



СПХФУ

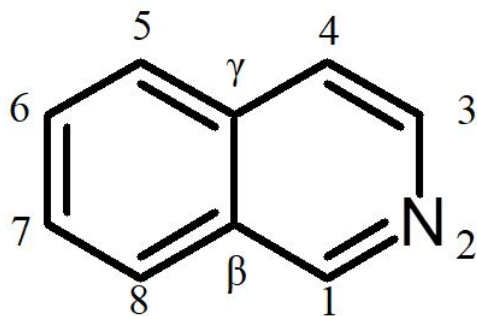
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

АЛКАЛОИДЫ

Алкалоиды, производные **фенантренизохинолина (морфинана)**, и их синтетические заменители. Пути получения, методы анализа (морфина гидрохлорид, кодеин, кодеина фосфат, этилморфина гидрохлорид, тримепиридина гидрохлорид (промедол), апоморфина гидрохлорид; налоксона гидрохлорид, налтрексона гидрохлорид)

Лекция №3

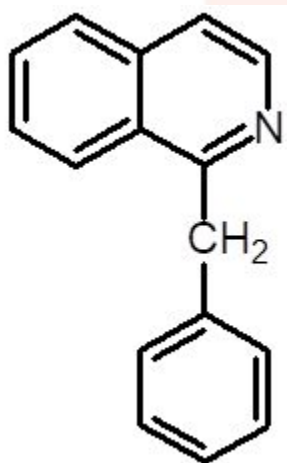
д. фарм. н., доцент Тернинко И.И.



β, γ - бензопиридин



1-бензил-изохинолин

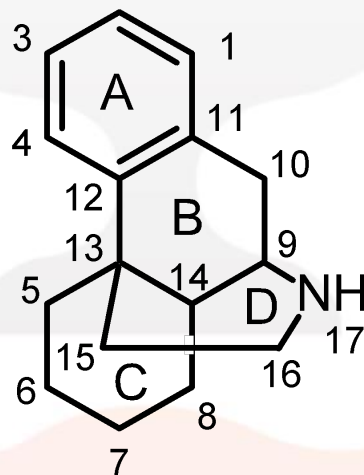


Папаверин
Но-шпа



морфинан

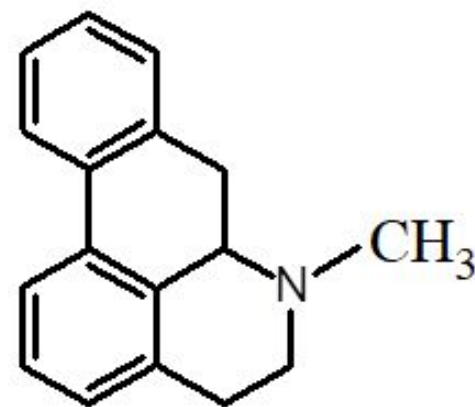
(фенантренизохинолин)



морфин
кодеин

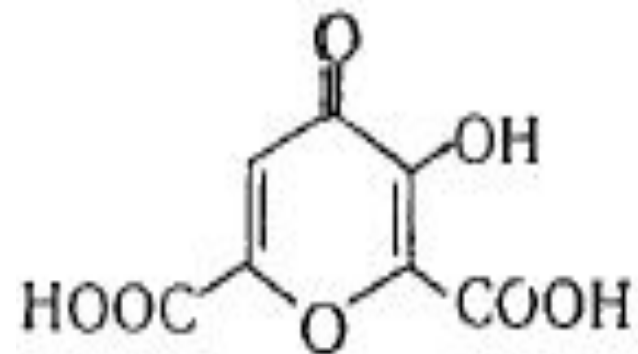


апорфин



глауцин

Источником получения алкалоидов, производных 1-бензилизохинолина и морфинана, является опий - млечный сок незрелых плодов снотворного мака (*Papaver somniferum*). В состав опия (20-25%) входит более 25 алкалоидов (морфин, наркотин, папаверин, кодеин, тебаин и др.). Алкалоиды содержатся в опиине в виде солей меконовой (β -окси- γ -пирон- α -дикарбоновой), молочной и серной кислот. Наркотин и папаверин как очень слабые основания находятся в свободном состоянии.



Меконова кислота



пресса.тв



Схема разделения основных алкалоидов опия по методу Каневской-Клячкиной

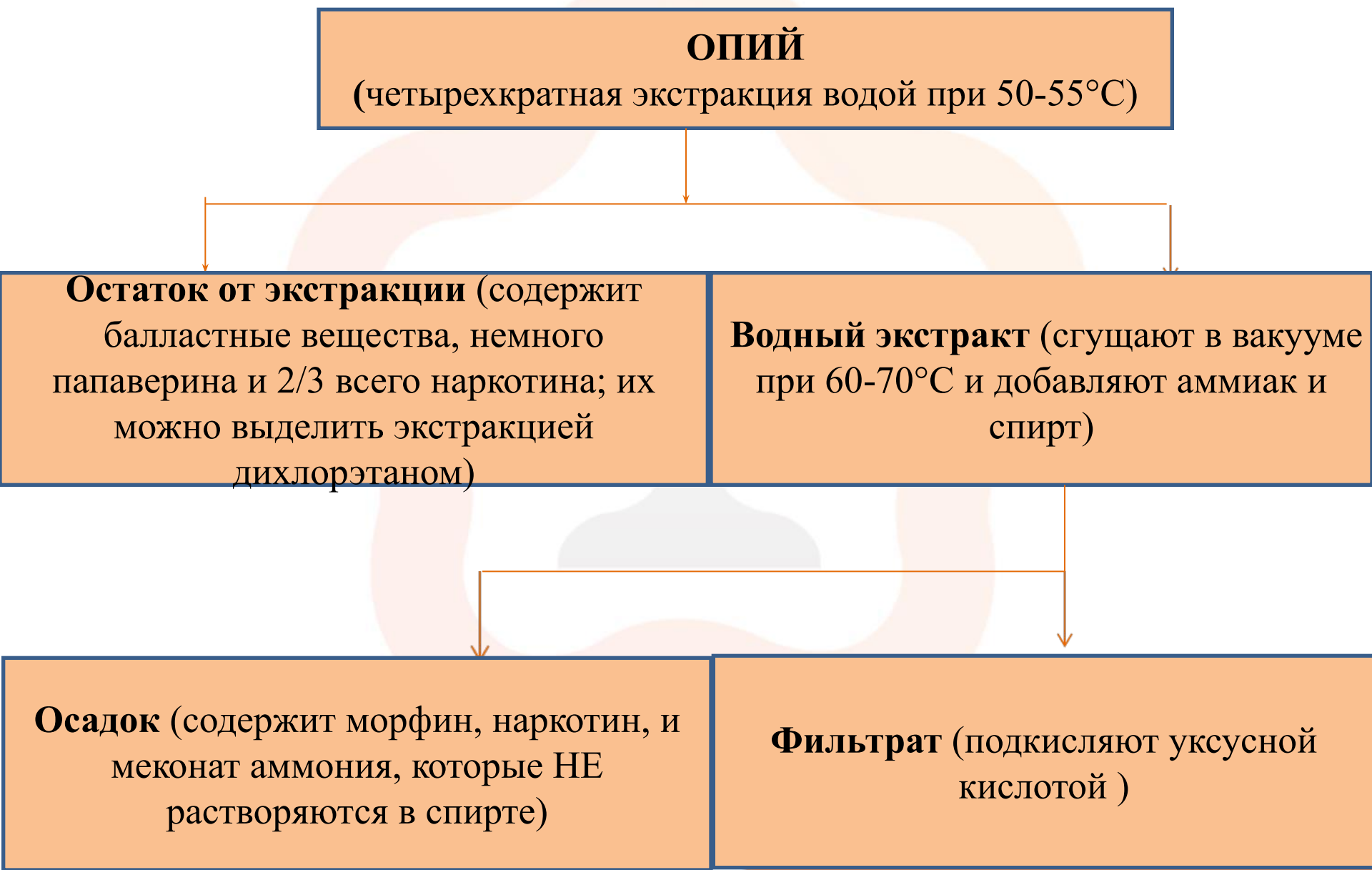


Схема разделения основных алкалоидов опия по методу Каневской-Клячкиной

Дихлорэтановый экстракт (содержит папаверин, который как очень слабое основание не образует с уксусной кислотой в присутствии натрия ацетата солей; из экстракта отгоняют растворитель)

Водный раствор (содержит тебаин, кодеин и другие алкалоиды, которые образуют с уксусной кислотой в присутствии натрия ацетата водорастворимые ацетаты)

Папаверин (очищают от труднорастворимого оксалата папаверина)

Осадок, полученный смешиванием водного экстракта опия со спиртовым раствором аммиака перерабатывают по схеме

Осадок
(нагревают с разбавленным спиртом при 70°C и фильтруют)

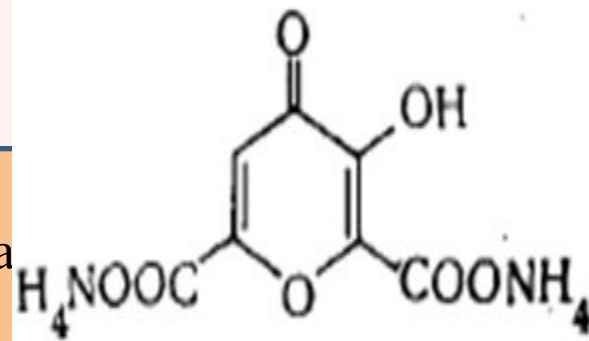
Осадок (экстрагируют уксусной кислотой. Наркотин, как очень слабое основание, не образует соли и остается в виде осадка)

Фильтрат (содержит меконат аммония)

Осадок наркотина
(очищают кристаллизацией из спирта или ацетона)

Фильтрат (содержит морфина; добавляют а и фильтруют)

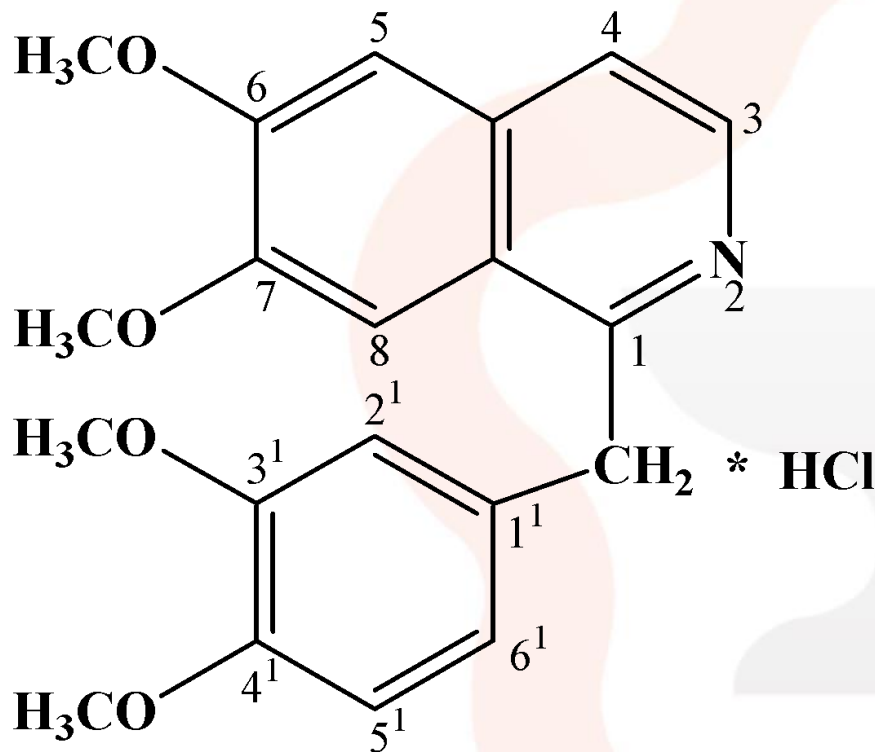
Морфин (очищают кристаллизацией из разбавленной соляной кислоты)



Алкалоиды - производные 1-бензилизохинолина

Папаверина гидрохлорид (Papaverini hydrochloridum)

ФС.2.1.0153.18



Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета.

