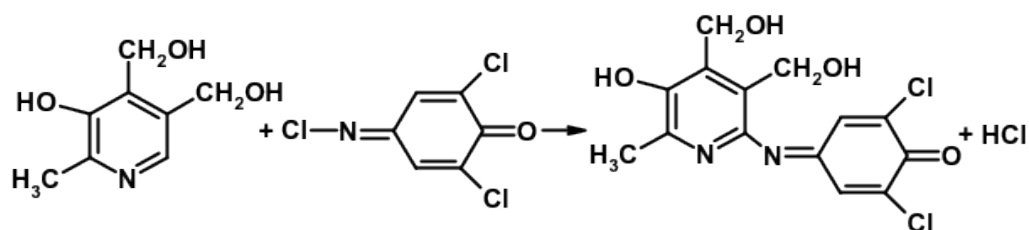
2-метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридина гидрохлорид

Являясь производным пиридина, пиридоксина гидрохлорид имеет полосу поглощения в УФ-области.

В структуре вещества содержатся: фенольный гидроксил, две карбинольные группы, третичная аминогруппа, пиридиновый цикл и хлорид-ион.

Фенольный гидроксил обнаруживают по образованию соли красного цвета при взаимодействии с раствором хлорида железа (III).

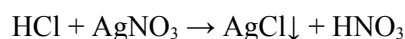
Согласно ФС подлинность пиридоксина подтверждается реакцией образования индофенольного красителя с 2,6-дихлорхинонхлоримидом (голубое окрашивание):



голубое окрашивание

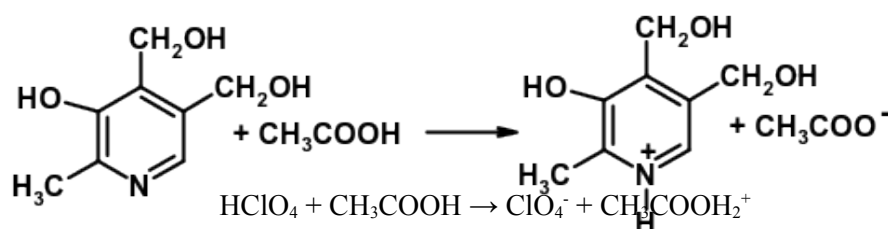
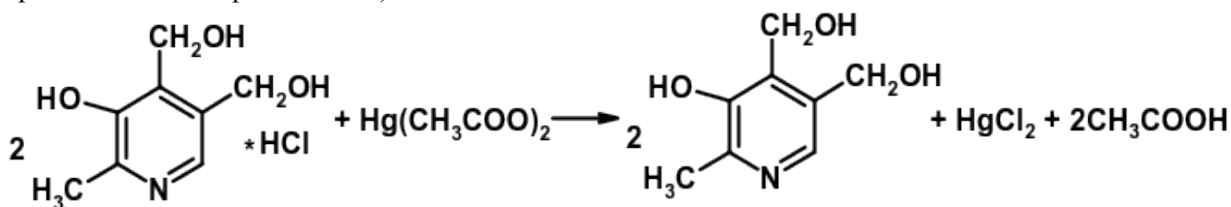
Наличие в молекуле третичной аминогруппы подтверждают с помощью общеалкалоидных реактивов (Бушарда, Драгендорфа, Майера) по образованию комплексных солей, выпадающих в осадок (бурый, оранжевый, белый соответственно).

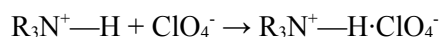
Хлорид-ион обнаруживают с нитратом серебра, по выпадению белого творожистого осадка:



Количественное определение. Так как пиридоксина гидрохлорид является солью слабого основания, то его количественно определяют:

а) методом неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты в присутствии раствора ацетата ртути (титрант – 0,1 моль/л раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый):





б) методом нейтрализации по связанной хлороводородной кислоте в присутствии спирта для растворения выделяющегося основания лекарственного вещества (титрант – 0,1 моль/л раствор гидроксида натрия, индикатор – бромтимоловый синий). Можно применять для анализа методы аргентометрии и меркуриметрии.

Пиридоксина гидрохлорид можно количественно определить спектрофотометрическим, фотоколориметрическим методами, а также аргентометрическим, алкалиметрическим методами.

22.

1. Для оформления протокола анализа *травы полыни горькой* (цельное сырье) напишите латинские названия сырья, производящего растения и семейства. Дайте характеристику сырьевой базы и отличия от других видов полыни.

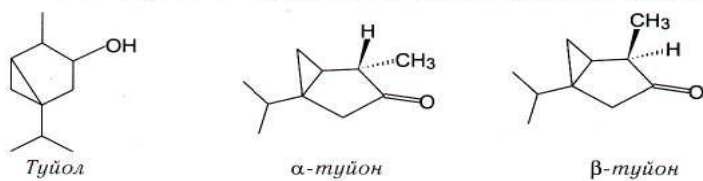
2. Приведите описание внешних признаков сырья, зарисуйте картину микроскопии с указанием анатомо-диагностических признаков полыни горькой; напишите формулы основных действующих веществ; фармакологическую группу, препараты и применение.

Полынь горькая — *Artemisia absinthium* L.; семейство Астровые (Сложноцветные) — *Asteraceae* (*Compositae*).

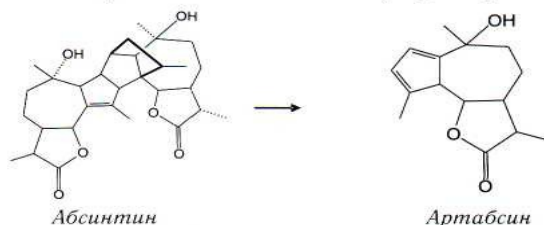
Химический состав

Полынь горькая содержит ароматические горечи: ведущей группой БАС является эфирное масло (около 0,5-2%), в составе которого доминируют бициклические монотерпены — α -туйон и β -туйон (3-10%), туйол (25-75%) и другие терпеноиды — моноциклические терпены (фелландрен), бициклические сесквитерпены (кадинен, бисаболен); второй группой БАС являются горечи — сесквитерпены абсинтин, при расщеплении которого образуется артабсин. При перегонке эфирного масла артабсин и другие сесквитерпены превращаются в смесь хамазулена, гвайазулена и артемазулена (масло зеленого цвета).

Монотерпены как компоненты эфирного масла



Сесквитерпеновые лактоны (горечи)



Компоненты эфирного масла после расщепления абсинтина и артабсина

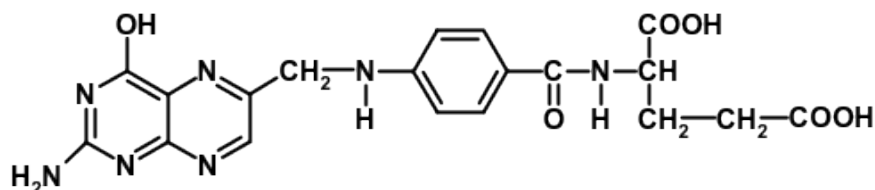


Среди сопутствующих веществ интерес представляют ароматические полиины (капиллин), флавоноиды, которые могут влиять на желчегонную активность.

Применение

Препараты (*настой, настойка, экстракт густой, сбор аппетитный, сбор желудочный, сложная горькая настойка* и др.) применяются как классические горько-пряные желудочные средства, возбуждающие аппетит. Данные средства применяются также при заболеваниях печени и желчного пузыря.

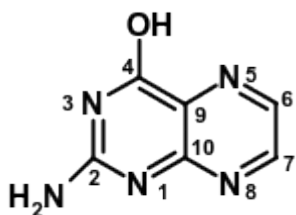
Полынь горькая широко используется также в ликеро-водочной промышленности («*Вермут*»).



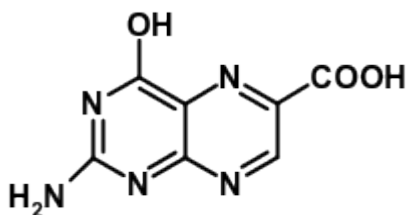
Кислота фолиевая (МНН)

Acidum folicum N-{4-[(2-амино-4-окси-6-птеридил)-метил]-амино}-бензоил-L(+)-глутаминовая кислота. Основу структуры составляет гетероциклическая система – птеридин, состоящая из конденсированных гетероциклов: пиримидина и пиазина.

2-амино-4-оксиптеридин известен под названием птерин, который является структурной основой птериновой кислоты, входящей в состав фолиевой кислоты:

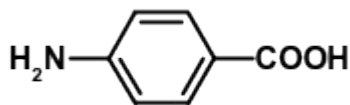


птерин

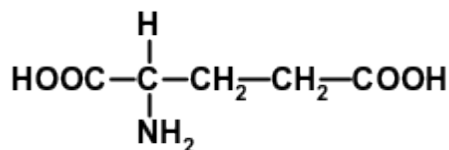


птериновая кислота

Кроме птериновой части в состав структуры кислоты фолиевой входят остатки *p*-аминобензойной и глутаминовой кислот:



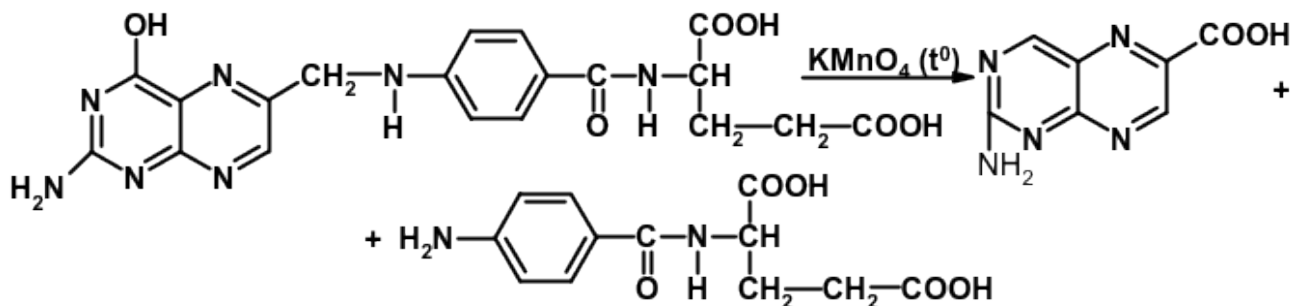
p-аминобензойная кислота



глутаминовая кислота

Фолиевая кислота имеет характерный спектр поглощения в УФ-области.

По химическим свойствам кислоту фолиевую можно отнести к амфотерным веществам, так как в ее структуре содержатся функциональные группы кислотного и основного характера. Фолиевая кислота легко окисляется с образованием птериновой кислоты (для этого используют раствор перманганата калия и нагревание до 80-85°C) и *p*-аминобензоилглутаминовой кислоты:

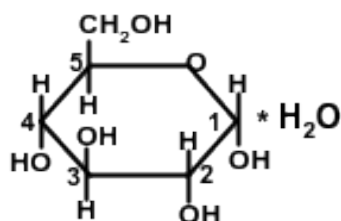


При облучении УФ-светом птериновая кислота флуоресцирует голубым светом.

Фолиевая кислота обнаруживается с помощью реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов в слабощелочной среде. Образуются осадки различных цветов.

Количественное определение Фолиевую кислоту также количественно определяют спектрофотометрическим методом по собственному поглощению в УФ-области спектра, а также фотоколориметрическим методом по реакции образования азокрасителя.

23.

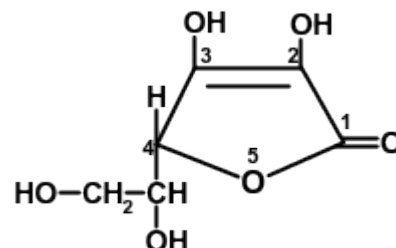


Глюкоза (МНН)

Glucosum

Glucose

α -D-глюкопираноза



Кислота аскорбиновая (МНН)

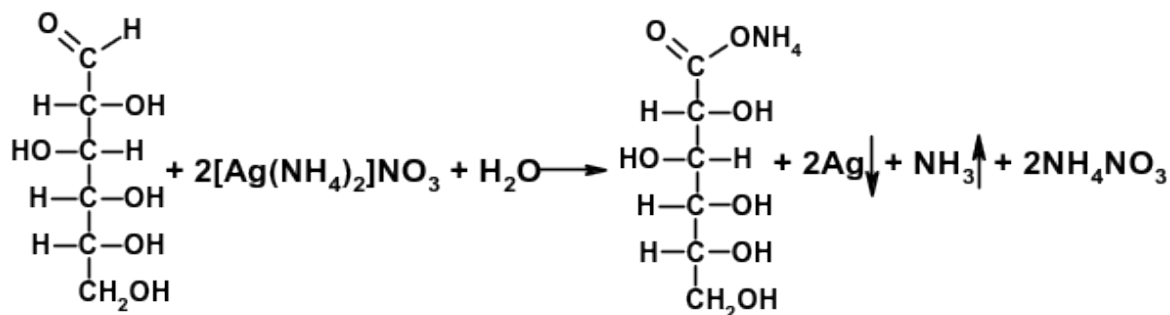
Acidum ascorbinicum

γ -лактон 2,3-дигидро-

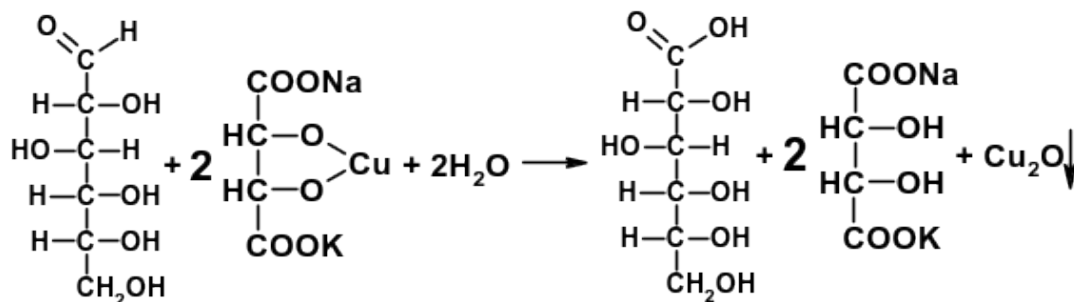
L-гулоновой кислоты

Глюкоза. По химическому строению глюкозу относят к альдегидам, поэтому она обладает окислительно-восстановительными свойствами.

Альдегидную группу глюкозы обнаруживают реакцией образования «серебряного зеркала» с аммиачным раствором нитрата серебра:

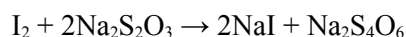
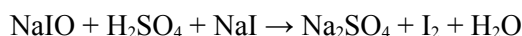
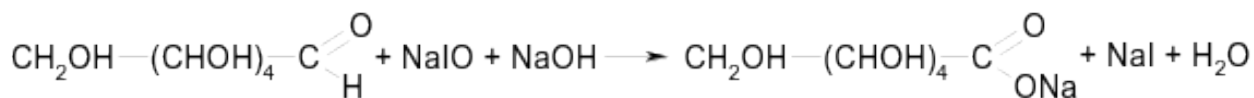


Глюкоза также дает положительную реакцию с реактивом Фелинга:



Для количественного определения глюкозы используют как химические, так и физико-химические методы.