Умчаэт
ПМ
ди
по

Впервые выделен Мерком в 1884 г. из опия.
Содержание в опио — 0,4 — 1,5%

Проявляет восстановительные свойства за счет двух ароматических фрагментов, связанных метиленовой группой, а также четырех метоксильных групп.

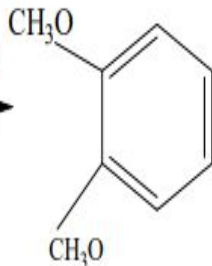
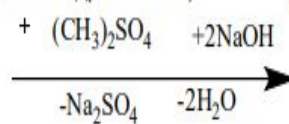
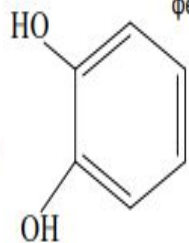
1-[(3,4 – диметокси-фенил) метил] – 6,7 – диметокси – изохинолина гидроксид

По ЕФ: 1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорид

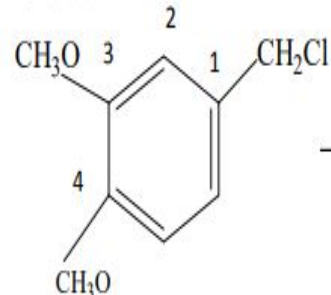
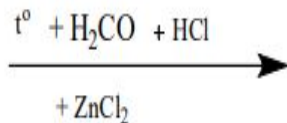
Схема синтеза папаверина гидрохлорида (1910 г -)

(Реакция Бланка) Хлорметилирование при t° с формальдегидом в токе HCl в органическом растворителе и с добавлением ZnCl₂ безводного в качестве водоотнимающего средства

Метилирование (нужно и для защиты фенольных гидроксилов)



Вератрол (о-диметоксибензол)

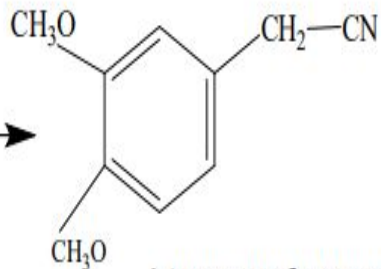


3,4-диметоксибензилхлорид

Цианирование

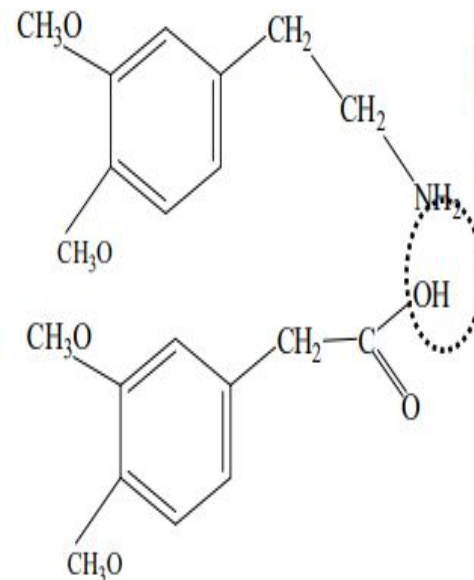
+ NaCN

- NaCl



3,4-диметоксибензилцианид или нитрил
3,4-диметоксифенилуксусной кислоты

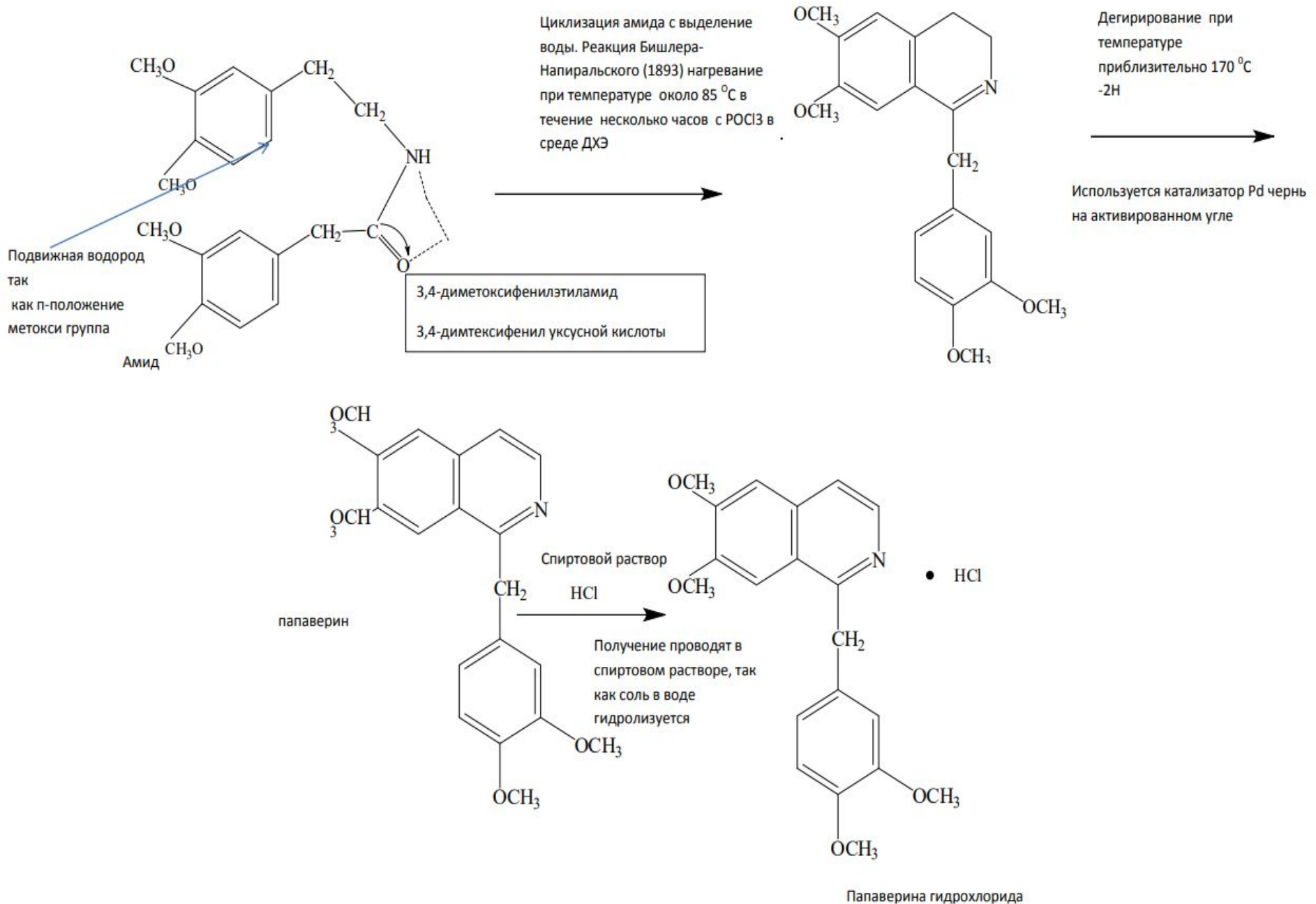
Каталитическое гидрирование,
Восстановление



Конденсация при
Нагревании до
приблизительно 160°C
декалина (гидронафталин)

- 1) щелочной гидролиз нитрила
- 2) подкисление до получения кислоты
- 3) возможно получение хлорангирида

Схема синтеза папаверина гидрохлорида



Подлинность папаверина гидрохлорида

по ГФ РФ

1. ИК спектр.
2. УФ спектрофотометрия 0,0005% р-ра в 0,01 М НСl - максимум при 251 нм, 0,0025% р-р – 2 максимума при 285 и 309 нм
3. С кислотой серной концентрированной субстанция при нагревании окрашивается в фиолетовый цвет
4. Реакция на хлориды.



Затем осадок отфильтровывают и добавляют раствор аммиака

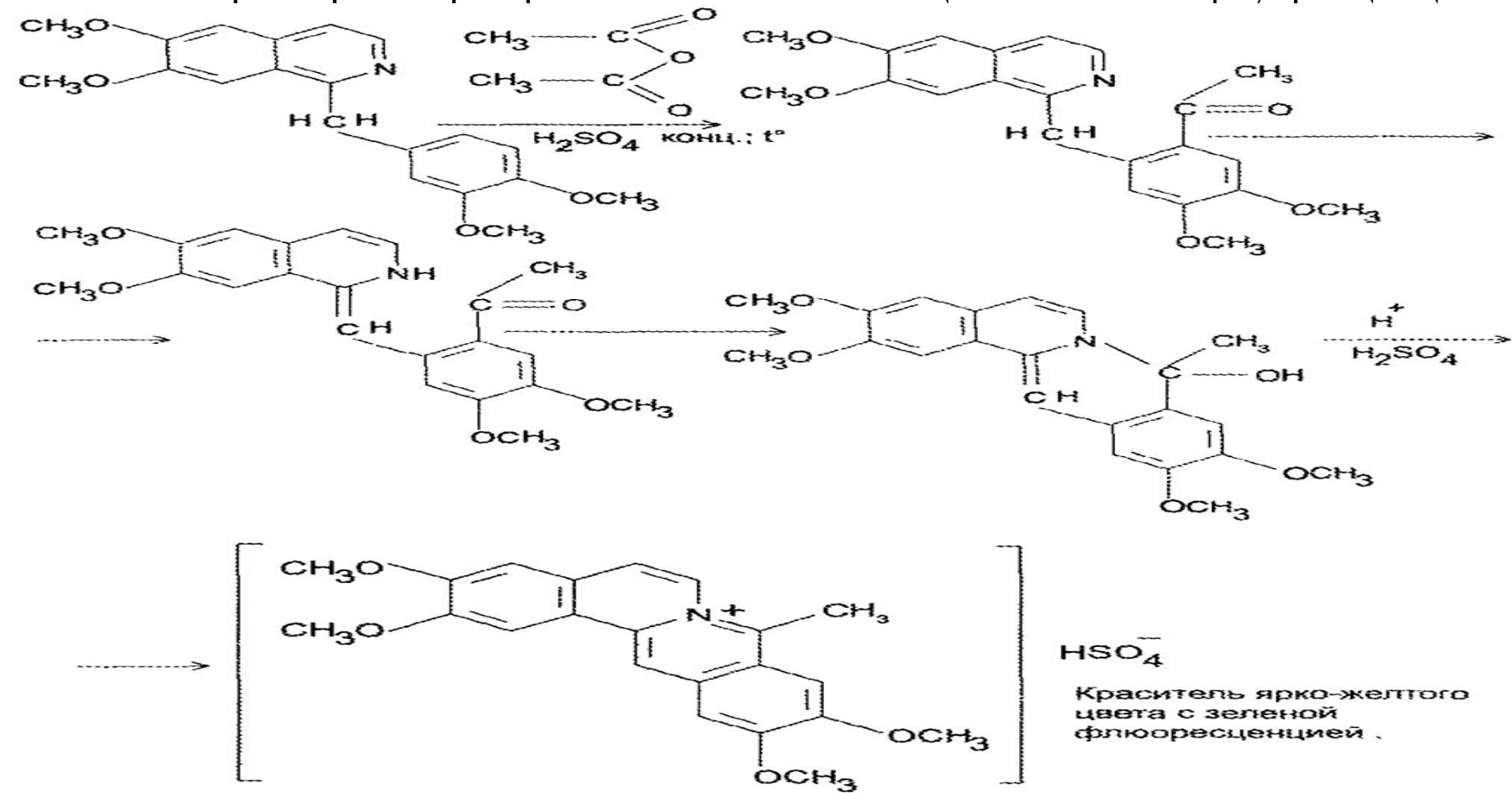
по ЕФ

1. ИК-спектр, ТСХ и реакция на хлориды
2. $t_{пл}$ основания после осаждения аммиаком – 146-149°C

Нефармакопейные реакции

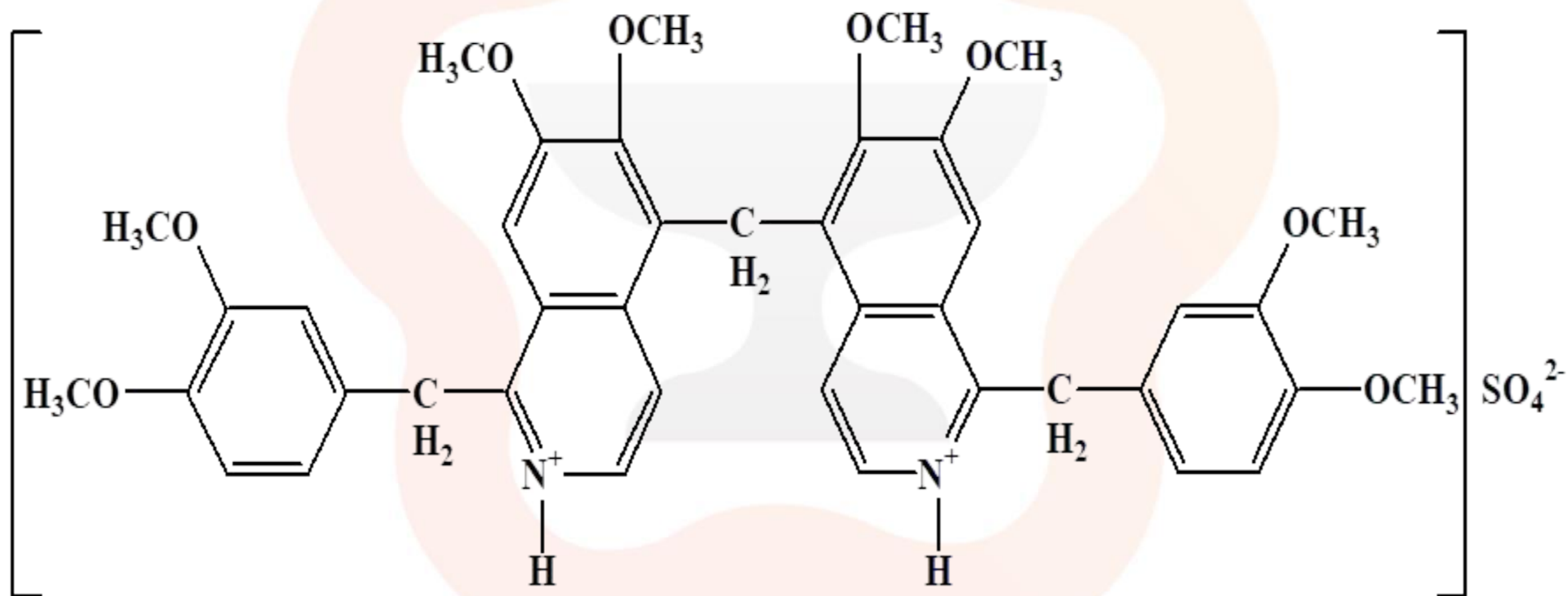
1. с к. HNO_3 желтый **оранжевый**
с реактивом Фреде (молибдат аммония в концентрированной серной кислоте)
 синее **зеленое** **желтое**
с мурексидом / к. H_2SO_4 **коричневое**
2. К препарату добавляют воду, нагревают до 60°C, прибавляют CH_3COONa и оставляют до образования кристаллов основания папаверина, промывают водой и сушат при 60°. Температура плавления выделенного основания 145 – 147°C.

3. **Каролиновая проба:** после нагревания субстанции с уксусным ангидридом и кислотой серной раствор окрашивается в желтый цвет с зеленой флуоресценцией



4. Реакции осаднения: при смешивании этанольных растворов папаверина и йода выпадают **темно-красные кристаллы** гидройодида дийодпапаверина $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot \text{HI}$; с Br_{aq} **жёлтый осадок бромпапаверина**; пикрат папаверина **бледно-желтый кристаллический осадок** (температура плавления 220°C); с реактивом Драгендорфа и реактивом Майера.

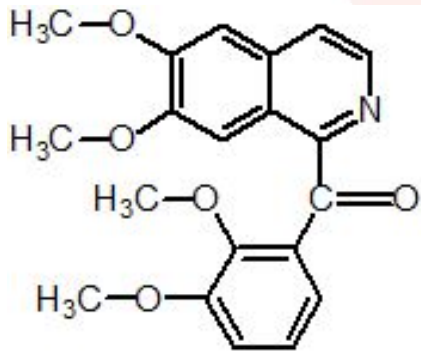
5. При взаимодействии с реактивом Марки сначала образуется **красное окрашивание**, затем **желтое** и **ярко-оранжевое**.
Образующийся при этом сульфат метиленбиспапаверина дает под действием бромной воды и аммиака **фиолетовый осадок**, который растворяется в спирте и дает **фиолетово-красную окраску**.



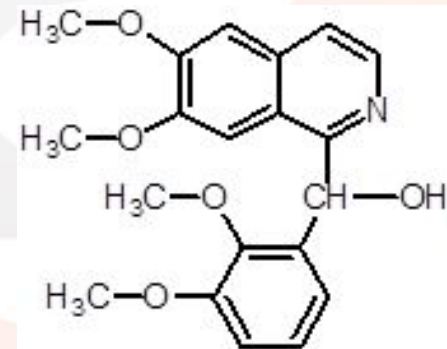
Чистота

1. Прозрачность, цветность
2. pH = 3,0-4,5
3. Потеря в массе при высушивании до 0,5%
4. Сульфатная зола до 0,1%
5. Тяжелые металлы до 0,001%
6. Железо до 0,003%
7. Остаточные органические растворители
8. Микробиологическая чистота

Специфические примеси: 1) Легко карбонизируемые соединения. В теч 15 мин 0,05 г препарата смешивают с 5 мл к. H_2SO_4 без нагревания. Не должно быть превышения эталона цветности R4 или Y4.



папаверальдин



папавераинол

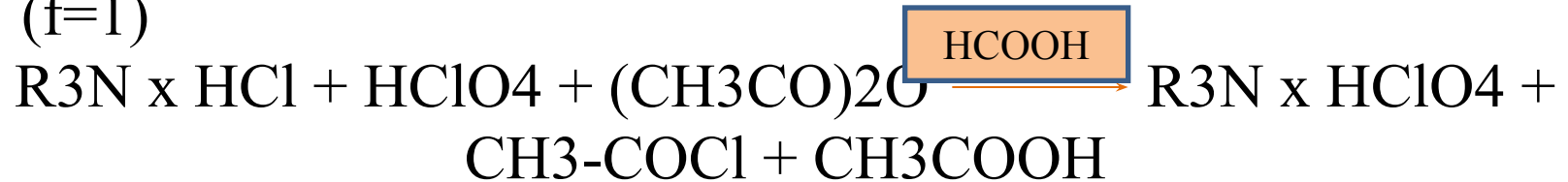
3) Родственные примеси – ВЭЖХ. ПФ: Ацетонитрил – Фосфатный буфер – Метанол (в градиентной подаче).

Каждая примесь не должна превышать 0,1%

Суммарное содержание – не более 0,5%

Количественное определение папаверина гидрохлорида

- **ГФ РФ.** Препарат растворяют в *муравьиной кислоте* и добавляют уксусный ангидрид. Титруют 0,1М раствором HClO_4 . Потенциометрическое титрование. Контрольный опыт ($f=1$)

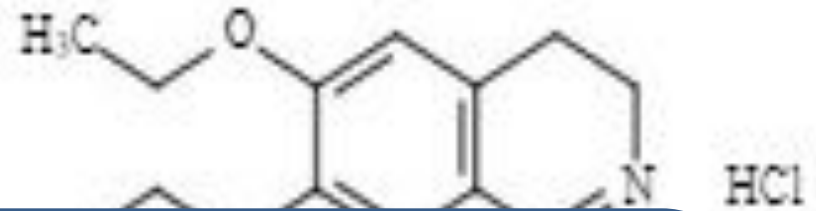
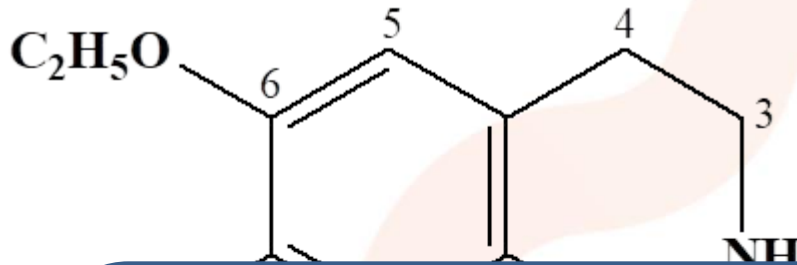


- **По ЕФ:** Алкалиметрия в смеси спирта и 5 мл 0,01М раствора кислоты хлористоводородной с потенциометрическим фиксированием конечной точки титрования ($f = 1$).
- Алкалиметрия в водно-спиртовой среде **без использования хлороформа** ($f = 1$).
- Аргентометрия по методу Фаянса. Индикатор – бромфеноловый синий. ($f = 1$).
- Спектрофотометрия (в лекарственных формах) при 309 нм

$$\% = \frac{A_x}{A_{\text{ст}}} \times \frac{C_{\text{ст}}}{C_x} \times 100$$

Дротаверина гидрохлорид (Drotaverini hydrochloridum)

НО-ШПА (Nospanum) ФС.2.1.0098.18



Описание: кристаллический порошок от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета

Растворимость: Умеренно растворим в воде, растворим в спирте, легко растворим в хлороформе

1-[(3,4-диэтоксифенил)метил]-6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолина
гидрохлорид

1-(3',4'-Диэтоксипбензилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина
гидрохлорид

Хранение, применение

П
Г
М
С
ст
ор
бр
сс



• Дротаверина гидрохлорид

Х, в защищенном от света

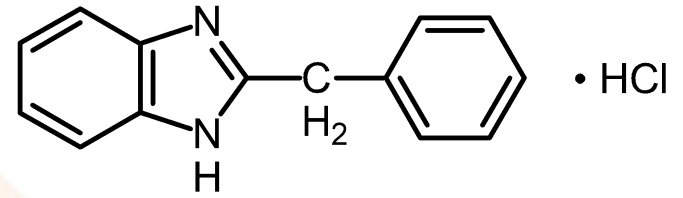
молитическое средство.