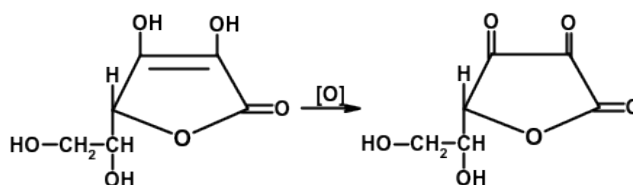
Основным титриметрическим методом является иодиметрия. Глюкозу окисляют в щелочной среде, затем после подкисления непрореагировавший иод оттитровывают тиосульфатом натрия:



Из физико-химических методов используется поляриметрический метод. Зная удельное вращение ($[\alpha]_D^{20}$), длину кюветы (l, дм) и измерив угол вращения (α) можно вычислить концентрацию (%) глюкозы:

$$C\% = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}$$

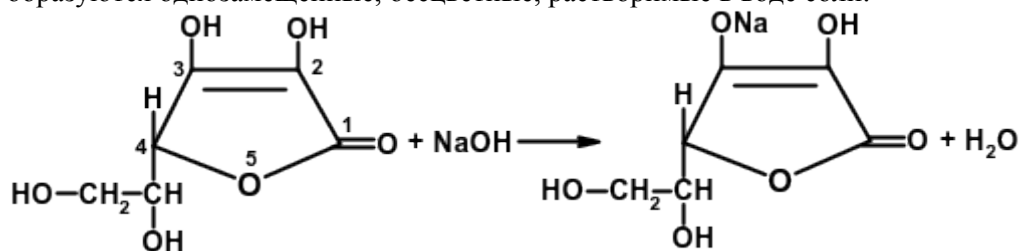
Кислота аскорбиновая. По химическим свойствам кислота аскорбиновая является сильным восстановителем. В кристаллической форме устойчива, но в растворах в присутствии слабых окислителей быстро окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты:



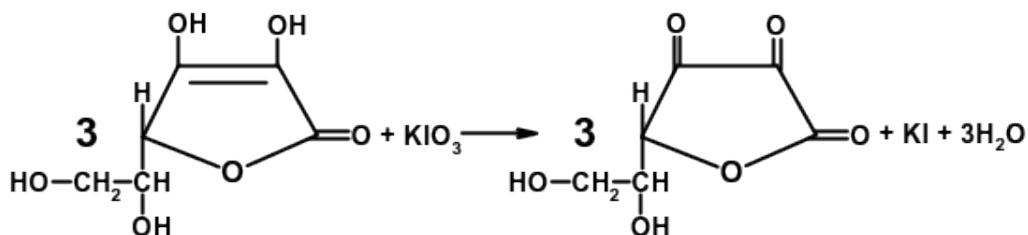
дегидроаскорбиновая кислота

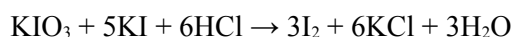
В качестве окислителей используют: растворы нитрата серебра, хлорида железа (III), раствор иода, перманганат калия и др.

Кислотные свойства проявляет за счет наличия в молекуле двух енольных гидроксильных групп. Наиболее подвижным является водород в положении 3 (одноосновная кислота). С растворами щелочей образуются однозамещенные, бесцветные, растворимые в воде соли:



Согласно ФС кислоту аскорбиновую количественно определяют иодатометрическим методом. Титрант – 0,1 моль/л раствор иодата калия. Титрование проводят в присутствии иодида калия:





Избыток йода окрашивает индикатор (крахмал) в синий цвет.

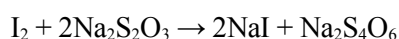
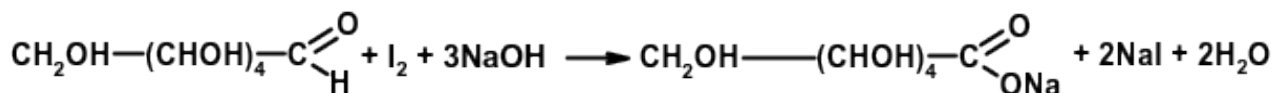
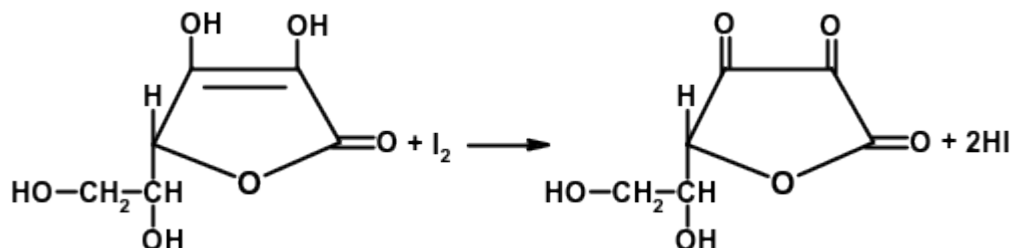
Кроме того, используются иодиметрический и алкалиметрический (титрование раствором гидроксида натрия) методы.

Используют фотоколориметрические способы, основанные на образовании окрашенных продуктов.

В данной лекарственной форме кислоту аскорбиновую обнаруживают по реакции с нитратом серебра. Образуется серый осадок металлического серебра.

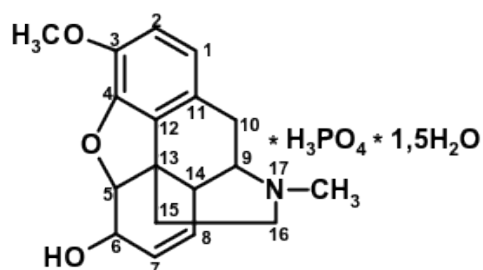
Обнаружению глюкозы мешает кислота аскорбиновой, так как она тоже проявляет восстановительные свойства. Поэтому вначале проводят окисление кислоты аскорбиновой раствором йода, а затем выполняют реакцию на глюкозу с нитратом серебра.

Количественное определение ингредиентов данной лекарственной формы проводят путем титрования вначале кислоты аскорбиновой 0,1М раствором йода до желтого окрашивания. К оттитрованной жидкости добавляют гидроксид натрия и избыток раствора йода. Затем прибавляют разведенную серную кислоту. Выделившийся йод оттитровывают 0,1М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал):

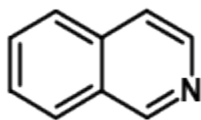


ЗАДАЧА 24.

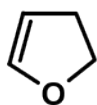
1. Кодеина фосфат (Codeini phosphas) – наркотическое противокашлевое ЛС.



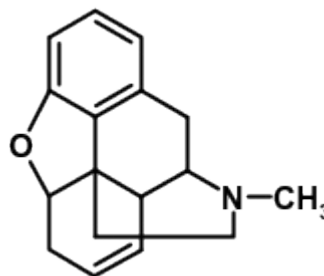
По химическому строению кодеина фосфат относится к N-метилпроизводным морфинана (фенантренизохинолина):



изохинолин



дигидрофуран



N-метилморфинан

В составе молекулы имеются функциональные группы:

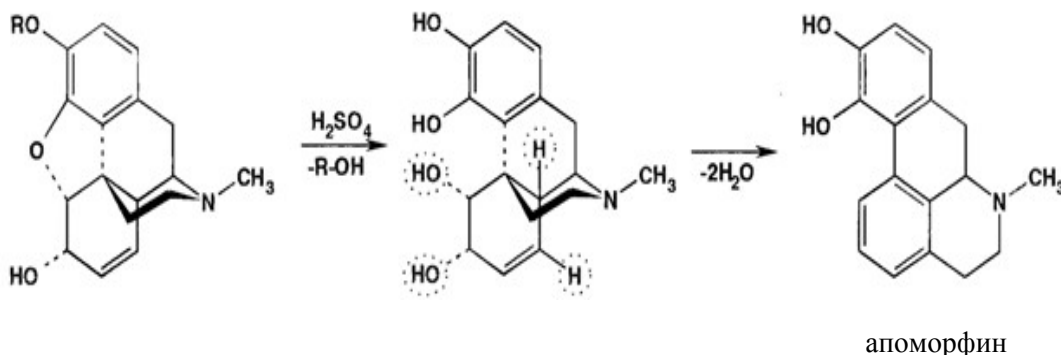
- третичный атом азота; - метоксигруппа; - связанная фосфорная кислота

2. Возможны следующие типы реакций: - реакции окисления, обусловленные восстановительными свойствами частично гидрированных циклов фенантренизохинолинового ядра; - реакции осаждения с общеалкалоидными реактивами, обусловленные наличием третичного атома азота; - реакции осаждения основания кодеина щелочами.

3. Подтверждение подлинности кодеина фосфата: Инструментальные методы: ИК- и УФ-спектрофотометрия Химические реакции:

1) Реакции осаждения с общеалкалоидными реактивами (Бушарда, Драгендорфа, Майера, и др.) за счет третичной аминогруппы

2) Реакция окисления под действием кислот (образования апоморфина), основанная на восстановительных свойствах, обусловленных наличием частично гидрированных циклов фенантренизохинолинового ядра:



От капли раствора хлорида железа (III) раствор приобретает синее окрашивание за счет фенольного гидроксила (реакция комплексообразования), а при последующем добавлении азотной кислоты появляется красное окрашивание.

3) Реакция с реактивом Марки (раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте). Наблюдается пурпурное окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое. (вначале происходит гидролиз метоксигруппы, а затем реакция образования ауринового красителя)

4) Под действием концентрированной азотной кислоты приобретает неизменяющийся оранжевый цвет (реакция окисления, основанная на восстановительных свойствах).

5) Реакция осаждения оснований из растворов при прибавлении раствора NaOH. Выделенные основания имеют характерную температуру плавления.

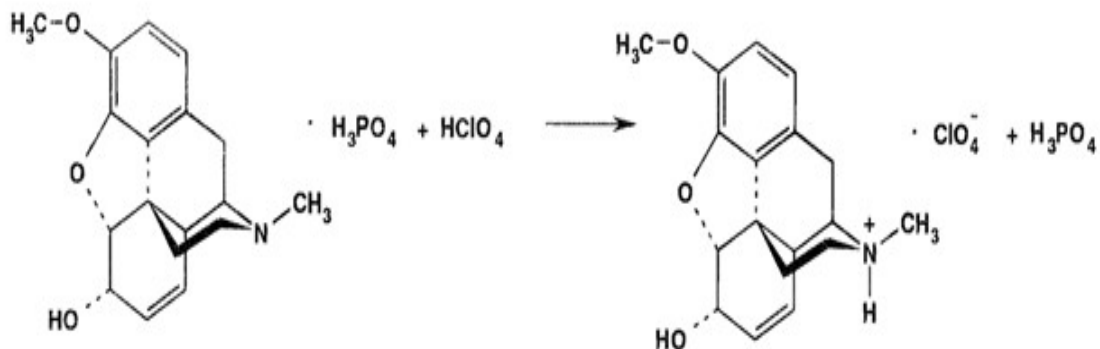
6) Фосфат-ион обнаруживают:

а) с раствором нитрата серебра – образуется желтый осадок: $\text{H}_3\text{PO}_4 + 3\text{AgNO}_3 \rightarrow \text{Ag}_3\text{PO}_4\downarrow + 3\text{HNO}_3$

б) с молибдатом аммония – образуется желтый осадок: $\text{H}_3\text{PO}_4 + 12(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4 + 21\text{HNO}_3 \rightarrow (\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \downarrow + 21\text{NH}_4\text{NO}_3 + 12\text{H}_2\text{O}$

Количественное определение: 1) Метод неводного титрования. Обоснование: усиление основных свойств вещества Титрант: 0,1М хлорная кислота Среда: безводная уксусная кислота. Индикатор: кристаллический фиолетовый

Химизм:



$$f = 1$$

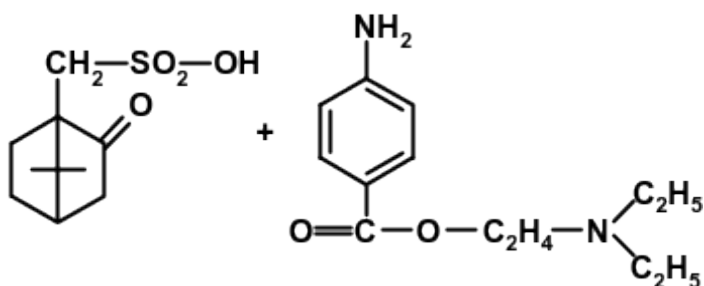
2) Метод алкалиметрии, вариант вытеснения

Обоснование: наличие связанной фосфорной кислоты. Титрант: NaOH. Индикатор: фенолфталеин. В реакцию смесь добавляют хлороформ для извлечения основания кодеина

Химизм: $\text{R}_3\text{N} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 + 2\text{NaOH} \rightarrow \text{R}_3\text{N} \downarrow + \text{Na}_2\text{HPO}_4 + 3\text{H}_2\text{O}$ $f = \frac{1}{2}$

Задача 25

1. Сульфокамфокаин:



Сульфокамфокаин представляет собой смесь кислоты сульфокамфорной и основания новокаина (прокаина).

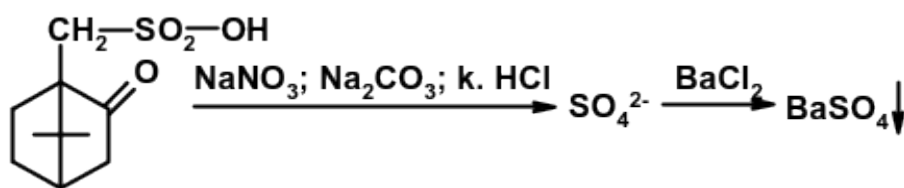
По внешнему виду представляет собой прозрачную слегка желтоватую жидкость.

Химические свойства обусловлены наличием в молекулах следующих групп:

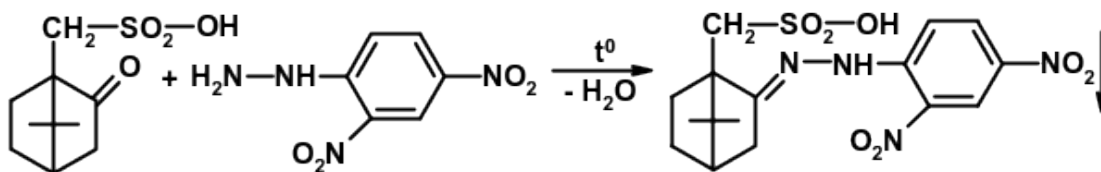
- кислота сульфокамфорная – сульфогруппа и кетогруппа;
- новокаин – первичная ароматическая аминогруппа, сложноэфирная группа, третичный атом азота.

2. Подлинность подтверждается с помощью химических реакций на функциональные группы:

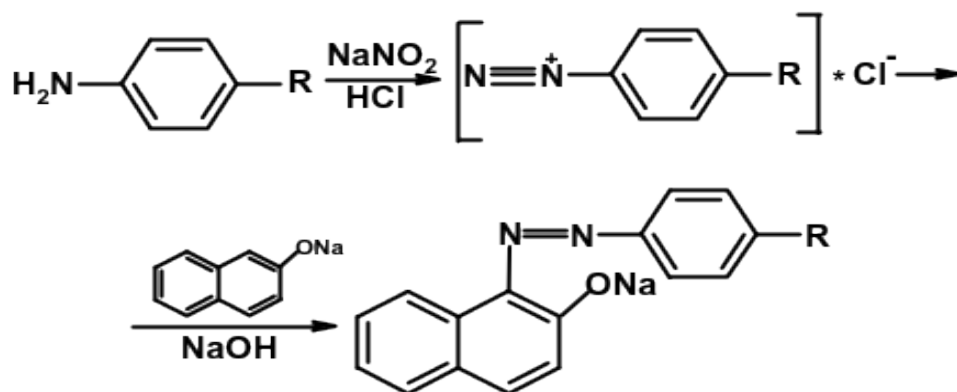
1) На сульфогруппу ($-\text{SO}_3\text{H}$) сульфокамфорной кислоты – после минерализации с последующим добавлением раствора бария хлорида (образуется осадок белого цвета):



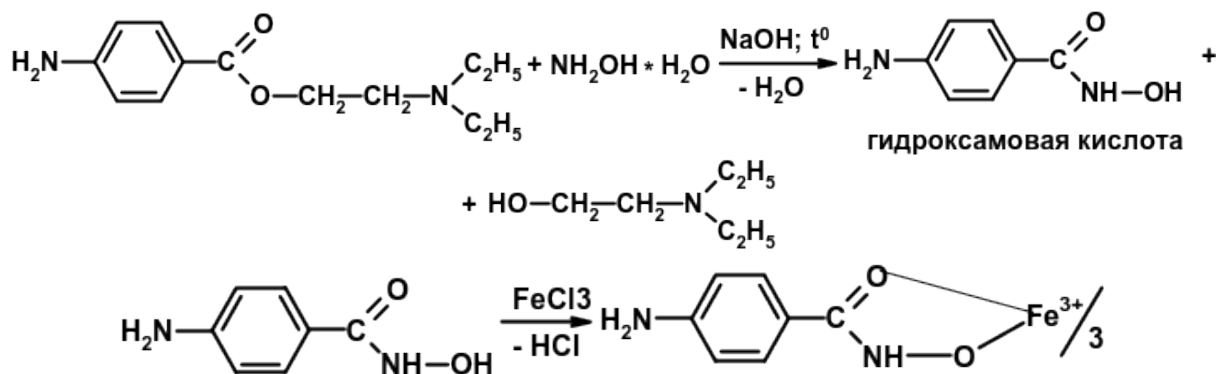
2) На кетогруппу сульфокамфорной кислоты – по реакции взаимодействия с 2,4-динитрофенилгидразином. В результате образуется гидразон желтого цвета:



3) На первичную ароматическую аминогруппу ($\text{Ar}-\text{NH}_2$), содержащуюся в прокаине реакцией образования азокрасителя (реактивы: раствор NaNO_2 ; разведенная HCl , затем щелочной раствор β -нафтола):



4) На сложноэфирную группу, содержащуюся в прокаине (гидроксамовая проба) – появляется красное окрашивание:

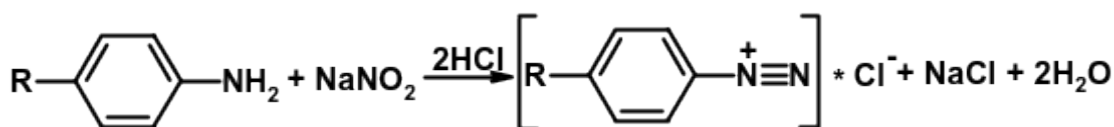


3. количественное определение:

1) Нитритометрический метод (прокаин)

Обоснование: способность ароматической аминогруппы вступать в реакцию диазотирования. Титрант – 0,1 М NaNO₂, в присутствии HCl, катализатор – KBr. Индикатор: смесь тропеолина 00 и метиленового синего. Переход окраски: от красно-фиолетовой до голубой. Титруют медленно и на холоду

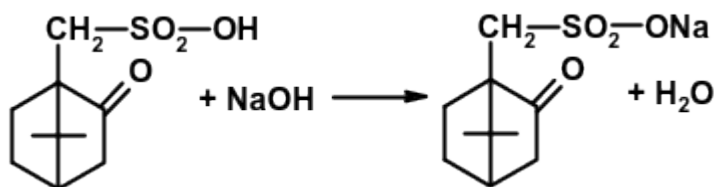
Химизм:



f = 1

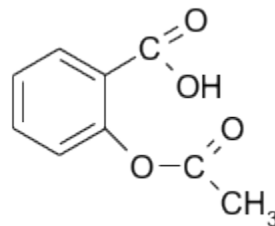
2) Алкалиметрический метод (кислота сульфокамфорная) в присутствии хлороформа для растворения выделяющегося основания новокаина.

Обоснование: кислотные свойства вещества. Титрант: NaOH. Индикатор: фенолфталеин. Переход окраски: от бесцветной до розовой



Задача 26

1. Кислота ацетилсалициловая - Acidum acetylsalicylicum, салициловый эфир уксусной кислоты:



Фармакологическая группа: НПВС

Применение: как противовоспалительное, жаропонижающее, обезболивающее средство.

2. Кислота ацетилсалициловая – сложный эфир кислот салициловой и уксусной. Относится к эфирам ароматических кислот.

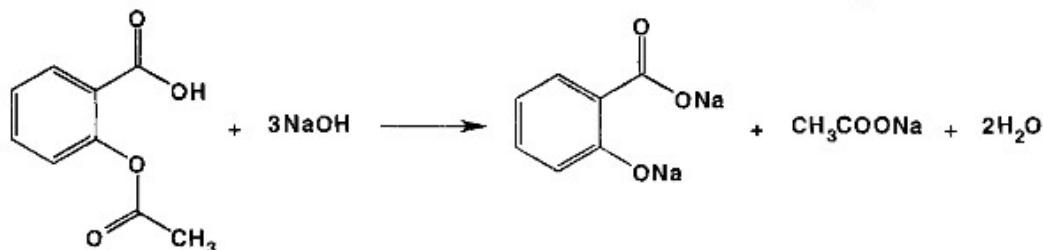
Это белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко растворим в 95% этиловом спирте и щелочах.

УФ-спектр 0,007%-ного раствора кислоты ацетилсалициловой в хлороформе имеет в области 260-350 нм максимум поглощения при 278 нм, а УФ-спектр 0,001%-ного раствора в 0,1 М растворе серной кислоты в области 220-350 нм — два максимума при 228 и 276 нм и один минимум поглощения при 257 нм.

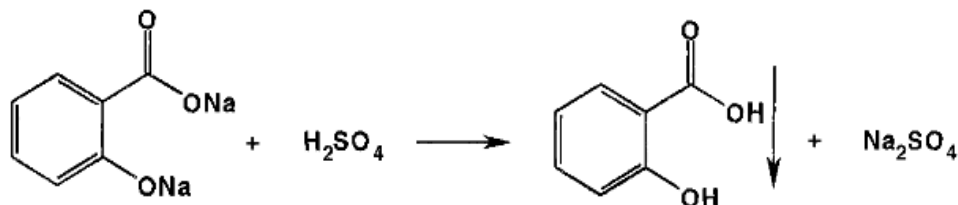
Химические свойства кислоты ацетилсалициловой проявляются за счет входящих в ее структуру сложноэфирной и карбоксильной групп.

3. Качественные реакции:

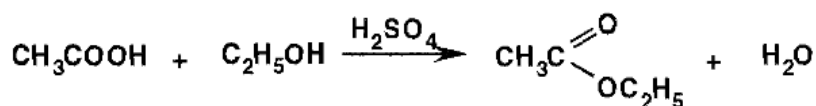
1) Рц гидролиза - основана на разрушении молекулы под действием щелочи:



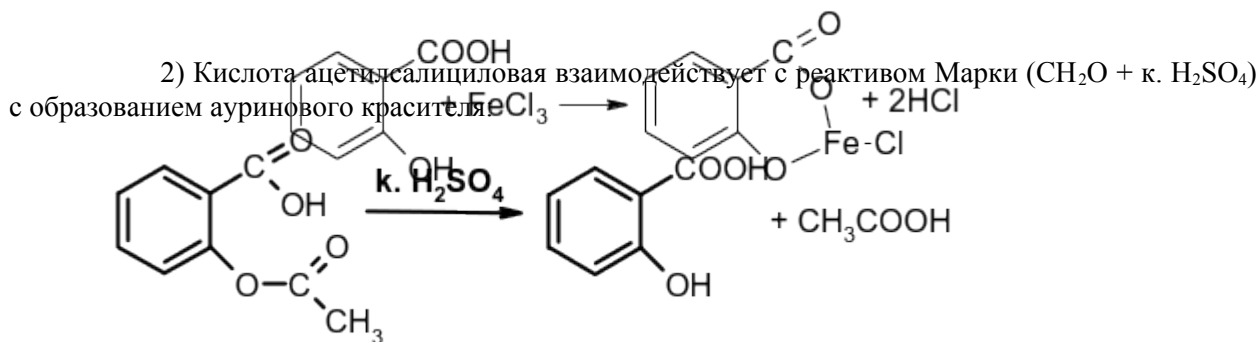
Затем смесь подкисляют H_2SO_4 разв. и наблюдают образование осадка салициловой кислоты:

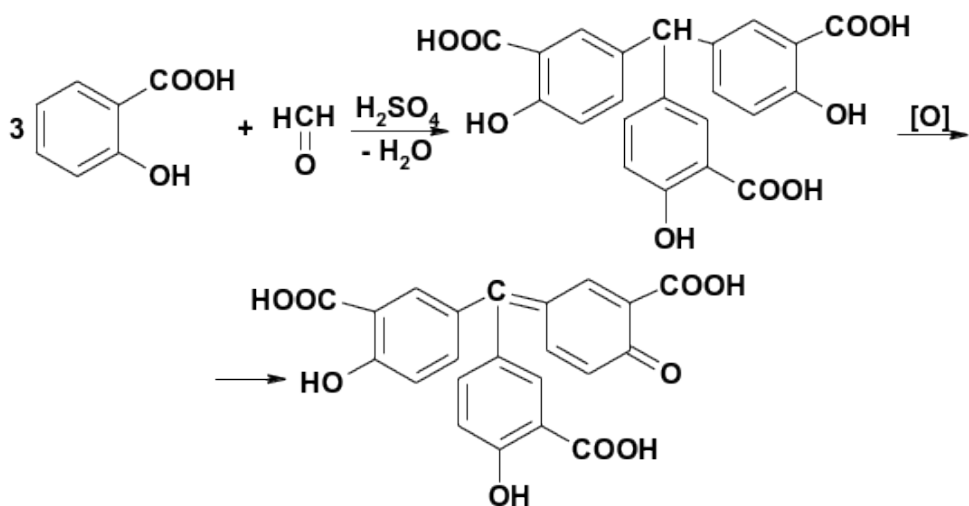


К фильтрату, содержащему уксусную кислоту, прибавляют этанол и концентрированную серную кислоту — образуется уксусноэтиловый эфир, имеющий характерный запах:



Салициловую кислоту идентифицируют по образованию фиолетового окрашивания после прибавления раствора железа (III) хлорида:

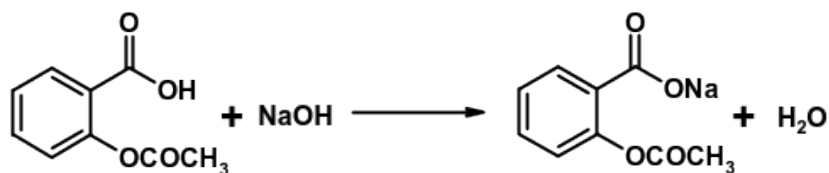




Количественное определение:

Алкалиметрический метод, вариант нейтрализации. Обоснование: кислотные свойства вещества. Титрант: NaOH. Индикатор: фенолфталеин. Растворитель: нейтрализованный по фенолфталеину этанол

Химизм:



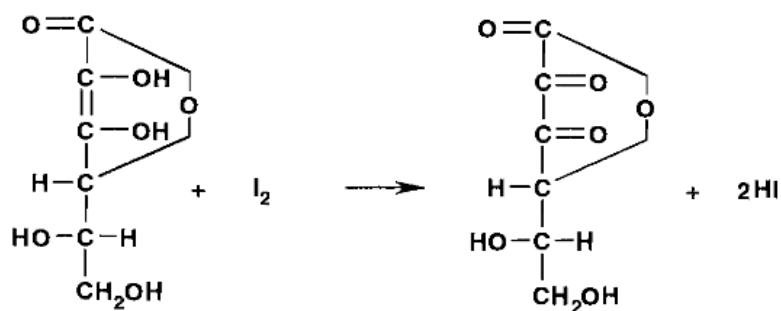
Известны методики количественного определения с использованием спектрофотометрического метода.

5. Способ количественного определения кислоты аскорбиновой:

Метод иодометрии. Обоснование: способность кислоты аскорбиновой к окислению

Титрант: калия йодат в присутствии калия йодида. Индикатор: крахмал. Изменение окраски: от бесцветной до синей

Химизм:

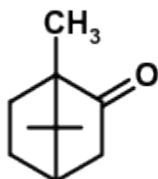


$$f = \frac{1}{2}$$

6. Аскорбиновая кислота неустойчива, под даже слабых окислителей она окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты. Процесс обратн

Задача 27

1. Камфора - Camphora



Белые кристаллические куски или бесцветный кристаллический порошок, или прессованные плитки с кристаллическим строением, легко режущиеся ножом, слипающиеся в комки, отличается сильным характерным запахом и пряным горьковатым, а затем охлаждающим вкусом. Камфора практически нерастворима в воде, легко растворима в этаноле, очень легко — в эфире, хлороформе, легко растворима в жирных маслах. Образует густые прозрачные жидкости (эвтектические смеси) с фенолом, ментолом, тимолом, хлоралгидратом, а также постепенно возгоняется даже при обычной температуре, образуя в верхних частях сосуда кристаллический сублимат. При осторожном нагревании полностью возгоняется без обугливания. Горит светлым пламенем, флуоресцирует в УФ-свете.

В медицинской практике применяют d, l изомеры и рацемат. Согласно НД удельное вращение ($[\alpha]_D^{20}$) для:

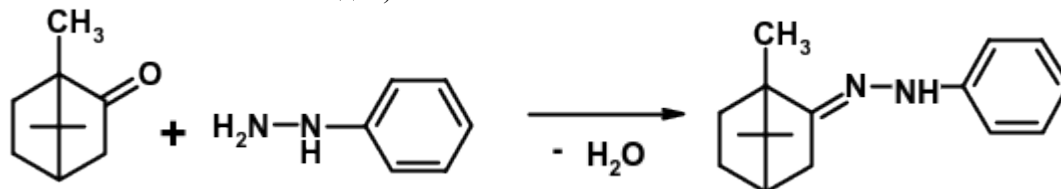
- l-изомера находится в пределах от -39° до -44° (10% спиртовый раствор);
- d-изомера $+44,3^\circ$ (10% спиртовый раствор);
- рацемата от -1° до $+1^\circ$.

Камфора является бициклическим терпеном.

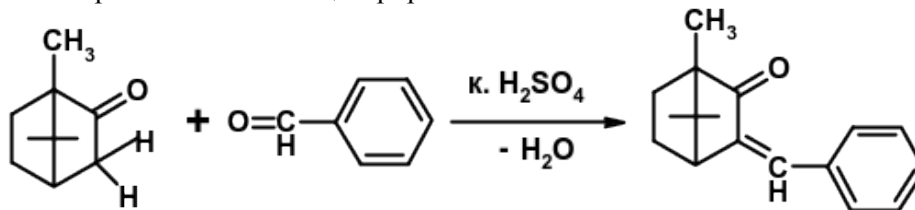
2. Подлинность подтверждается по характерному спектру поглощения.

Качественные реакции:

1) Кетонная группа ($>C=O$) обнаруживается с помощью реакций образования гидразонов (образуется белый или желтый осадок):



2) Метиленовая группа обнаруживается с помощью реакции конденсации с альдегидами, в присутствии серной кислоты концентрированной:

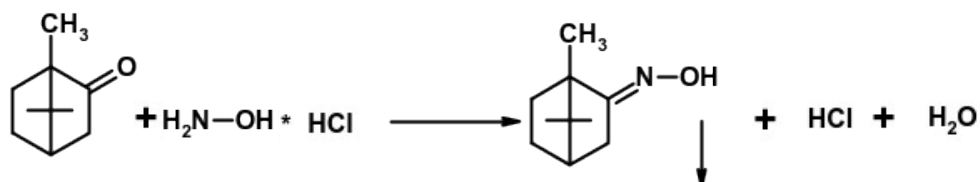


Количественное определение:

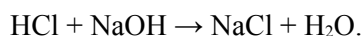
Оксимный метод

Обоснование: способность камфоры образовывать оксим под воздействием гидросиламина

Оксимы определяются гравиметрически

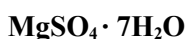


Выделившееся в эквивалентное количество кислоты хлористоводородной можно определить алкаиметрически по фенолфталеину:



Задача 28

На фармацевтическое предприятие поступила субстанция для производства раствора магния сульфата 25% для инъекций.



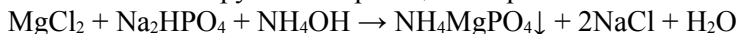
Магния сульфат. Magnesii sulfas

Белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле, легко выветривается на воздухе при неправильном хранении.

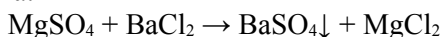
Фармгруппа и применение. *Фармакологическое действие* - гипотензивное, спазмолитическое, противосудорожное, желчегонное, слабительное, седативное. Подавляет освобождение медиаторов (преимущественно ацетилхолина) в ЦНС и периферических синапсах. **Показания** препарата Магния сульфата раствор для инъекций: Артериальная гипертензия, эклампсия, судорожный синдром (включая эпилептический статус), обезболивание родов, интоксикация солями тяжелых металлов.

Для установления доброкачественности магния сульфата обязательно проводят испытания на "кислотность или щелочность" и "потерю массы при прокаливании". Кислотность или щелочность определяют путем добавления к испытуемому раствору 0,01 М раствором натрия гидроксида (индикатор - фенолфталеин). Должно расходоваться не более 2-х капель титранта.