Выпуск - порошок, таблетки 40 мг, ампулы 2% - 2,0, суппозитории 0,2 г сильнодействующих веществ. Входит в состав таблеток Папазол, АНДИПАЛ, Никоверин.



Бендазола гидрохлорид
Bendazoli hydrochloridum
Bendazol Hydrochloride

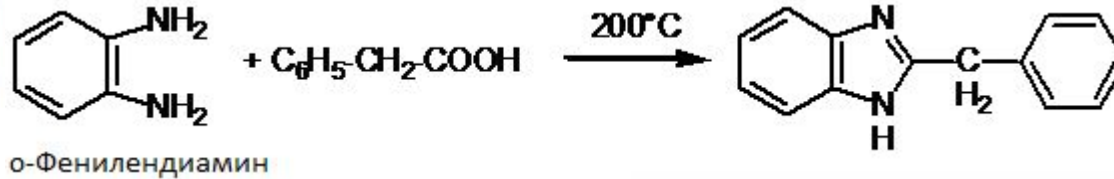
Dibazolum Дибазол



2-бензилбензимидазола гидрохлорид.

Описание: Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком гигроскопичный кристаллический порошок.

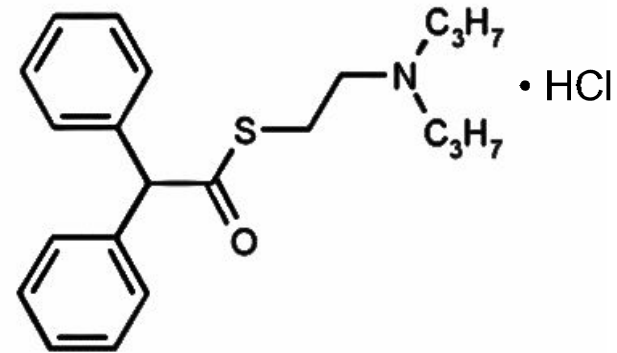
Растворимость: УР в воде, хлороформе, ЛР в спирте
Обладает амфотерными свойствами.



Diprophenum, Diprofene, Дипрофен

НЕ ВКЛЮЧЕН В ГРЛС

β-дипропиламиноэтилового эфира
дифенилтиоуксусной кислоты гидрохлорид

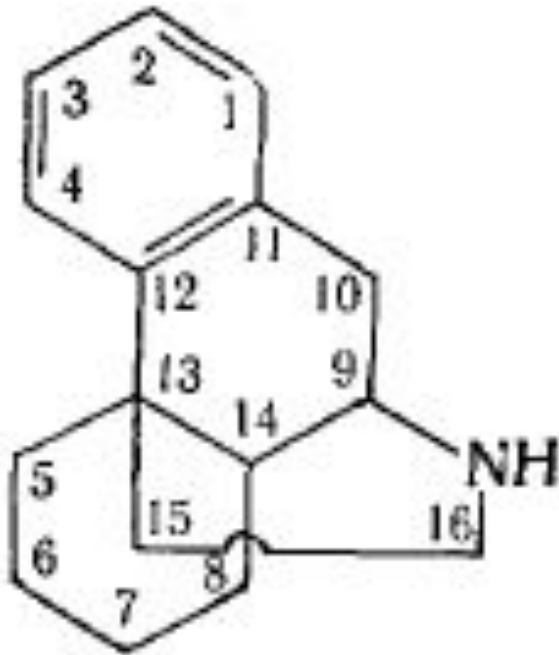


Описание: Белый с возможным желтоватым оттенком кристаллический порошок с характерным запахом

Растворимость: МР в воде, ЛР в спирте, хлороформе

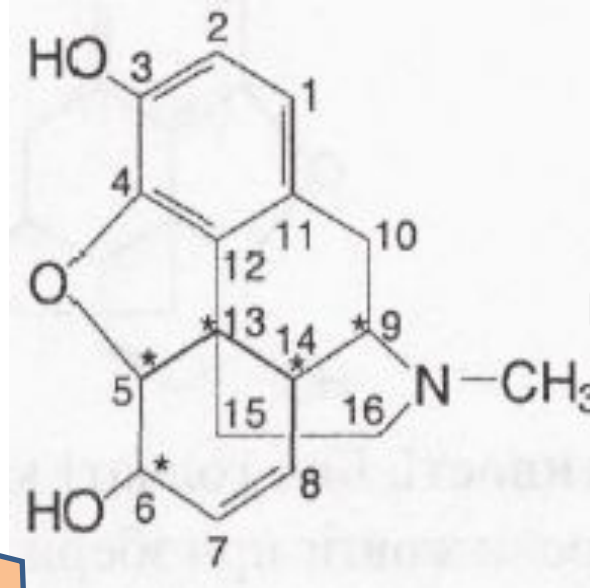
Алкалоиды - производные морфинана

Основной алкалоид опия – морфин является производным морфинана:



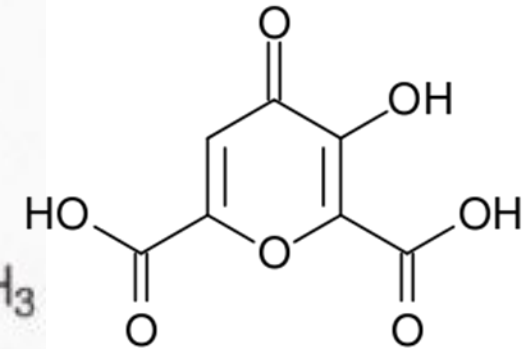
Морфинан

Фенольный гидроксил



Спиртовый гидроксил

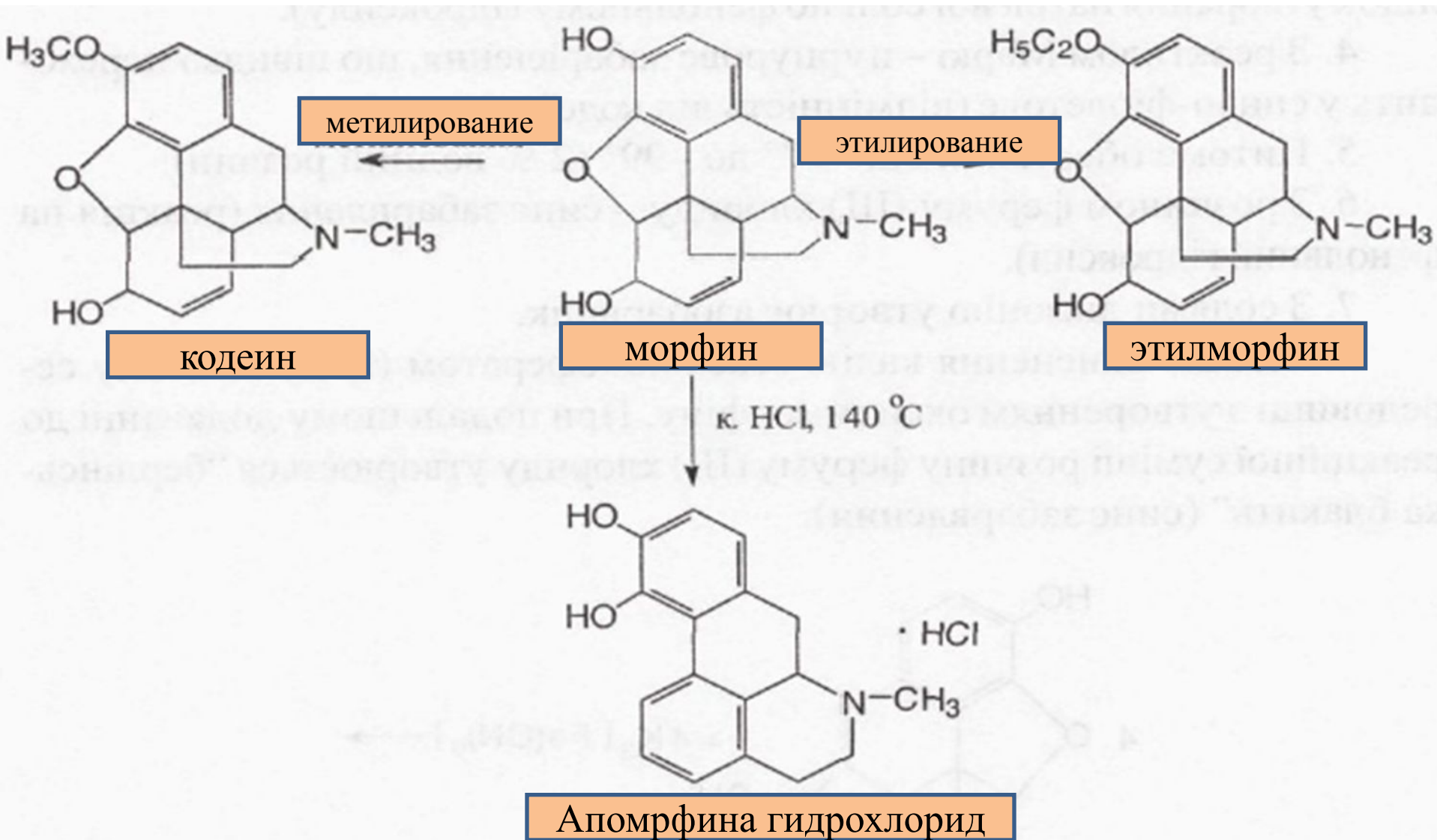
морфин
(N-метилпроизводное морфинана)