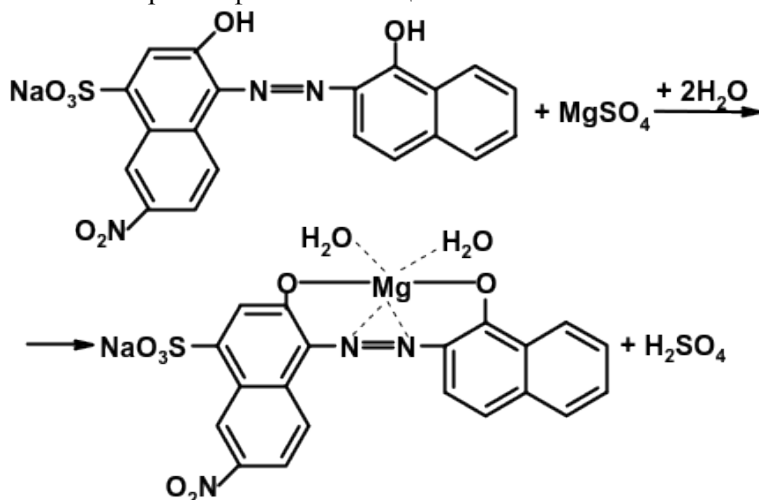
Ион магния обнаруживают реакцией образования белого осадка магния-аммония фосфата:



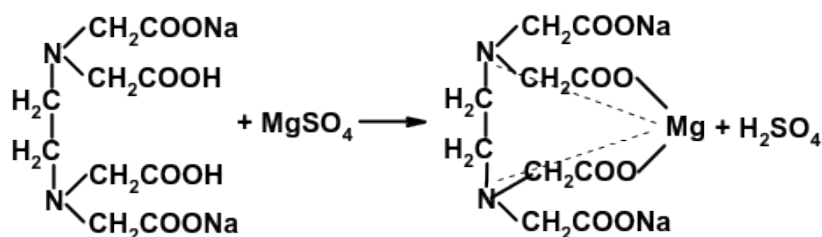
Сульфат-ион обнаруживают по реакции с хлоридом бария, образуется белый осадок бария сульфата:



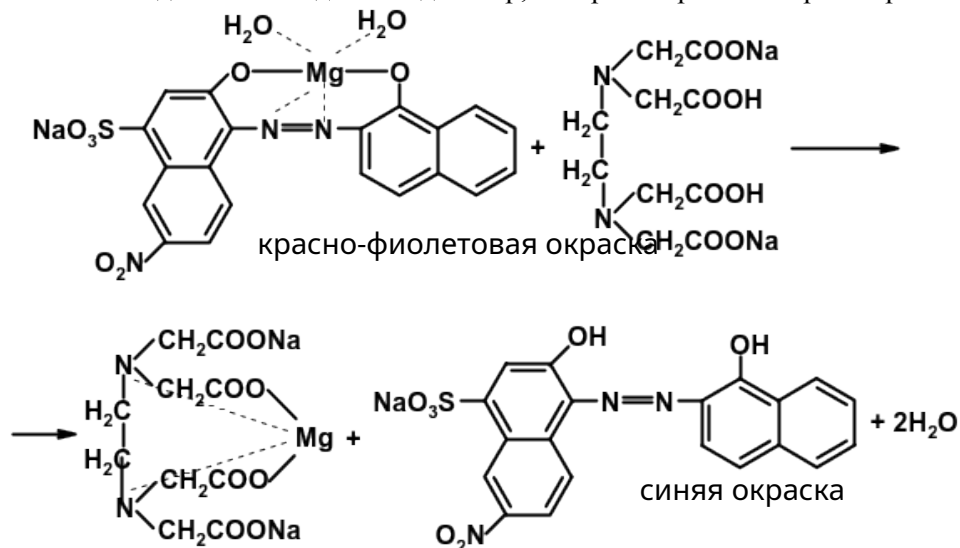
Магния сульфат количественно определяют прямым комплексонометрическим методом в среде аммиачного буфера. Индикатор – кислотный хром черный специальный образует с ионом магния комплекс красно-фиолетового цвета:



Титрант – трилон Б – связывает ионы магния в комплексное соединение:



В эквивалентной точке избыток титранта взаимодействует с ионами магния, содержащимися в комплексе металл-индикатор (комплекс окрашен в красно-фиолетовый цвет). В результате освобождается свободный индикатор, который окрашивает раствор в синий цвет:



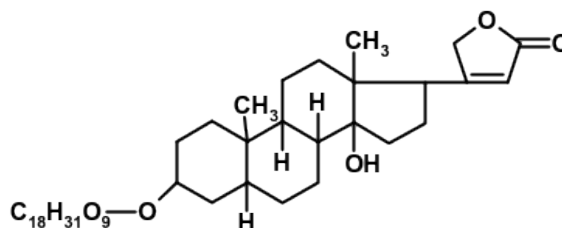
Инъекционные лекарственные формы являются обособленной группой лекарственных форм, вводимых в организм при помощи шприца с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек.

Задача 29

Фармацевтическое предприятие закупило субстанцию дигитоксина для производства лекарственной формы.

Дигитоксин (МНН)

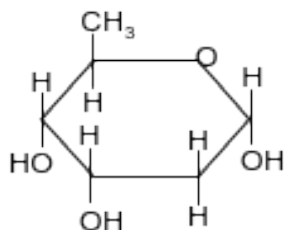
Digitoxinum



Дигитоксин по химической структуре представляет собой гликозид, состоящий из сахарной части и агликона-дигитоксигенина.

В структуру дигитоксигенина входит стероидная часть (производное циклопентанофенантрена) и пятичленный лактон с двойной связью.

Сахарная часть состоит из трех молекул дигитоксозы. Все СГ являются О-гликозидами. Образование гликозидной связи происходит за счет атома кислорода полуацетального гидроксила сахара и атома водорода гидроксила у С3 агликона СГ.



Подлинность:

1. Стероидный цикл обнаруживают с помощью следующих реакций:

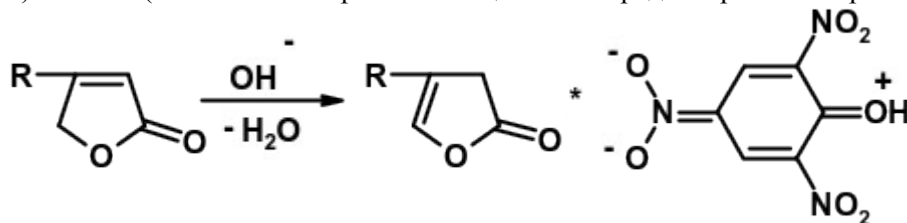
а) Либермана-Бурхарда (зеленое окрашивание с уксусным ангидридом и кислотой серной концентрированной);

б) со смесью концентрированных серной, фосфорной кислот и железа (III) хлоридом (флуоресценция).

2. Лактонное кольцо обнаруживают с помощью реакций:

а) Легалья (красное окрашивание с нитропруссидом натрия в щелочной среде);

б) Бальета (с кислотой пикриновой в щелочной среде – оранжево-красное окрашивание):



оранжево-красное окрашивание

3. Сахарную часть идентифицируют с помощью реакции Пезеца: с ксантгидролом, ледяной уксусной и концентрированной серной кислотами – красное окрашивание.

Согласно ФС дигитоксин идентифицируют по ИК-, УФ-спектрам, а также с помощью методов ТСХ и ВЭЖХ.

Количественное определение. Активность дигитоксина определяют биологическим методом. Испытания проводят на лягушках, голубях или кошках. В лекарственных препаратах дигитоксин количественно определяют спектрофотометрическим или фотокolorиметрическим методами.

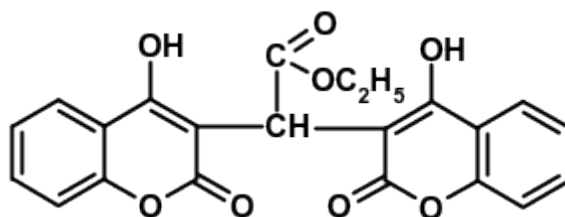
Примение: Сердечные гликозиды и негликозидные кардиотонические средства, Фармакологическое действие - кардиотоническое, антиаритмическое, улучшающее аккомодацию глаза. Хроническая сердечная недостаточность, в т.ч. с тахисистолической формой мерцания предсердий, сердечная недостаточность с низким сердечным выбросом, пароксизм синусовой тахикардии, вызванной острой сердечной недостаточностью, трепетание предсердий (для перевода в мерцание, а затем — в нормальный синусовый ритм), профилактика пароксизмов предсердной тахикардии. Астенопия, пресбиопия, латентная гипертензия и усталость глаз, нарушение внутриглазного кровообращения, боль в глазах (при мигрени).

Хранение: хранят по списку А, в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги. Такие условия позволяют не допускать гидролитического расщепления. Большое влияние на стабильность СГ оказывают ферменты, поэтому при хранении необходимо их инактивировать. Это достигается путем высушивания сырья при 40-60 град, или обработки его парами этанола, эфира, хлороформа.

Задача 30

На химико-фармацевтическое предприятие поступили субстанция неодикумарина и плоды амми большой для производства лекарственных препаратов.

Неодикумарин.



Neodicumarinum.

Фарм группа и мед применение. Антикоагулянты непрямого действия (антивитамины группы К), назначают для профилактики и лечения тромбозов по схеме. физические свойства. Белый или белый со слегка кремовым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Т плавл 175-178 град или 151-154.

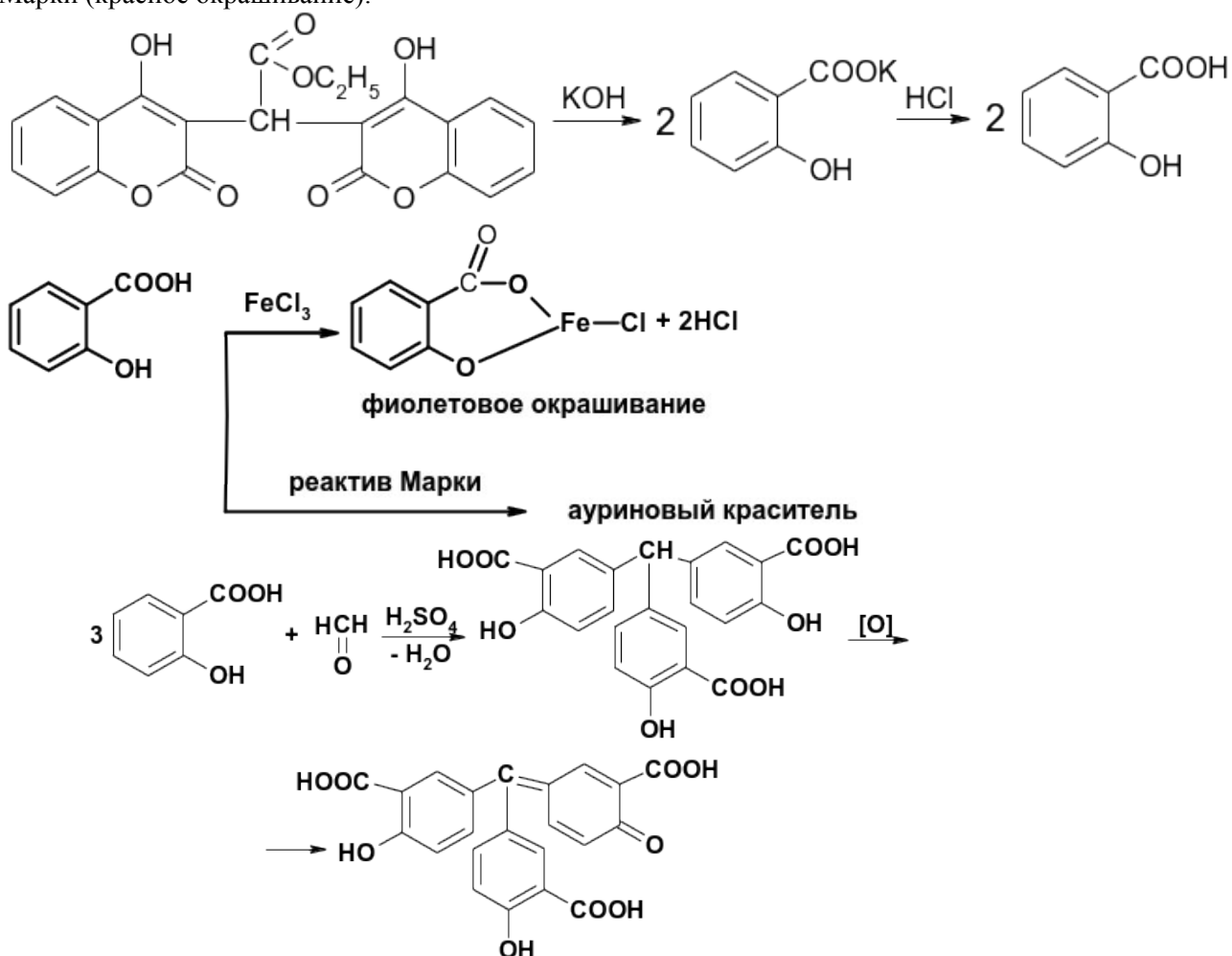
Может образовывать несколько полиморфных модификаций, которые различаются по т плавл.

Подлинность можно установить с помощью ИК-спектров, УФ- спектрофотометрии.

Неодикумарин с одной стороны является сложным эфиром, а с другой – содержит лактонное кольцо. Функциональные группы: фенольный гидроксил, лактонный цикл, этоксильная, кетонная, нитрогруппа.

Химические свойства и реакции подлинности.

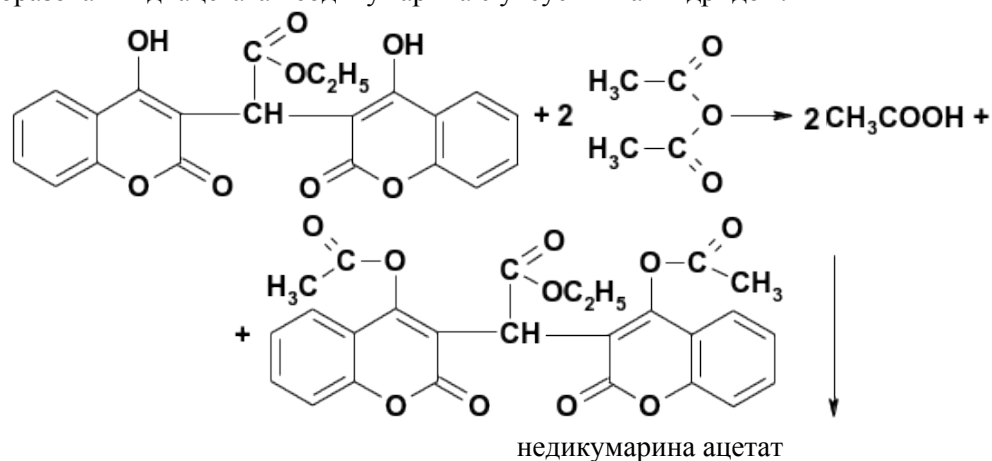
Так как дикумарин является этиловым эфиром, то он легко разлагается при сплавлении с щелочами с образованием салициловой кислоты, которая обнаруживается с помощью реакций взаимодействия с: а) раствором железа (III) хлорида (фиолетовое окрашивание); б) с реактивом Марки (красное окрашивание).



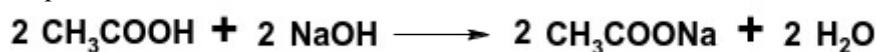
Этоксигруппа после гидролиза в щелочной среде обнаруживается иодоформной пробой.
 $C_2H_5OH + 6NaOH + 4I_2 \rightarrow CHI_3\downarrow + HCOONa + 5NaI + 5H_2O$

йодоформ
желтый

Количественное определение неодикумарина выполняют гравиметрическим методом после образования диацетата неодикумарина с уксусным ангидридом.



Выделившуюся в эквивалентном количестве уксусную кислоту можно определить алкалиметрически.



Расчетная формула

Расчет результатов анализа:

$$X = mF100/g$$

где x – массовая доля определяемого вещества, %; m – масса весовой гравиметрической формы, г; F – гравиметрический фактор; g – масса навески, г.

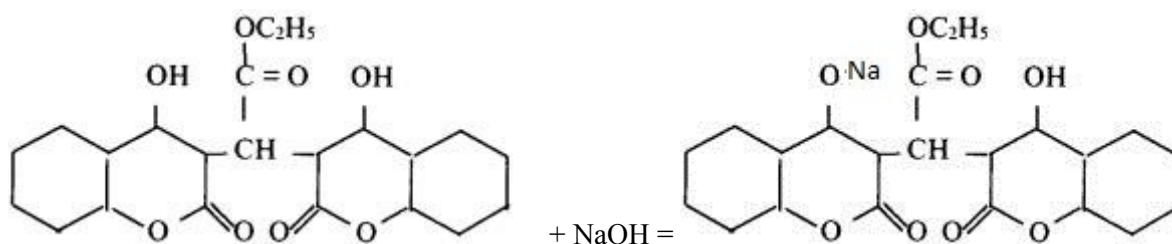
Гравиметрический фактор представляет собой отношение молекулярной массы определяемого вещества и молекулярной массе весовой формы и вычисляется по формуле:

$$F = aM_{\text{ОВ}}/bM_{\text{ГФ}}$$

где a , b – стехиометрические коэффициенты;

$M_{\text{ОВ}}$ – молекулярная масса определяемого вещества, $M_{\text{ГФ}}$ – мол масса гравим формы

Второй метод основан на кислотных свойствах растворов в органических растворителях, обусловленных наличием в молекуле двух гидроксильных групп. Определение проводят методом нейтрализации, титруя 0,1 М раствором гидроксида натрия, растворитель ацетон, индикатор: смесь метилового красного и метилового синего. Происходит образование монозамещенной соли (енолята):



$$F_{\text{ЭКВ}} = 1$$

$$\text{Формула } G = vkt/p/a$$

Где p – масса таблеток

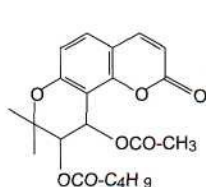
A – масса навески

Для проведения аналитического контроля ЛРС:

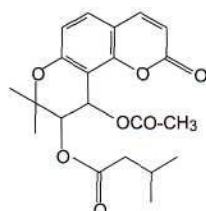
1. Амми большая *Ammi majus*, семейство Зонтичные *Apiaceae*, плоды амми большой *Fructus Ammi majoris*

Химический состав

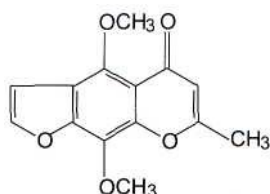
В качестве ведущей группы БАС плоды содержат хромоны (производные фуранохромона) — келлин, виснагин, келлинин. Основным действующим веществом является келлин, количество которого может достигать 2,5%. В основном он накапливается в зрелых плодах, но достаточные количества его обнаружены в незрелых плодах и корне. Ко второй группе действующих веществ относятся пиранокумарины (производные α -бензопирона) — дигидросамидин, виснадин. Сопутствующие вещества — флавоноиды, эфирное масло (до 0,2%), жирное масло (до 20%).



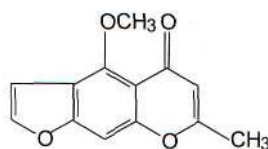
Виснадин



Дигидросамидин



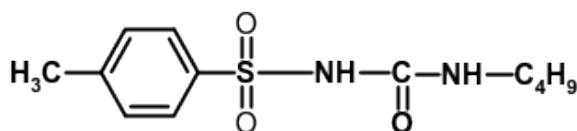
Келлин



Виснагин

Задача 31

Производные бензосульфониломочевины.

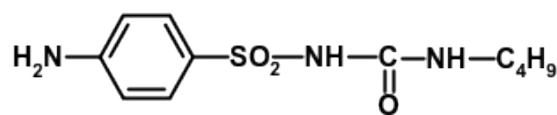


Бутамид

Butamidum

N-(*n*-метилбензолсульфонил)-

N'-бутилмочевина



Букарбан

Bucarbanum

N-(*n*-аминобензолсульфонил)-

N'-бутилмочевина

Оба вещества являются производными алкилуридов бензолсульфокислот.

Функциональные группы: гидроксильная, карбонильная, сульфонная, вторичная аминогруппа, первичная ароматическая аминогруппа.

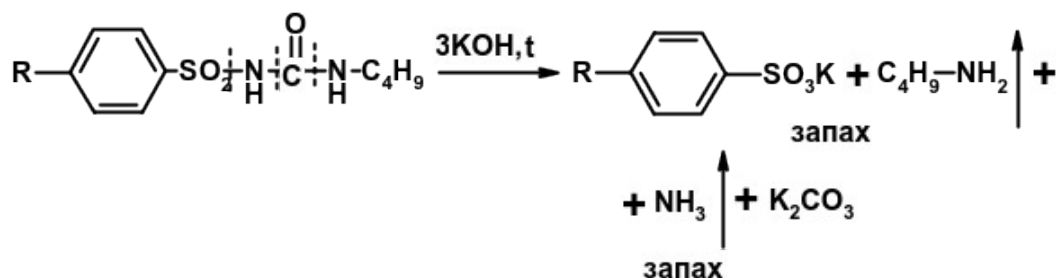
Физико-химические свойства букарбана (карбутамид) — бел кристалл порошок, практ нераств в воде, малорастворим в этаноле, умеренно растворимы в растворах щелочей, проявляют кислотные свойства.

Для идентификации используют: 1. ИК- спектроскопию в области 4000-650 cm^{-1} , должны соответствовать стандарту. 2. УФ – спектрофотометрия раствор карбутамид в этаноле имеет максимум при 269 нм, в 0,1 М растворе HCl при 266 и 272 нм

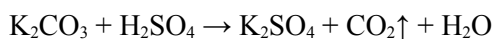
Подлинность:

I. Групповые реакции:

1. Остаток мочевины обнаруживают путем нагревания вещества с раствором калия гидроксида:



При последующем прибавлении разведенной серной кислоты наблюдается выделение оксида углерода (IV):

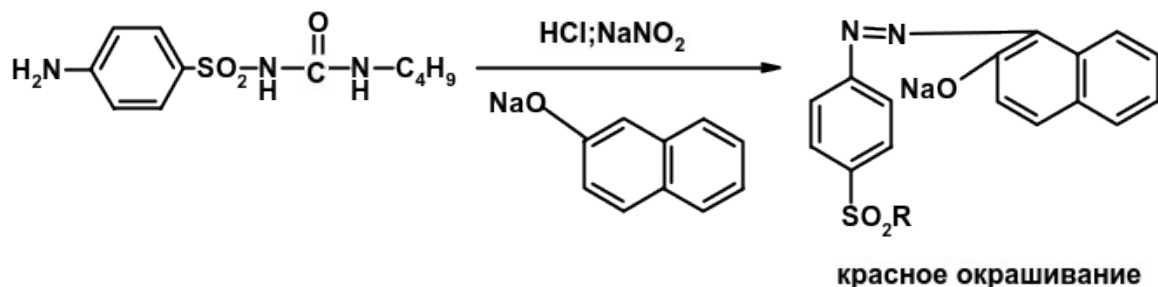


2. Гидролиз в кислой среде

3. Наличие серы устанавливают после спекания со смесью карбоната и нитрата калия, затем плав растворяют в HCl и в фильтрате открывают сульфат-ион.

II. Специфические реакции:

Букарбан, в отличие от бутамида, дает реакцию образования азокрасителя аналогично сульфаниламидам.



2. из раствора карбутамида в этаноле под действием сульфата меди (2) выпадает окрашенный мелкокристаллический осадок, который постепенно обесцвечивается.

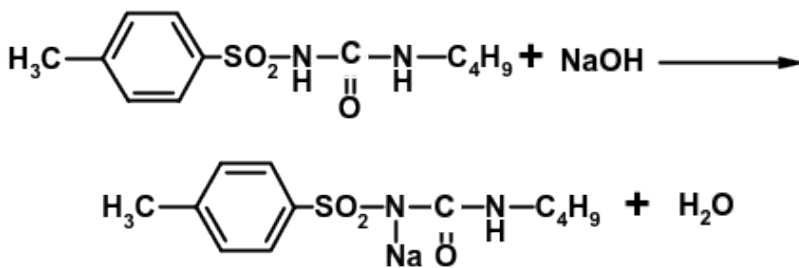
3. Карбутаמיד при нагревании с 0,2% раствором нингидрина в бутиловом спирте приобретает фиолетовое окрашивание

4. микрокристаллоскопические реакции с иодом калия, хлоридом кадмия, железо- медными комплексами и т.д.

5. при взаимодействии с аллоксаном образуются окрашенные производные пурпуровой кислоты.

Количественное определение:

Так как бутаמיד проявляет слабые кислотные свойства, то для его количественного определения используют алкалиметрию (растворитель - диметилформамид; титрант – раствор натрия гидроксида; индикатор - тимолфталеин).

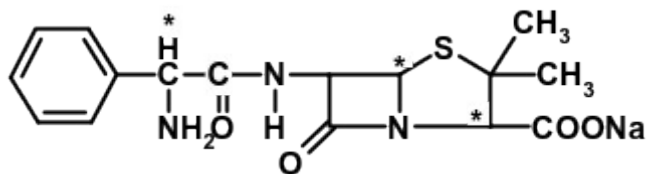


Количественное определение букарбана проводят по первичной ароматической аминогруппе нитритометрическим, а также броматометрическими методами. Количественное определение бутамида проводят методом неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты, титрант хлорная кислота, КТТ устанавливают потенциометрически.

При неправильном хранении бутаמיד и букарбан подвергаются гидролизу с образованием сульфанилмочевины или мочевины, которые обнаруживаются методом ВЭЖХ.

Хранят лекарственные вещества по списку Б в хорошо укуповенной таре в сухом, защищенном от света месте, чтобы не допустить гидролиза.

Задача 32

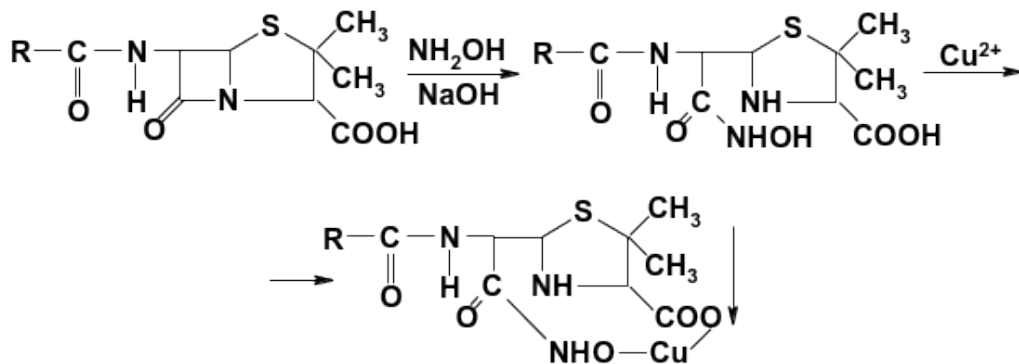


Ампициллина натриевая соль (МНН) Ampicillinum - natrium

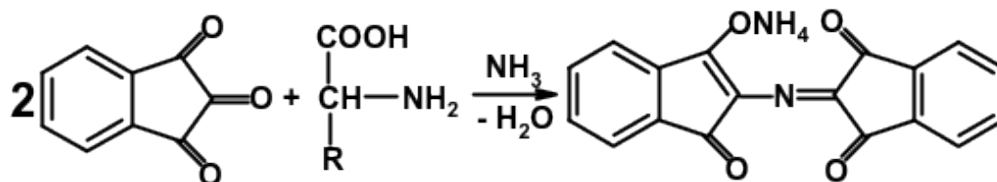
Ампициллина-натриевая соль является производным 6-аминопенициллановой кислоты, которая в свою очередь является конденсированной системой β-лактамида тиазолидина (пенициллины). Как правило, эти соединения непрочно и очень легко разрушаются при неправильном хранении.

Химические реакции подлинности:

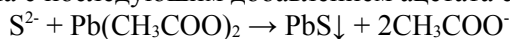
1) Гидроксамовая проба (по наличию β-лактамного цикла). Образуются гидроксаматы меди:



2) Наличие фениламиноуксусной кислоты подтверждают реакцией с нингидрином:



3) Органически связанную серу обнаруживают после минерализации с натрия гидроксидом до сульфид-иона с последующим добавлением ацетата свинца:

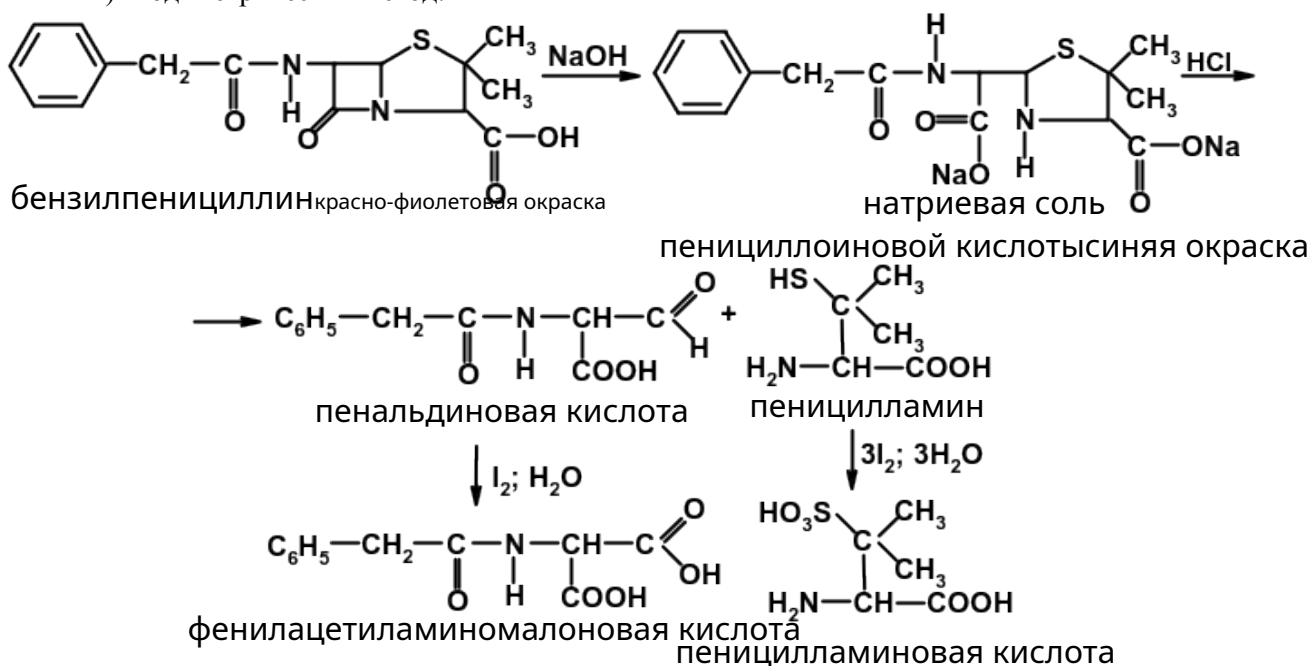


черн.

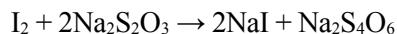
4) Бесцветное пламя окрашивается в желтый цвет катионом натрия.

Количественное определение:

1) Йодиметрический метод:

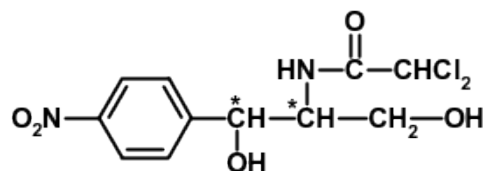


Избыток иода оттитровывают тиосульфатом натрия:



2) Биологический метод диффузии в агар.