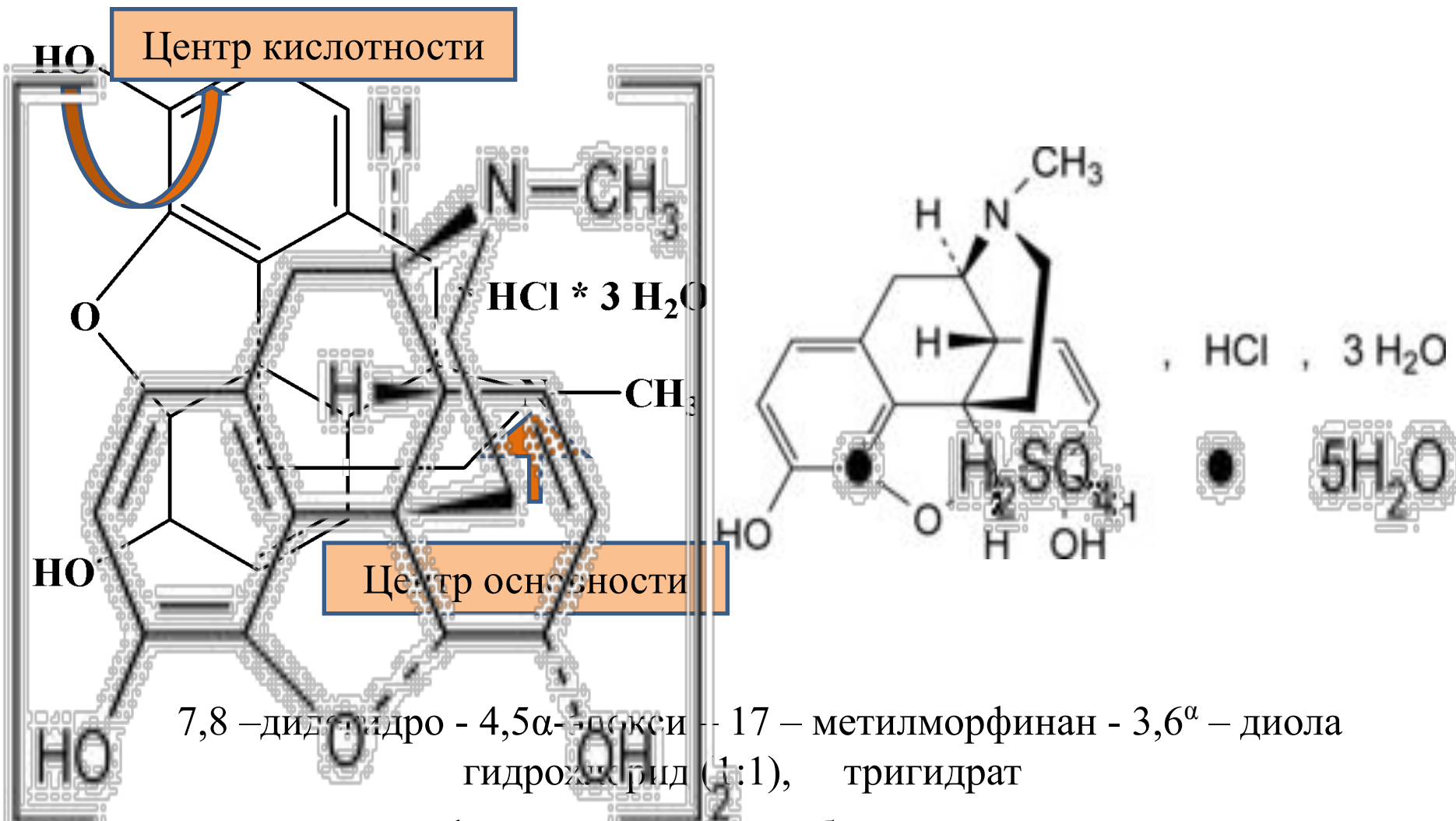
Меконовая кислота

Выделен Сертюнером в 1804 г.

У молекуле морфина 5 асимметрических атомов углерода ((5, 6, 9, 13, 14)). Высокая реакционная способность оксигрупп, позволяет получить большое количество его полусинтетических производных:



Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)



Основные свойства морфина выражены слабее, чем у аммиака, а кислотные - несколько сильнее, чем у фенола.

Выраженные восстановительные свойства обусловлены принадлежностью морфина к частично гидрированной системе фенантрена, а также наличием фенольного гидроксила и вторичной спиртовой группы.

Физическо-химические свойства

Описание: Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, немного желтеет при хранении.

Растворимость: Медленно растворим в воде, УР в спирте, ОМР в хлороформе *и эфире*. По ЕФ: Р в воде, УР в этаноле ПНР в толуоле

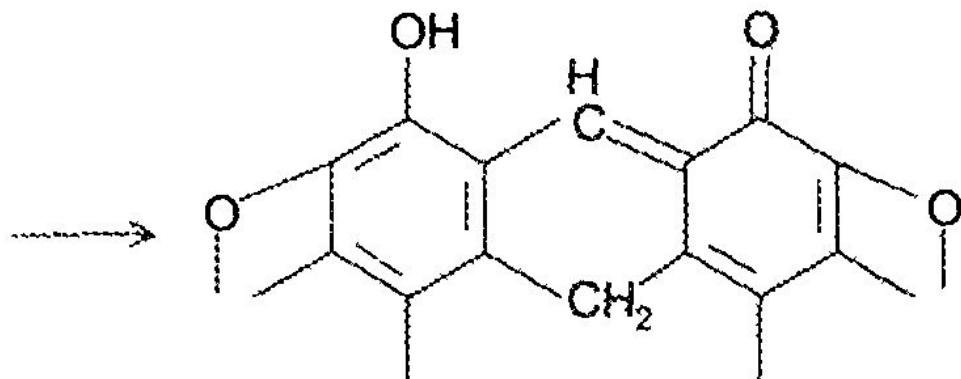
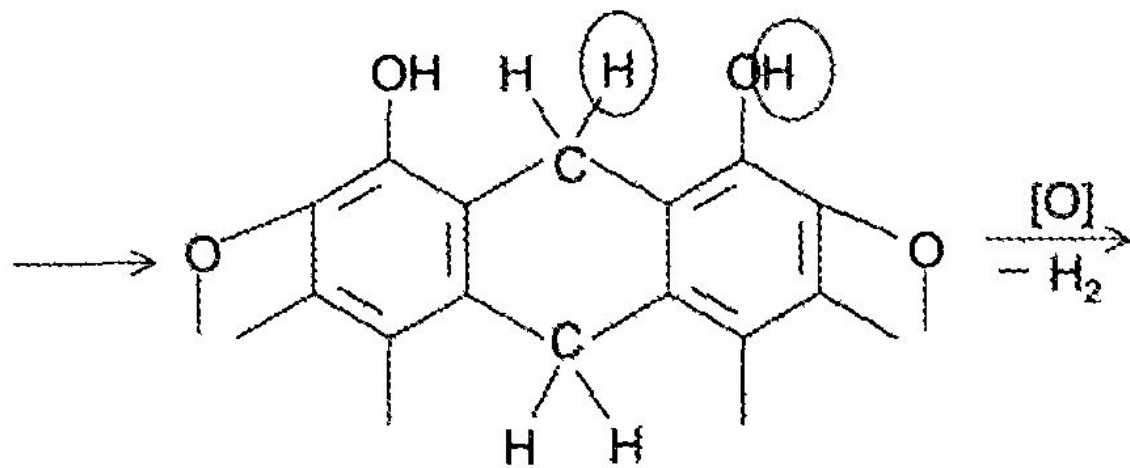
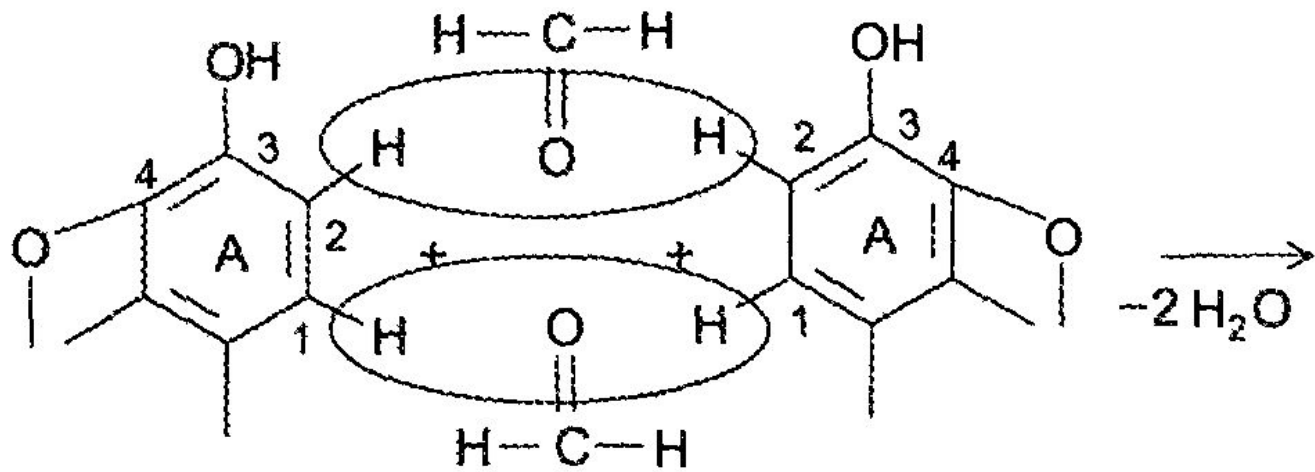
Подлинность

1. ИК-спектроскопия.
2. УФ спектрофотометрия водного раствора - 1 максимум (285 нм) солянокислого раствора – 297 нм
3. $[\alpha]_D^{20} = \text{от } -111^\circ \text{ до } -116^\circ \text{ (2\% водный раствор)}$.
4. Субстанция дает реакцию на хлориды.



Затем осадок отфильтровывают и добавляют раствор аммиака

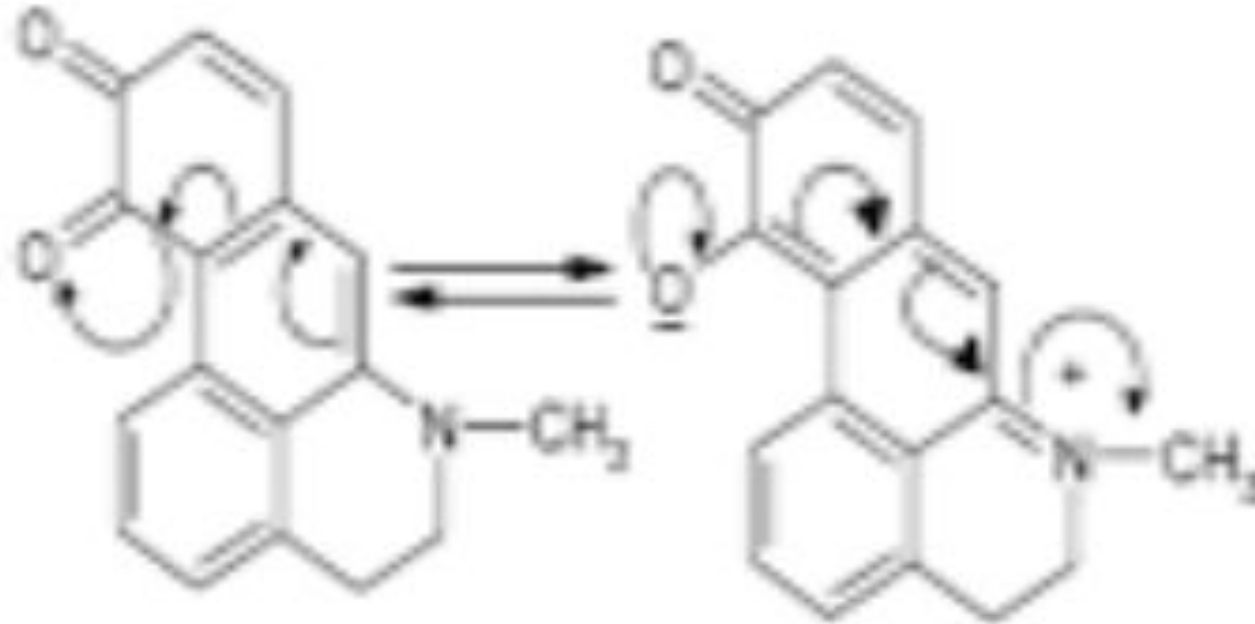
5. При добавлении к раствору субстанции аммиака выделяется белый кристаллический осадок, растворяющийся в растворе натрия гидроксида
6. С реактивом Драгендорфа и другими общеалкалоидными осадительными реактивами.
7. С реактивом Фреде - фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, при стоянии - в зеленое.
8. С реактивом Марки - возникает пурпурное окрашивание, быстро переходящее в сине-фиолетовое (ОТЛИЧИЕ ОТ КОДЕИНА).