БИЛЕТ 33



Левомецетин. Levomycetinum Хлорамфеникол (МНН)

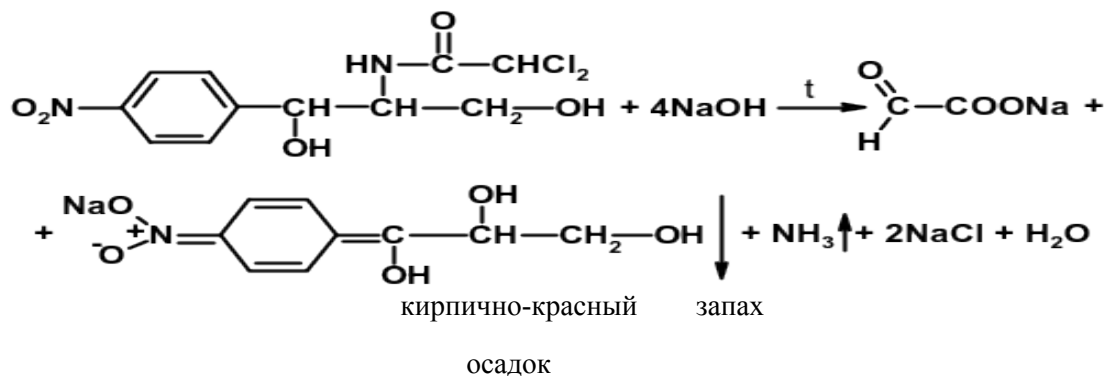
D-(-)-трео-1-п-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3

Наличие бензольного ядра и нитрогруппы обуславливает избирательное поглощение в УФ-области спектра. Качественной характеристикой является удельный показатель поглощения $E_{1\text{см}}^{1\%}$ и максимум светопоглощения (λ_{max}).

Спектр поглощения в ИК-области также используется для установления подлинности вещества.

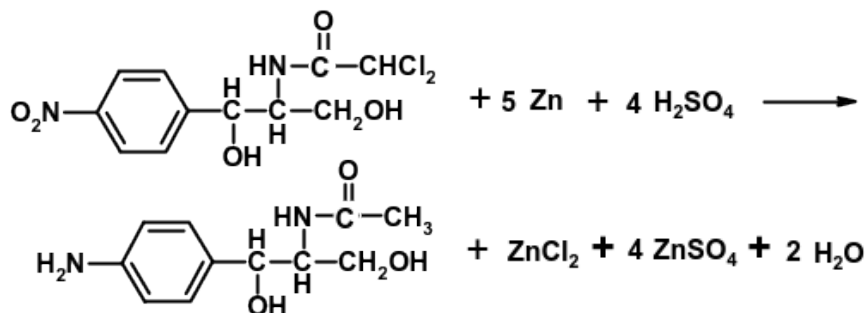
Левомецитин содержит асимметрические атомы углерода (*), поэтому оптической характеристикой его является удельное вращение.

Для установления подлинности проводят реакцию гидролиза левомецитина в щелочной среде. Образуется желтое, затем красно – оранжевое окрашивание и выделяется запах аммиака:

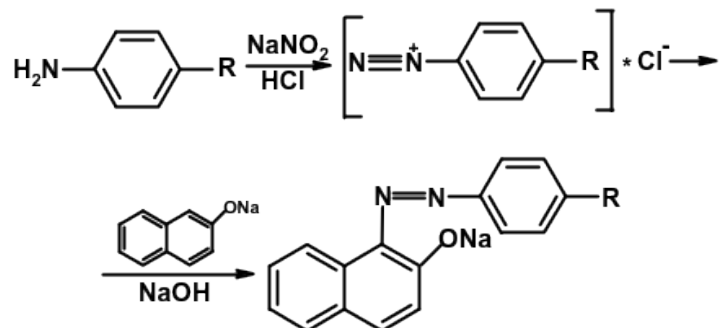


Ароматическая нитрогруппа обнаруживается по образованию азокрасителя после восстановления ее до аминогруппы цинковой пылью в среде серной кислоты. Одновременно отщепляется органически связанный хлор, который в виде хлорид-иона обнаруживается в растворе по реакции с нитратом серебра:

1).



2).



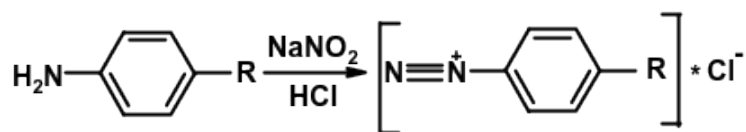
3). $\text{Cl}^- + \text{Ag}^+ \rightarrow \text{AgCl} \downarrow$

белый

Количественное определение:

Нитритометрическое определение после предварительного восстановления нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы.

Конечную точку титрования определяют с помощью внешнего индикатора: иодкрахмальной бумаги:



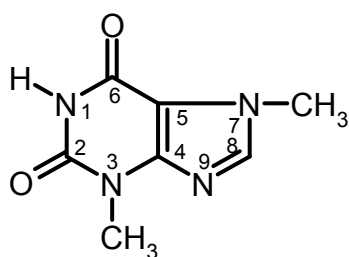
Так как одним из побочных эффектов антибиотиков является развитие дисбактериозов, поэтому сочетание антибиотиков и нормофлоров целесообразно. Антибактериальная активность антибиотиков распространяется как на патогенную микрофлору, так и на нормальную микрофлору. Пробиотики предотвращают дисбактериозы.

Нормофлоры изготовляют из живых активных бактерий, являющихся представителями нормальной микрофлоры кишечника человека: кишечной палочки, бифидобактерий, лактобактерий (линекс, лактобактерин).

При приеме внутрь содержащиеся в лекарственных препаратах - нормофлорах живые антагонистически активные микроорганизмы заселяют кишечник, способствуя нормализации биоценоза и, как следствие этого, восстановлению пищеварительной, обменной и защитной функции кишечника.

Причиной диареи путешественников является нарушение микрофлоры кишечника, следовательно, предпочтительным является применение нормофлоров.

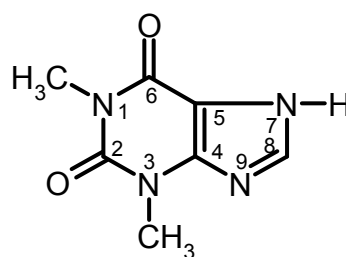
ЗАДАЧА 34



Теобромин

Theobrominum

3,7-диметилксантин



Теофиллин

Theophyllinum

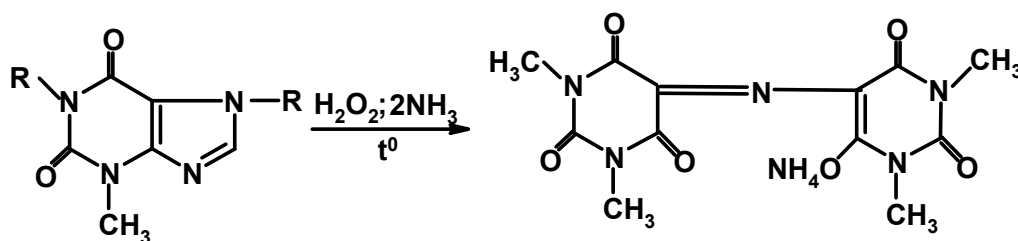
1,3-диметилксантин

Оба вещества – это производные ксантина. Они являются алкалоидами и содержат третичные аминогруппы.

Подлинность теобромина и теофиллина можно установить по УФ- и ИК-спектрам поглощения.

Наличие третичных аминогрупп в молекулах лекарственного вещества дает возможность проведения реакций с осадительными алкалоидными реактивами.

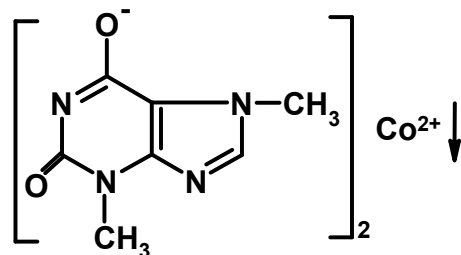
Общегрупповой реакцией для алкалоидов производных пурина является мурексидная проба:



аммонийная соль тетраметил-

Реакции отличия

Теofilлин и теобромин обладают кислотными свойствами, так как имеют атом водорода в 7- и 1-положениях соответственно. На этих особенностях химического строения основаны реакции с хлоридом кобальта и нитратом серебра с получением осадков различного цвета и консистенции:



теоброминат кобальта

серовато-голубой

φ

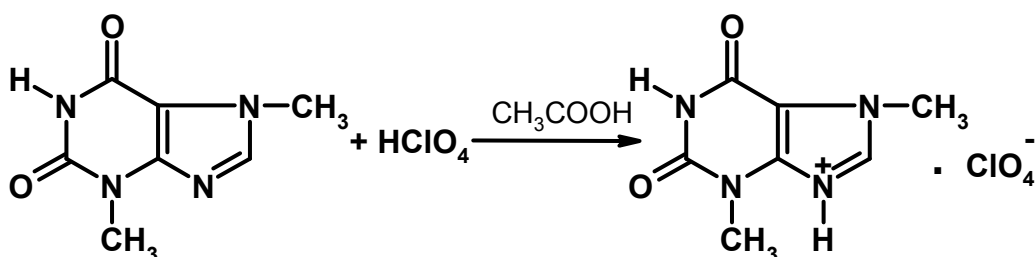
теоброминат серебра

желатинообразная масса

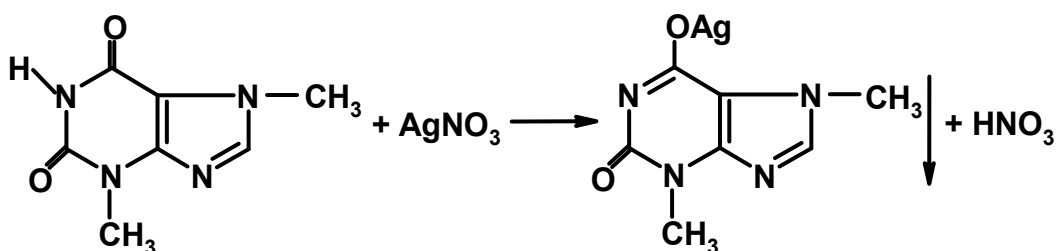
Теofilлин с солями кобальта образует розоватый осадок, а с солями серебра – студенистый осадок.

Методы количественного определения основаны на кислотно-основных свойствах теобромина и теofilлина.

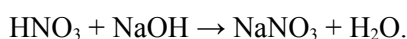
Теобромин, как слабое органическое основание, определяют методом неводного титрования в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида.



На кислотных свойствах обоих веществ основан метод заместительной нейтрализации после взаимодействия с серебром нитратом:



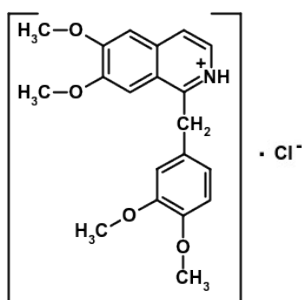
Выделяется эквивалентное количество азотной кислоты, которую титруют щелочью:



БИЛЕТ 35

Для проведения аналитического контроля и заключения о качестве субстанций:

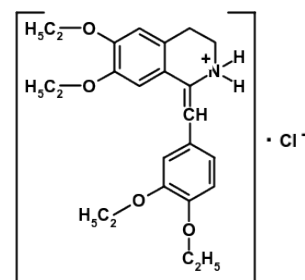
1.



Папаверина гидрохлорид

Papaverini hydrochloridum

6,7-диметокси-1-(3',4'-
диметоксибензил)-изохинолина
гидрохлорид



Дротаверина гидрохлорид (МНН) Drotaverini
hydrochloridum

(Но-шпа – Nospanum)

1-(3',4'-диэтоксibenзилен)-6,7-диэтокси-
1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид

Оба вещества являются органическими азотистыми основаниями, производными бензилизохинолина. Фармгруппа - миотропные спазмолитики. Папаверин впервые выделен Мерком в 1884 г из опия, ктр содержит 0,4-1,5% этого алкалоида. В 1910 г был осуществлен синтез папаверина. Синтезируют папаверин из ветрового альдегида(3,4-диметоксибензальдегида) и гиппуровой кислоты и другими методами. Природный и синтетический папаверин идентичны в фармакологическом отношении. Дротаверин - полусинтетический аналог папаверина. Формы выпуска раствор в ампулах, таблетки.

2. Папаверин: Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горь-коватого вкуса. Растворимость. Медленно растворим в 40 ч. воды, мало растворим в 95% спирте, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире. Кислотность. рН 2% раствора 3,0-4,5 (потенциометрически). **Дротаверин:** светло-желтый или зеленовато-желтый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Раствор считают прозрачным, если его опалесценция не превышает таковую стандартного опалесцирующего раствора. Раствор считают бесцветным, если при сравнении его окраска по интенсивности не превышает окраску любого из стандартных окрашенных растворов, сравнение проводят со стандартным окрашенным раствором наиболее подходящего оттенка.

Оба вещества являются органическими азотистыми основаниями, производными бензилизохинолина, и вступают в реакции с осадительными (А) и специальными (Б) реактивами:

А. Реактив Драгендорфа, реактив Шейблера, реактив Майера.

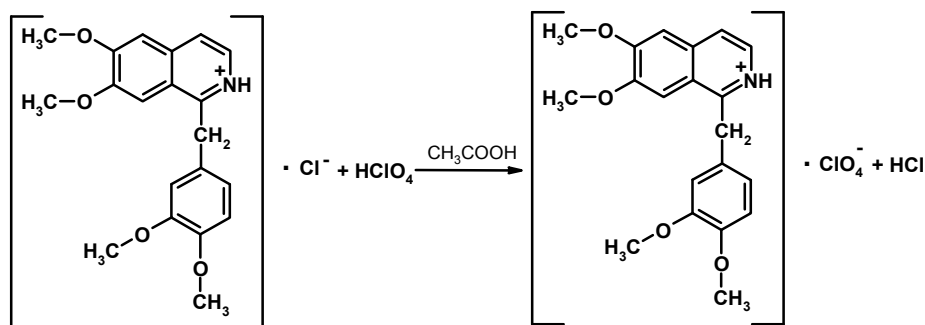
Б. Кислота азотная концентрированная, кислота серная концентрированная, реактив Марки, реактив Фреде, реактив Эрдмана, реактив Манделина. В результате этих реакция образуются окрашенные или флюоресцирующие продукты.

Из физико-химических методов анализа для идентификации возможно использование ИК-спектроскопии.

Растворы обоих веществ в различных растворителях характеризуются избирательным поглощением в УФ - свете, что используется для идентификации папаверина и дротаверина.

3. Для проведения количественной оценки папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида как в субстанциях, так и лекарственных формах, можно предложить следующие методы анализа:

а) неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты для обоих веществ:



б) наличие в молекулах папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида кислоты хлороводородной позволяет определить эти вещества методами аргентометрии и алкалиметрии.

Хранят по списку Б в хорошо закупоренной таре, в защищенном от света месте, чтобы не допустить окисления. Растворы папаверина гх при хранении под действием света и кислорода приобретают желтое окрашивание, что обусловлено образованием продуктов окисления - солянокислых растворов папаверинола и папаверальдина.

Стабильность лекарственных средств является важным требованием, обеспечивающим как необходимый срок их годности (экономическая эффективность использования), так и исключение возможности появления продуктов различных химических реакций, оказывающих побочное, токсическое действие или приводящих к снижению или какому - либо другому изменению фармакологического действия.

Особое значение имеет стабильность инъекционных растворов.

В процессе изготовления и особенно хранения некоторых инъекционных растворов происходит более или менее заметные изменения их свойств, связанные со снижением их активности, или изменения физико-химических свойств. Чаще всего в инъекционных растворах изменения связаны с протеканием тех или иных химических реакций, что требует стабилизации растворов в процессе приготовления. Различают физические и химические способы стабилизации инъекционных растворов.

Физические способы стабилизации основаны на защите лекарственных веществ от неблагоприятных условий внешней среды, как в процессе изготовления, так и хранения лекарственного средства, на использовании высокочистых лекарственных и вспомогательных веществ и др.

Химические способы стабилизации основаны на введении в растворы для инъекций специальных вспомогательных веществ, называемых стабилизаторами.

Основными путями деструкции лекарственных препаратов в растворах для инъекций являются реакции гидролиза и окисления. Для стабилизации растворов для инъекций, в которых протекают реакции гидролиза, могут использоваться как физические, так и химические способы.

К физическим способам можно отнести обезвоживание растворов, т.е. удаление воды, используя сублимационную или лиофильную сушку, сразу из свежеприготовленных лекарственных форм. Инъекционные растворы в этом случае готовят непосредственно перед их введением в организм больного. К этому способу прибегают при изготовлении лекарственных средств антибиотиков, ферментов и других. Кроме того, в качестве физического способа стабилизации используются неводные растворители: водорастворимые - полиэтиленоксиды, пропиленгликоль, поливиниловый спирт и др.; жирорастворимые - этилолеат, бензилбензоат и др. Они могут использоваться как в чистом виде, так и в смеси.

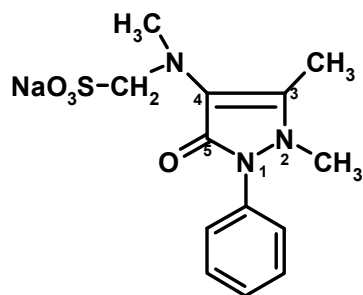
Химический путь стабилизации реакций гидролиза зависит от химической природы лекарственного вещества.

Для подавления реакции гидролиза солей, образованным слабым основанием и сильной кислотой (соли алкалоидов, синтетических азотистых оснований и др.), к раствору для инъекций добавляют 0,1n раствор кислоты хлористоводородной.

БИЛЕТ 36

Для проведения аналитического контроля и заключения о качестве лек субстанции:

1.



Анальгин. Analginum Метамизол-натрия (МНН)

1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия

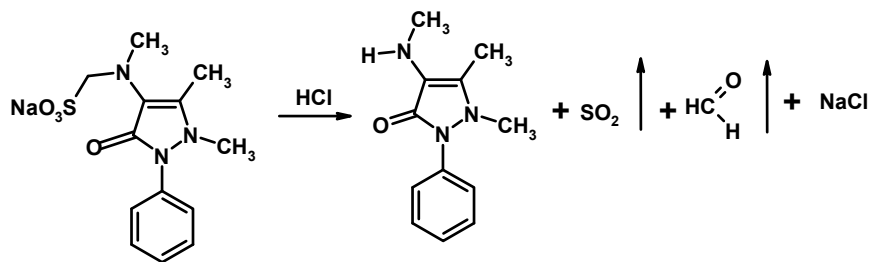
Молекула анальгина содержит в своей структуре пятичленный гетероцикл пиразол.

Применяют в качестве болеутоляющих, жаропонижающих и противовоспалительных средств. Внутрь при головных болях, невралгиях, артритах. можно подкожно, внутримышечно, внутривенно.

Для испытания на подлинность анальгина используют ИК- и УФ-спектрофотометрию.

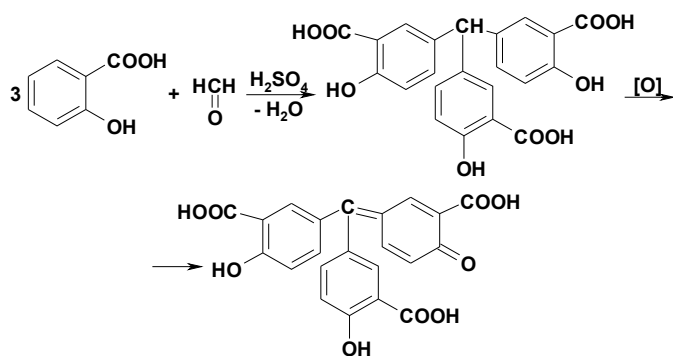
Анальгин обладает окислительно-восстановительными, основными свойствами, вступает в реакцию разложения.

С раствором хлорида железа (III) анальгин образует продукты окисления, окрашенные в синий цвет. Анальгин дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании на водяной бане с минеральными кислотами выделяет диоксид серы и формальдегид, которые обнаруживают по запаху:

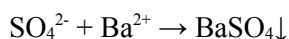


После охлаждения прибавляют раствор хлорида железа (III); через 2 мин появляется темно-красное окрашивание.

Анальгин с серной концентрированной и салициловой кислотами дает интенсивное красное окрашивание (за счет остатка формальдегида образуется ауриновый краситель):



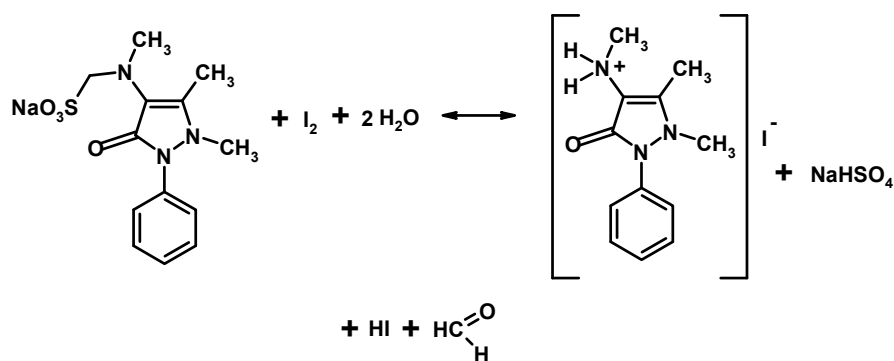
Серу в аналгине обнаруживают также путем прокаливания в смеси натрия и калия карбонатов. Образовавшиеся сульфат-ионы обнаруживают с помощью раствора хлорида бария:



Ввиду наличия основных свойств аналгин образует осадки с осадительными (общееалкалоидными) реактивами.

Для количественного анализа используют восстановительные свойства растворов аналгина.

Иодометрическое определение аналгина выполняют методом прямого титрования иодом в слабокислой водно-спиртовой среде (до окисления серы (IV) в серу (VI)):



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

Хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света по списку Б. Особенно чувствителен к действию света и влаги, банки оранжевого стекла. Пожелтение при хранении связано с воздействием температуры, кислорода, света, воздуха, процессом гидролиза.

БИЛЕТ 37

Фармацевтическая фирма-дистрибьютер закупила раствор для инъекций "Реопирин" и сырьё листьев сенны.

В состав раствора для инъекций входят ЛС след структуры

Phenazone — феназон (Антипирин)

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 110-113°C

Phenylbutazone — фенилбутазон (Бутадион)

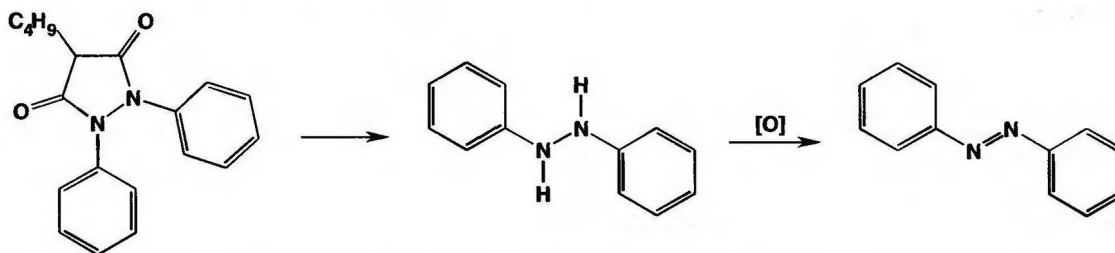
Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Т. пл. 104-107°C

Для испытания на подлинность производных пиразола используют ИК- и УФ-спектрофотометрию. На основе исследований ИК-спектров разработана схема идентификации производных пиразола по расположению характеристических полос поглощения. НД рекомендует подтверждать подлинность по ИК-спектрам, снятым в виде спрессованных таблеток лекарственных веществ с бромидом калия в области 4000-400 см⁻¹, которые должны полностью совпадать с прилагаемыми к ФС рисунками спектров.

Производные пиразола можно идентифицировать с помощью УФ-спектров. Раствор феназона в 0,1 М серной кислоте имеет максимум поглощения при 230 нм. Водные растворы метамизола-натрия характеризуются максимумами поглощения при 237 и 270 нм, а растворы в этаноле — при 236,5 и 264,5 нм. Раствор пропифеназона в воде имеет максимум поглощения при 240 нм. Фенилбутазон в 0,01 М растворе гидроксида натрия — при 263-265 нм, а в этаноле — при 240 нм.

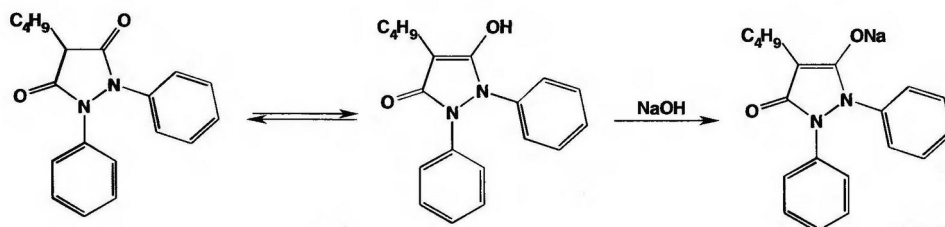
Фенилбутазон может быть окислен только в более жестких условиях (действием концентрированной серной кислотой в присутствии нитрита натрия). При нагревании появляется оранжевое окрашивание, переходящее в более стойкое вишневое окрашивание, и выделяются пузырьки газа. Феназон в этих условиях приобретает красно-оранжевое, а метамизол-натрий — буро-желтое окрашивание.

Реакции окисления фенилбутазона обусловлены наличием в его молекуле остатка гидразобензола, который окисляется до окрашенных производных азобензола:

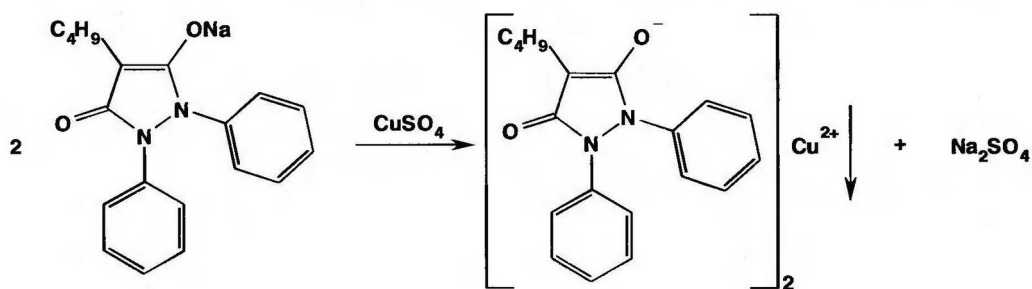


При действии раствора дихромата калия в концентрированной серной кислоте феназон и метамизол-натрий приобретают зеленое окрашивание, а фенилбутазон — темно-красное. Идентифицировать производные пиразола можно с помощью цветных реакций, которые они дают с различными реактивами: концентрированной азотной кислотой, смесью концентрированных азотной и серной кислот, с 0,5%-ным раствором ванадата аммония в концентрированной серной кислоте, 1 %-ным раствором и-диметиламинобензальдегида в разведенной хлороводородной кислоте (после погружения в кипящую водяную баню).

Фенилбутазон можно идентифицировать реакциями осаждения солями: меди (осадок бледно-голубого цвета); серебра (белого цвета) и т. д. Для выполнения реакции вначале получают натриевую соль фенилбутазона, действуя раствором гидроксида натрия (происходит образование енольной формы):



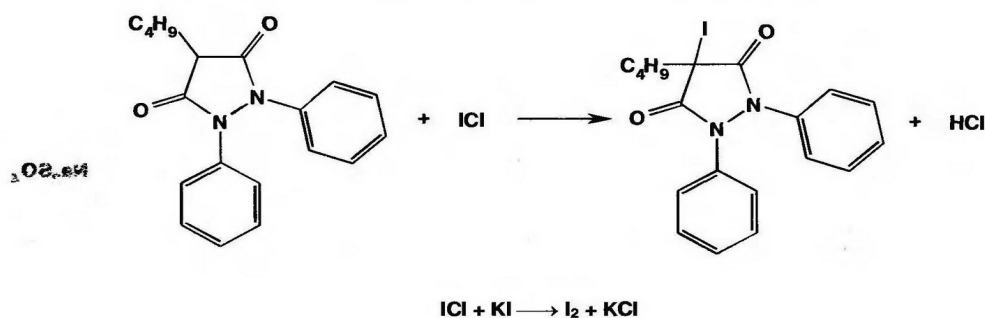
Затем к натриевой соли добавляют раствор сульфата меди:



Феназон и метамизол-натрий под действием раствора сульфата меди (II) приобретают зеленое окрашивание. Производные пиразола ввиду наличия основных свойств дают характерные реакции с *осадительными* (общеалкалоидными) реактивами. При нагревании метамизола-натрия с реактивом Миллона (раствор ртути в азотной кислоте) возникает темно-синее окрашивание.

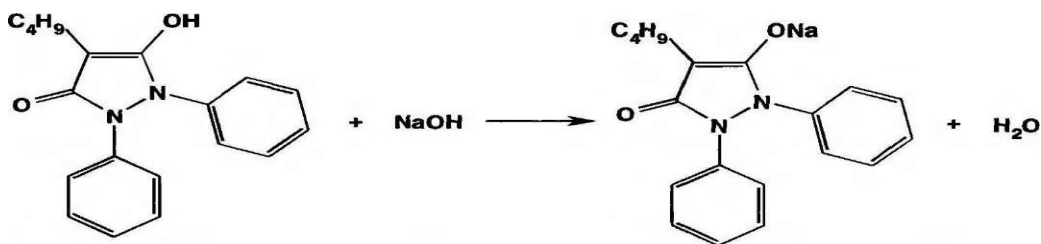
При испытаниях на чистоту особое внимание следует уделять обнаружению специфических примесей. В феназоне обнаруживают органические примеси, а также бензолсульфонат натрия (по прозрачности 10%-ного раствора в дихлорэтано). Посторонние примеси (не более 0,5%) в метамизоле-натрия устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254, сравнивая с СОВС 4-аминофеназона. Хроматографируют восходящим методом в камере с системой хлороформ-метанол (9:1), сушат и просматривают в УФ-свете при 254 нм, сравнивая пятна и значения Rf. В фенилбутаzone устанавливают отсутствие примеси гидразобензола по отрицательной цветной реакции с хлоридом железа (III) в среде концентрированной серной кислоты.

Йодхлорометрическое определение, основанное на реакции замещения, можно использовать для определения фенилбутаzone, который растворяют при нагревании в 0,1 М растворе гидроксида натрия, нейтрализуют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты и в среде натрия гидрокарбоната титруют 0,1 М раствором йодмонохлорида (индикатор крахмал):



Количественное определение пропифеназона выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя диоксан. Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте (индикатор кристаллический фиолетовый).

Количественное определение фенилбутаzone по ФС основано на нейтрализации раствора навески в ацетоне 0,1 М раствором гидроксида натрия с применением индикатора фенолфталеина. В этом способе использованы кислотные свойства енольной формы фенилбутаzone:



Количественное определение пропифеназона в лекарственных формах выполняют методом ВЭЖХ, одновременно подтверждая его подлинность. На хроматограмме испытуемого раствора образуется пик с временем удерживания и УФ-аб- сорбционными характеристиками, аналогичными хроматограмме раствора сравнения пропифеназона. Для количественного определения используют обращенно-фазовый вариант ВЭЖХ. Неподвижная фаза — октадецилсилил на силикагеле (5 мкм), подвижная фаза — метанол-вода-0,01 М фосфорная кислота.

Предложены также способы количественного определения методом И К-спектроскопии в области «отпечатков пальцев»: феназона (1140 см⁻¹), фенилбутазона (1590 см⁻¹)- В качестве растворителей использовали хлороформ или тетра- хлорметан. Относительная погрешность определения ±0,5-1,0%.

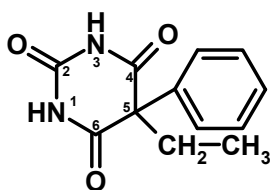
Производные пиразола хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, по списку Б

Производные пиразола применяют в качестве болеутоляющих, жаропонижающих и противовоспалительных средств. пропифеназон назначают внутрь при головных болях, невралгиях, артритах и других заболеваниях по 0,25-0,5 г на прием. Фенилбутазон назначают главным образом при острых формах ревматизма и полиартритов по 0,1 -0,15 г. Пропифеназон проявляет анальгезирующее действие в несколько раз более сильное, чем феназон. Он входит в состав анальгетических лекарственных форм (саридон) по 0,15 г.