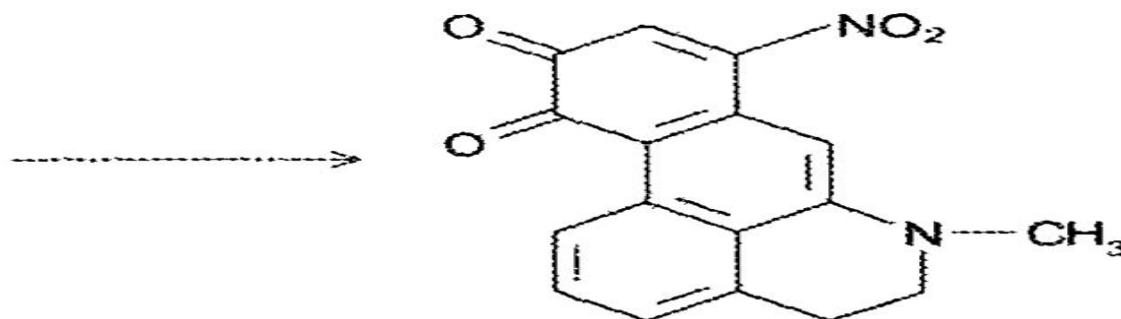
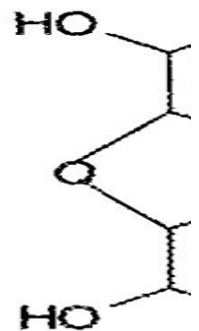
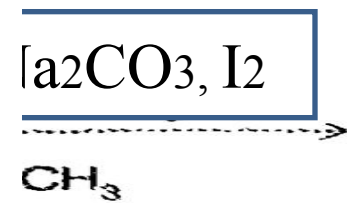
9. Реакция Пеллагри. При взаимодействии с H_2SO_4 или HCl к. образуется апоморфин, который от добавления HNO_3 концен.

апомор
к образ
зелены
эфирны
зелены

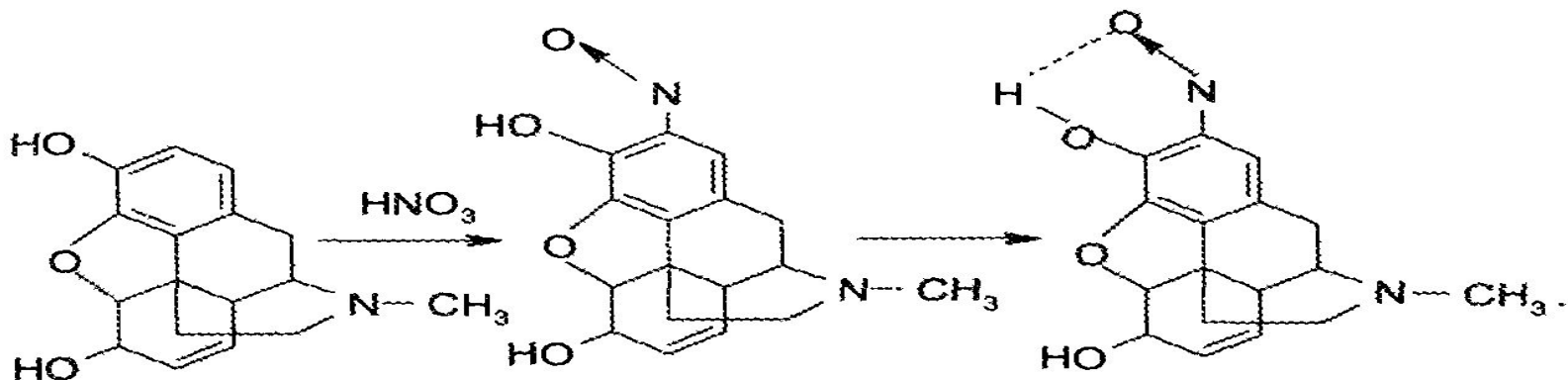
цвет. Если
и добавить
образуется
фиром, то
останется



красного цвета: о-хинон

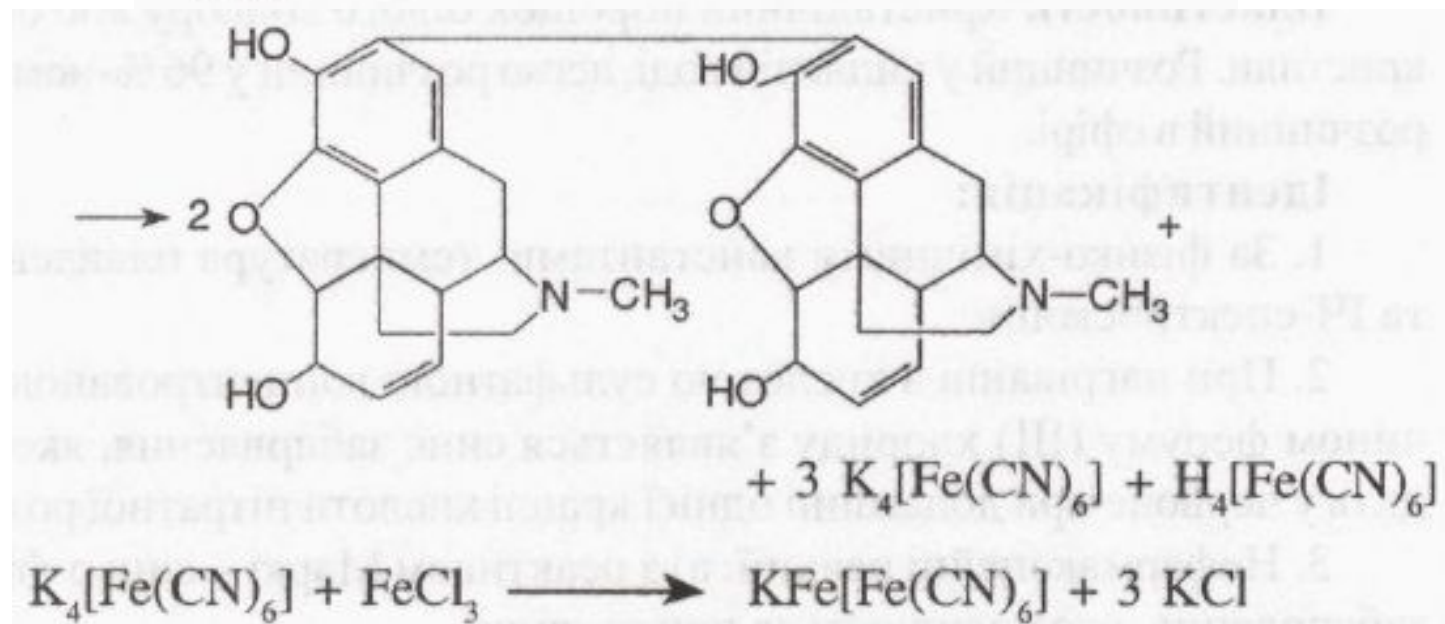
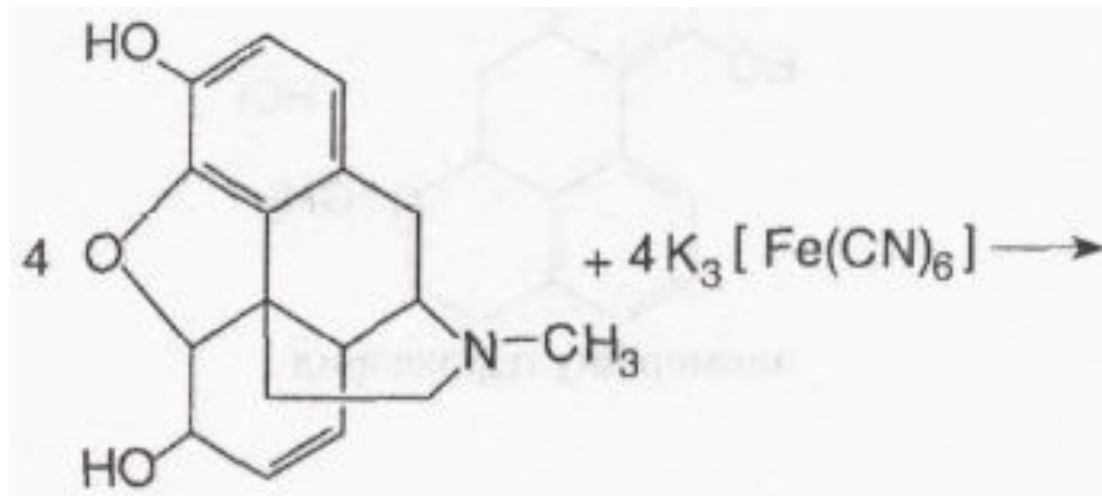


9. С конц. HNO_3 образуется внутримолекулярный хелат **оранжево-красного цвета**, который при стоянии переходит в **желтый**

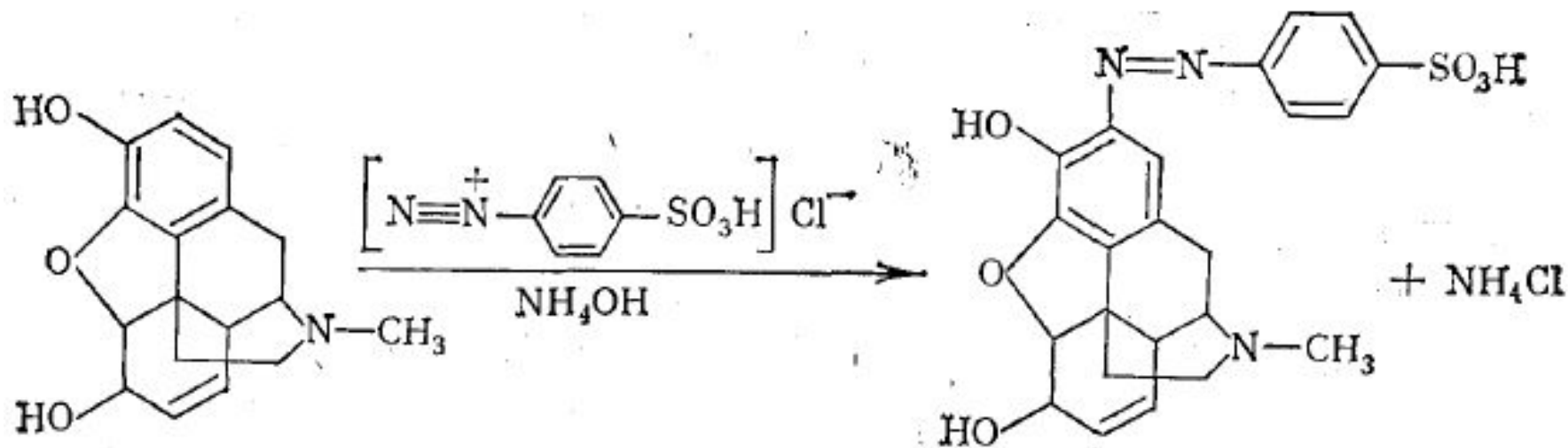


10. С реактивом Эрдмана образуется соединение красного цвета (апоморфин).
11. Окисления морфина реактивом Манделина (раствор аммония ванадата в конц. H_2SO_4) приводит к образованию продукта **фиолетового цвета**.