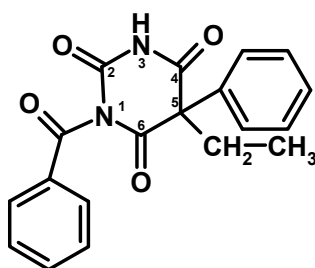
БИЛЕТ 38

Фармацевтическая фирма-дистрибьютер закупила таблетки фенобарбитала и бензонала и лекарственное растительное сырьё ярава горца перечного

Для этого:



Фенобарбитал (МНН). Phenobarbitalum
5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота



Бензобарбитал (МНН)
Benzobarbitalum

Бензонал

1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота

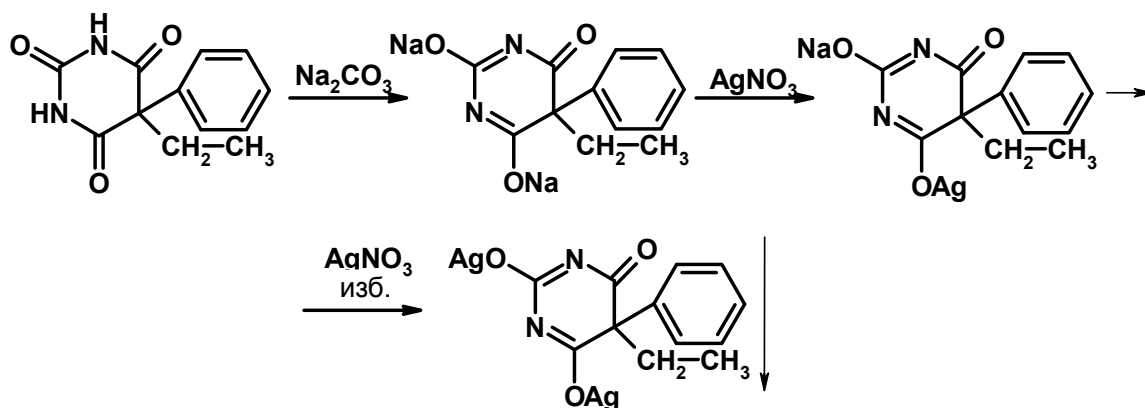
Фенобарбитал и бензонал относятся к производным барбитуровой кислоты.

Подлинность фенобарбитала и бензонала можно установить по УФ- и ИК-спектрам.

Для испытания подлинности фенобарбитала и бензонала используют химические реакции, основанные на соле- и комплексообразовании с солями тяжелых металлов.

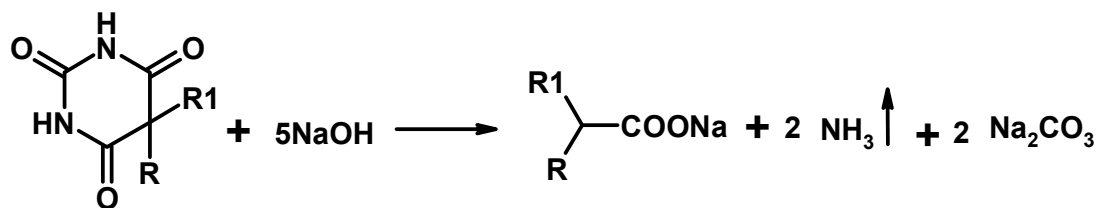
Фенобарбитал и бензонал образуют нерастворимые соли с ионами серебра, ртути (II), меди (II), кобальта (II).

При взаимодействии с ионами серебра происходит образование однозамещенных (растворимых в воде) и двухзамещенных (нерастворимых в воде) солей серебра:

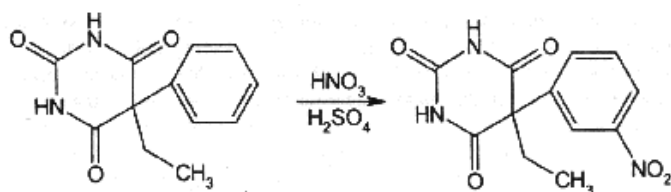


В отличие от фенобарбитала, бензонал, содержащий заместитель у N^1 , образует только однозамещенные соли.

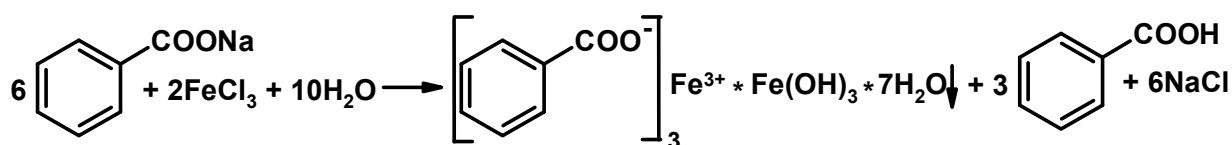
Фенобарбитал и бензонал можно идентифицировать сплавлением с едкими щелочами, так как они при этом разрушаются с выделением аммиака:



Фенильный радикал в фенобарбитале и бензонале обнаруживают по образованию нитросоединений, окрашенных в желтый цвет:

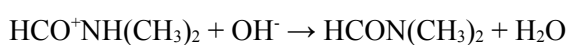
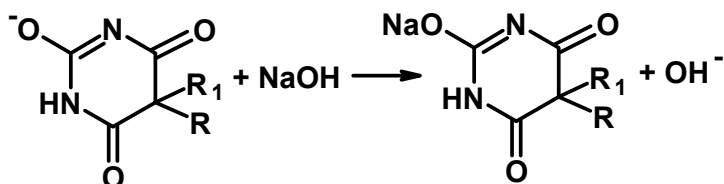
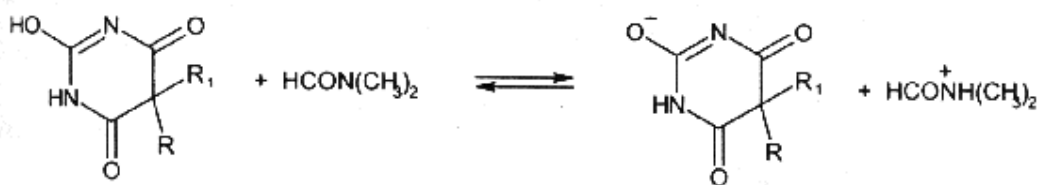


Специфичной для бензонала является реакция с хлоридом железа (III) после предварительного гидролиза. Образующийся при гидролизе бензонала бензоат-ион образует с ионом железа (III) розовато-желтый осадок:



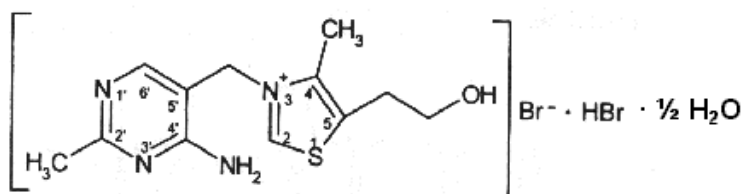
Поскольку фенобарбитал и бензонал проявляют слабые кислотные свойства, для количественного определения применяют неводное титрование в среде диметилформамида.

Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (в смеси метанола и бензола). Диметилформамид, являясь основным растворителем, присоединяет протон, усиливая при этом кислотные свойства барбитуратов:



Количественное определение бензонала выполняют в спиртовом растворе, титруя его 0,1 М водным раствором гидроксида натрия до синего окрашивания.

БИЛЕТ 39



Тиамин бромид. Thiamini bromidum

Тиамин (МНН) 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиримидил)-тиазолий бромид гидроксида полугидрат

Основу химической структуры тиамин составляют два гетероцикла — пиримидин и тиазол. Гиповитаминозы и авитаминозы В;

Воспалительные и дегенеративные процессы в периферических нервах: различные формы невритов, алкогольные и постинфекционные полиневриты, радикулиты, невралгии, периферические парезы и параличи различного происхождения, болезнь Меньера, психоз Корсакова, полиомиелит и энцефаломиелит, болезнь Вернике;

Поражения центральной нервной системы в результате травмы, коммоций, особенно при резких болях; вегетативные неврозы, мигрени;

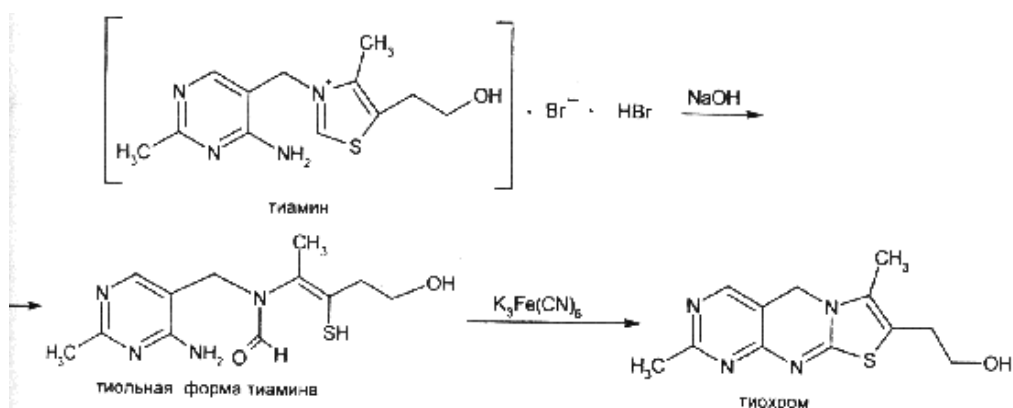
Сердечно-сосудистые неврозы, сопровождающиеся тахикардией, миастения;

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, Ослабление секреторной и двигательной функций желудочно-кишечного тракта (атония кишечника и др.);

Ухудшение регенерации тканей после ранений, раневое истощение; Нарушения питания (алиментарная дистрофия); Дистрофия миокарда, нарушения коронарного кровообращения у больных стенокардией; Тиреотоксикоз; Эндартериит; Неврогенные дерматозы

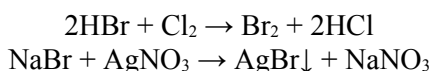
Наличие пиримидинового и тиазолового ядра в молекуле тиамин бромид обуславливает характерные ИК- и УФ-спектры.

Идентифицируют тиамин бромид с помощью реакции, основанной на окислении тиамин в щелочной среде. Эта реакция известна под названием *тиохромной пробы*:



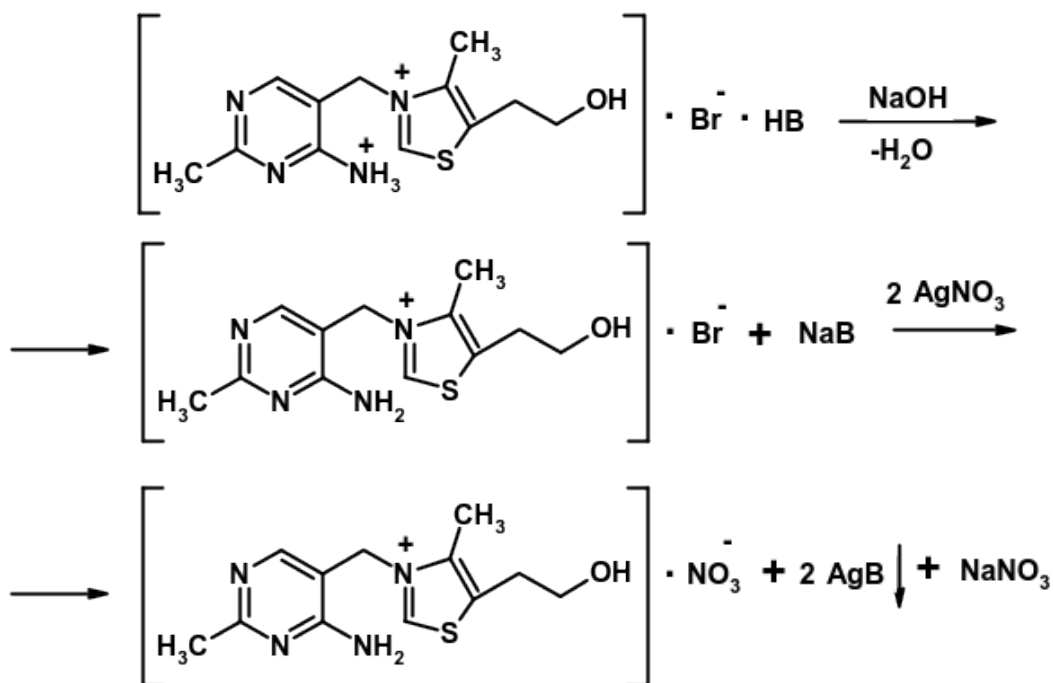
Тиохром из водных растворов извлекают бутиловым или изоамиловым спиртом. Спиртовые растворы при ультрафиолетовом облучении имеют характерную синюю флуоресценцию.

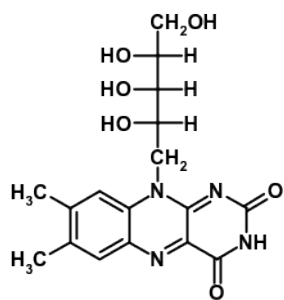
Тиамин бромид дает характерные реакции на бромиды: по реакции окисления до свободного брома (который окрашивает слой хлороформа в желто-бурый цвет) и по реакции с серебром нитратом:



Основание тиамин из растворов осаждается общеалкалоидными реактивами.

Тиамин бромид количественно определяют в водной среде способом, основанным на нейтрализации гидробромид и последующем аргентометрическом титровании суммы бромид-ионов:





Рибофлавин (МНН). Riboflavinum

Изоаллоксазиновый цикл в молекуле рибофлавина связан с остатком рибитола.

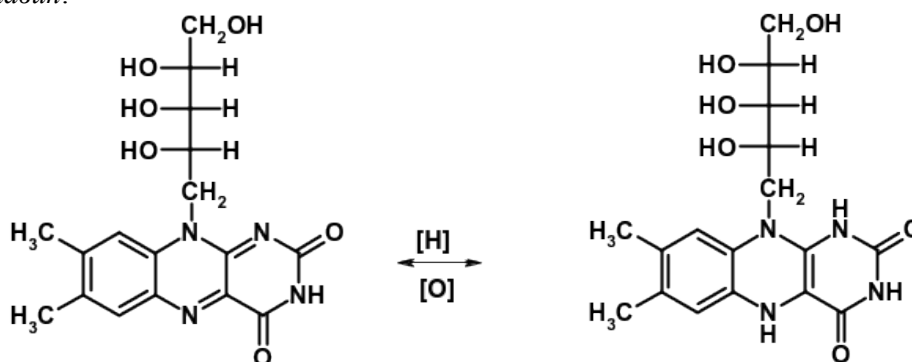
Рибофлавин имеет характерную желто-оранжевую окраску, обусловленную несколькими сопряженными связями в молекуле. Является амфотерным соединением. Его кислотные свойства обусловлены наличием подвижного атома водорода имидной группы, а основные – наличием нескольких гетероциклических атомов азота.

Нейтральные водные растворы рибофлавина имеют яркую зеленовато-жёлтую окраску и зеленую флуоресценцию, вследствие чего возможно провести его анализ спектро- и фотоколориметрическими методами.

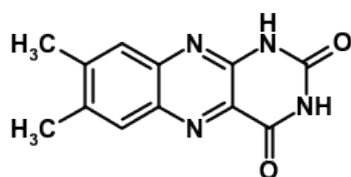
Рибофлавин оптически активен. Оптическая активность рибофлавина обусловлена наличием в остатке рибозы трёх асимметрических атомов углерода.

Рибофлавин можно идентифицировать по ИК-спектру.

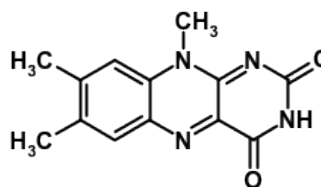
При восстановлении сульфитом натрия, рибофлавин переходит в бесцветный *лейкорибофлавин*:



Под влиянием света он неустойчив в кислой, и щелочной средах. Так, щелочной среде образует люмифлавин, а в нейтральной и слабокислой – люмихром, в этом случае физиологическая активность рибофлавина исчезает.



люмихром
(6,7 - диметилаллоксазин)



люмифлавин
(6,7,9 - триметилизоаллоксазин)

Люмифлавин в растворах имеет окрашивание и флуоресценцию, растворяется в хлороформе.

Как азотсодержащее органическое основание, рибофлавин дает положительную реакцию с общеалкалоидными (осадительными) реактивами. С солями металлов (серебра, кобальта, меди, ртути и др.) рибофлавин образует нерастворимые окрашенные комплексные соединения

Для количественного определения рибофлавина в субстанции и в лекарственных формах используются физико-химические методы: флуориметрический, фотоколориметрический и спектрофотометрический.