1. Реакция окисления калия гексацианоферратом (III) в кислой среде приводит к образованию оксидиморфина. При дальнейшем добавлении к реакционной смеси раствора железа (III) хлорида образуется "берлинская лазурь" (синий цвет):



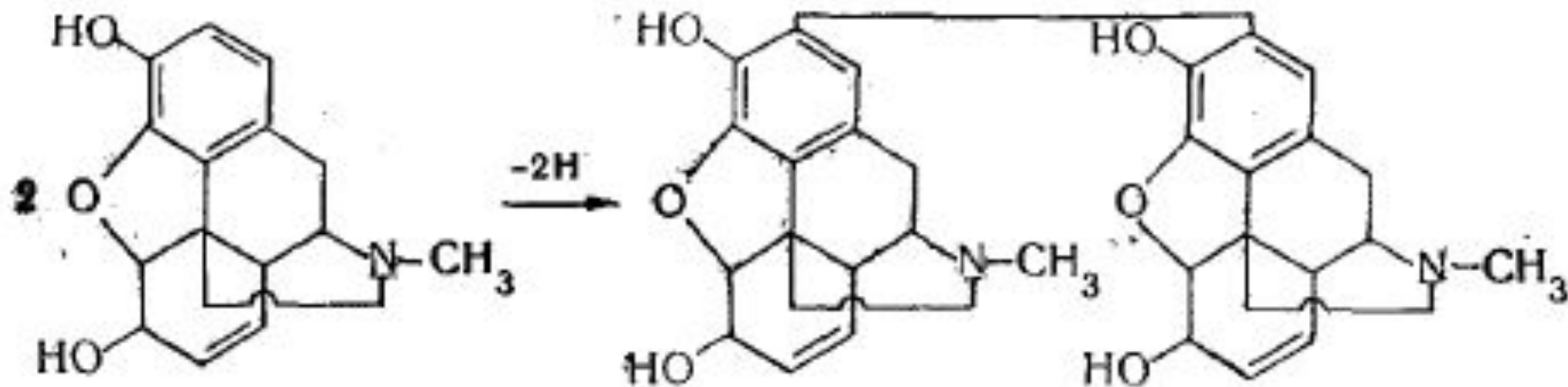
2. С раствором железа (III) хлорида в сернокислой среде при нагревании (**USP**) - синее окрашивание (реакция на фенольный гидроксил апоморфина). После добавления HNO_3 окраска становится красно-коричневой. Без + серной кислоты – бледно-голубое окрашивание, которое быстро исчезает из-за окисления морфина реактивом.
3. Галогенирование (реакция на фенольный гидроксил).
4. С солями диазония образуется азокраситель (благодаря наличию фенольного гидроксила).



15. Окисления вторичного спиртового гидроксила до кетонов с последующим образованием оксимов, гидразонов, семикарбазонив.

16. Этерификация и по фенольному и по вторичному спиртовому гидроксилу.

Морфин, как и другие фенолы, легко окисляется. Так при взаимодействии с HIO_3 он восстанавливает йод. Щелочные растворы морфина очень легко окисляются с образованием оксидиморфина:



С раствором перекиси водорода в присутствии аммиака и 1 к. сульфата меди - постепенно исчезающее красное окрашивание

Чистота

1. Прозрачность, цветность
2. Кислотность / Щелочность (титрование)
3. Потеря в массе при высушивании до 12,5-15,5 %
4. Посторонние алкалоиды
 - 4.1. Извлечение из щелочного раствора основания сопутствующих алкалоидов хлороформом. Остаток растворяют в 10 мл 0,02 н растворе серной кислоты. Избыток кислоты титруют 0,02 н. раствором гидроксида натрия. Объем не $< 8,75$ мл – примесь не $> 1,5\%$
 - 4.2. ВЭЖХ контролируют 6 именных примесей.

Количественное определение морфина гидрохлорида

- Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор - кристаллический фиолетовый ($f = 1$).
- Аргентометрия по методу Фаянса ($f = 1$).
- Аклалиметрия в присутствии 5 мл 0,01М хлористоводородной кислоты в спирте ($f = 1$) с потенциометрической индикацией (ЕФ).

Алкалиметрия в спиртово-хлороформной среде НЕ используется из-за наличия фенольного гидроксила.

Хранение, применение морфина г/хл

В ПЗК из темного стекла, в защищенном от света месте. Может терять кристаллизационную воду (!!!) Список НЛП. ЖНВЛП

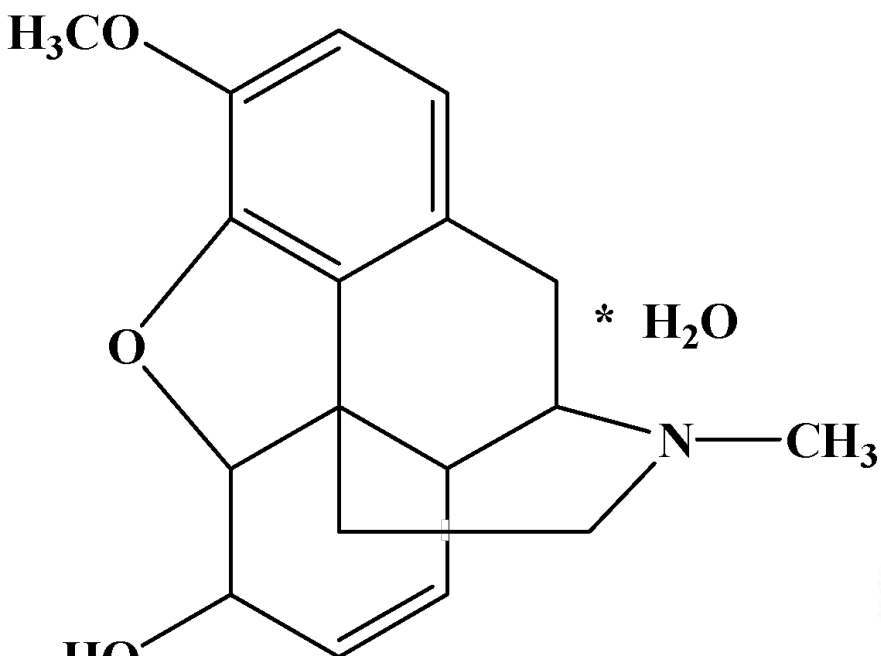
Опиоидный (наркотический) анальгетик. Сильное обезболивающее действие. Противошоковое действие при травмах, в больших дозах оказывает снотворный эффект. Используется при подготовке и после операций, при травмах, онкологических заболеваниях.



Препараты кодеина

Кодеин (Codeinum)

ФС.2.1.0113.18

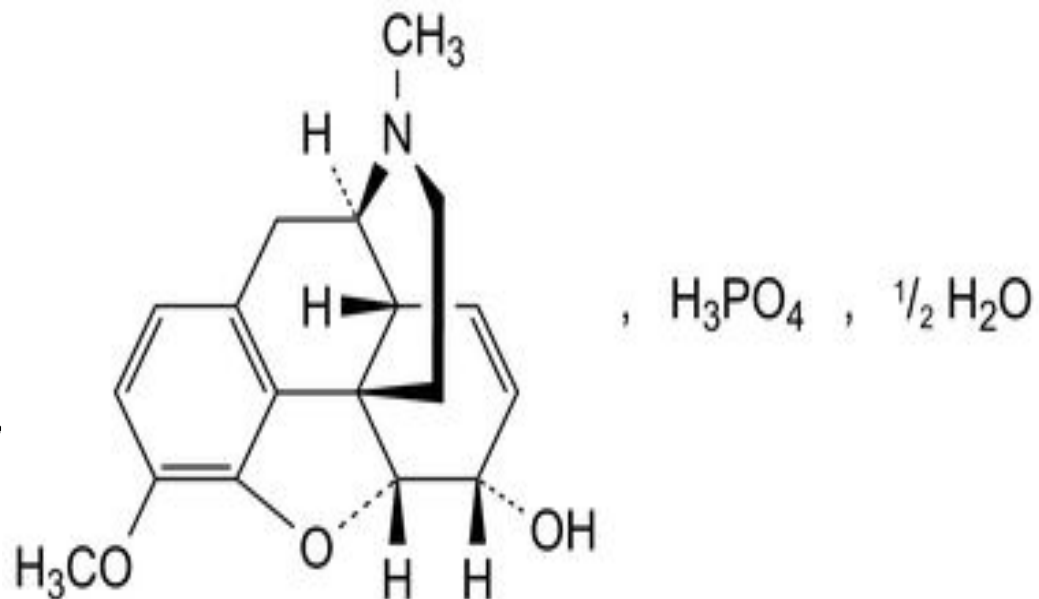


7,8-Дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5 α -эпоксиморфинан-6 α -ол, моногидрат

Кодеина фосфат

(Codeini phosphas)

ФС.2.1.0114.18



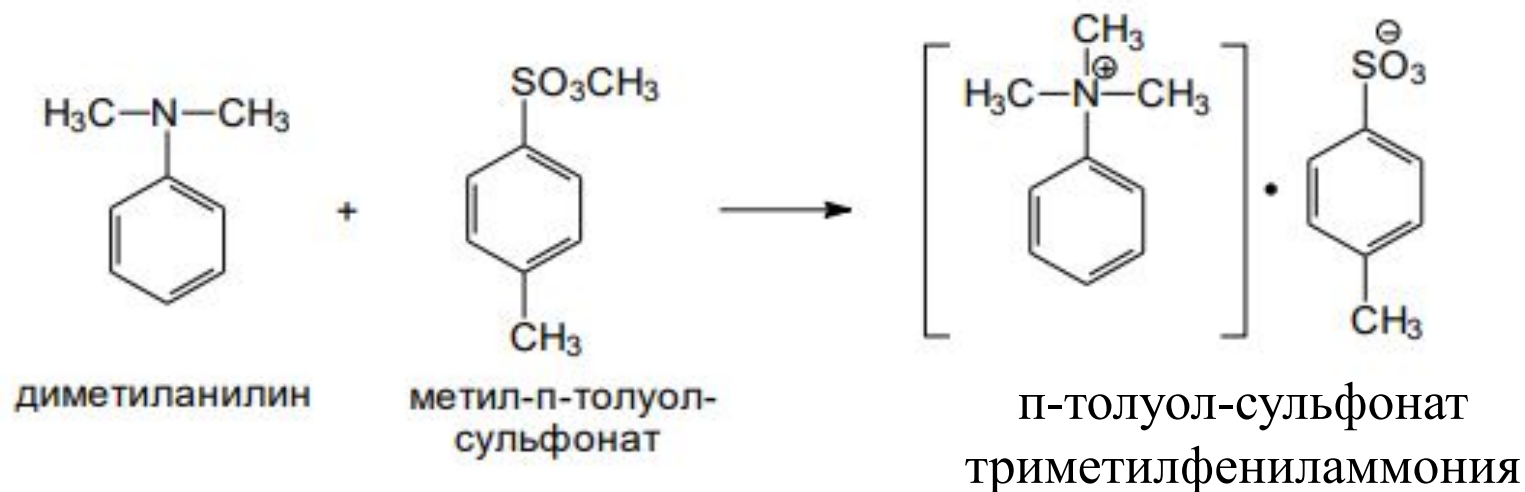
7,8-Дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5 α -эпоксиморфинан-6 α -ола фосфат (1:1) гемигидрат

4,5 α -Эпокси-3-метокси-17-метил-7,8-дидегидроморфинан-6 α -ол
моногидрат / фосфат гемигидрат

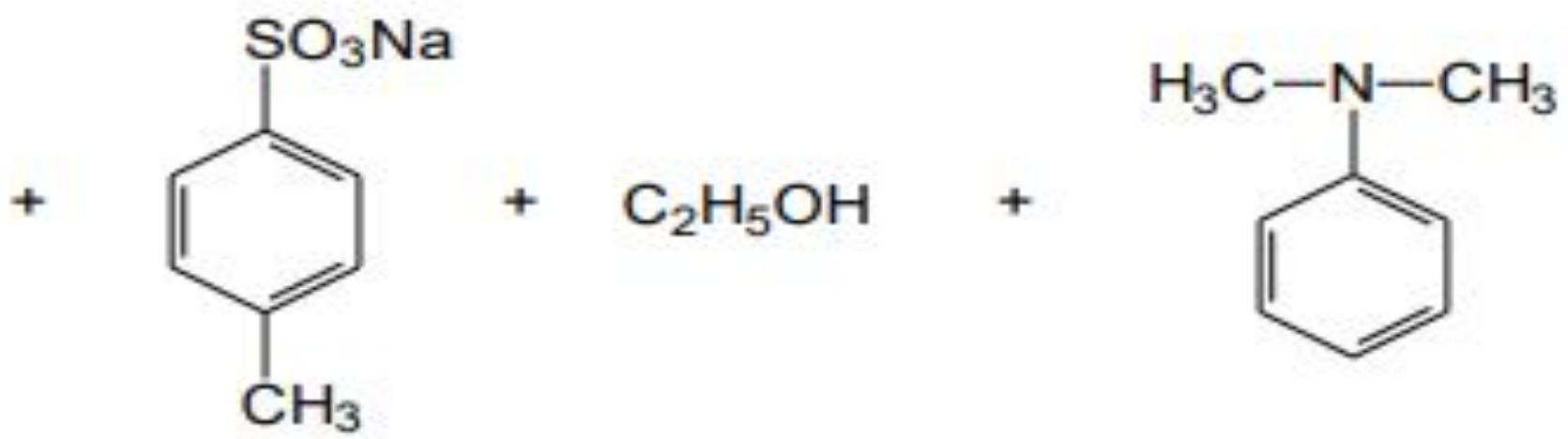
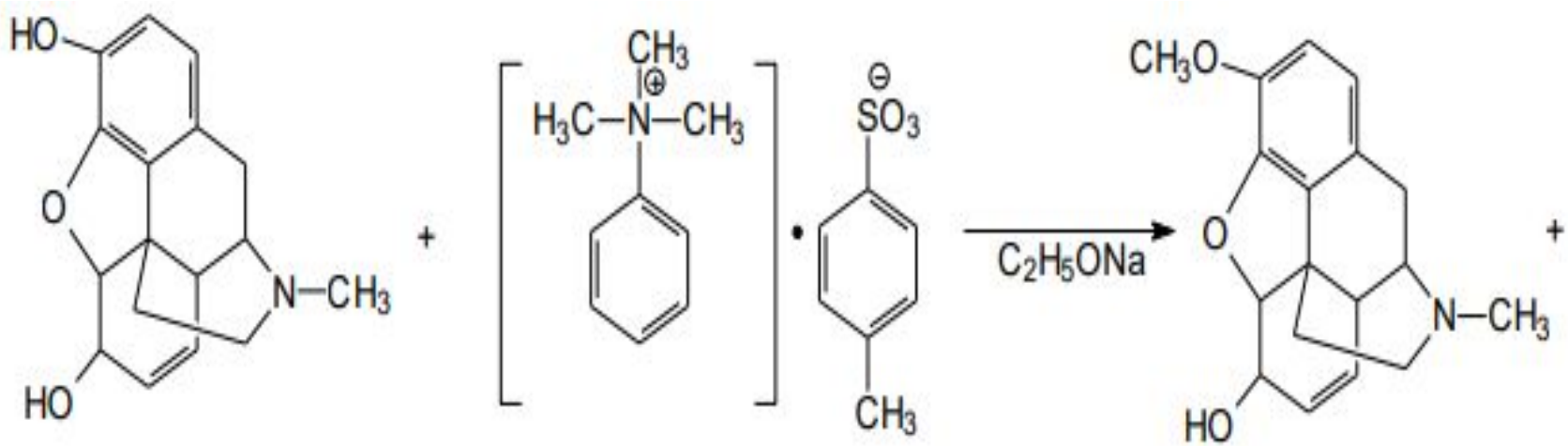
Синтез кодеина

Содержание кодеина в опиоиде невелико (0,2-2%), поэтому его получают методом метилирования морфина.

В. М. Родионовым и Д. А. Шапошниковым предложен в качестве метилирующего агента для полусинтеза кодеина *p*-толуол-сульфонат триметилфениламмония, который дает выход более 90% и практически исключает образование четвертичных аммониевых соединений. Получения метилирующего агента:



Затем метилируют морфин:



Физико-химические свойства

Кодеин

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Растворим в кипящей воде, легко растворим в 96% -ном спирте, *растворим в эфире.*

Проявляет наибольшие основные свойства из всех алкалоидов (рН водных растворов кодеина 9,0).

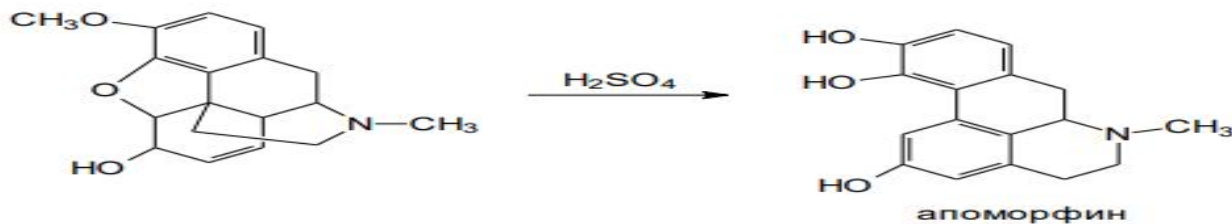
Кодеина фосфат

Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало или очень мало растворим в спирте, *очень мало растворим в эфире и хлороформе.*

На воздухе выветривается.

Подлинность препаратов кодеина

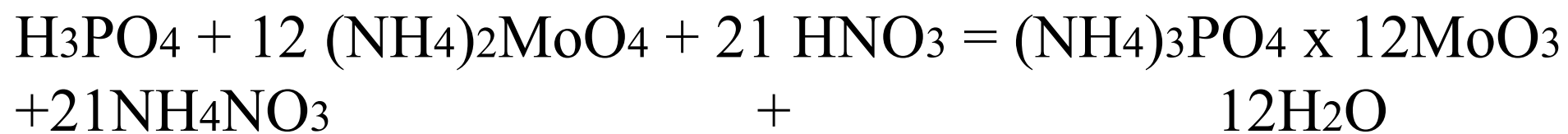
1. ИК спектр.
2. УФ спектрофотометрия: 0,01% р-ра кодеина и 0,04% раствор кодеина фосфата в 1 М NaOH - максимум при 284 нм.
3. При нагревании с кислотой серной концентрированной и 1,3% раствором железа (III) хлорида появляется **синяя окраска** (обусловлена образованием апоморфина, который содержит фенольный гидроксил. Дальнейшее добавление кислоты азотной приводит к образованию **красного окрашивания**)



4. Благодаря образованию апоморфина кодеин дает положительную реакцию Пеллагри (см. Морфина г/х).
5. Нефармакопейные реакции:
 - а) с реактивом Марки - возникает **сине-фиолетовое** окрашивание, которое усиливается при стоянии
 - б) Реакция на алкалоиды (с р-вом Драгендорфа).
 - в) с кислотой азотной концентрированной - возникает **оранжевое** окрашивание, которое **НЕ** переходит в **желтое**; г) с реактивом Фреде - **фиолетовый цвет**; д) с реактивом Эрдмана - **красное** окрашивание; е) этерификация по вторичному спиртовому гидроксилу

•
Кодеина фосфат идентифицируют также:

а) на фосфат-ион с молибдатом аммония при подкислении азотной кислотой и нагревании появляется желтый осадок, растворимый в аммиаке.



б) обнаружение фосфат-иона с раствором серебра нитратом по образованию желтого осадка (по USP);

в) ЕФ определяют температуру плавления основания кодеина, выделенного под действием раствора натрия гидроксида (155-159 ° C).

| | Примесь | Норма(%) |
|----|------------------------|-----------------|
| 1. | Морфин | 0.15 |
| 2. | 10-Гидрокси Кодеин | 0.15 |
| 3. | 14-Гидрокси Кодеин | 0.15 |
| 4. | Норкодеин | 0.15 |
| 5. | Кодеин <i>N</i> -оксид | 0.15 |
| | 2,2'-Бискодеин | 0.15 |
| 6. | Кодеинон | 0.15 |
| | Кодеин метиловый эфир | 0.45 |
| | Тебаин | 0.15 |
| 7. | Любая другая примесь | 0.10 |
| | Сумма примесей | 1.0 |

образовываться голубого окрашивания в 1 мл 1% раствора

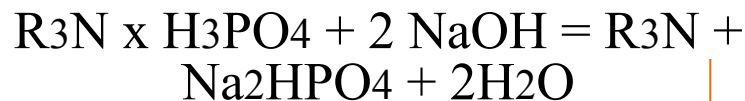
Количественное определение препаратов кодеина

Кодеин

- Ацидиметрия в неводной среде. Навеску субстанции растворяют в смеси кислоты уксусной безводной и диоксана (по **ЕФ** – диоксан **НЕ добавляют**), титруют раствором кислоты хлорной, индикатор - кристаллический фиолетовый ($f = 1$). **по ЕФ потенциметрически**
- Кодеин как сильное основание определяют ацидиметрически (титрант – 0,1М р-р хлористоводородной кислоты) в водно-спиртовой среде, индикатор - метиловый красный ($f = 1$).
- По **USP** – обратная ацидиметрия. Растворяют навеску в 0,1N серной кислоте. Затем добавляют воду и избыток кислоты оттитровывают 0,1N натрия гидроксидом ($f = 1$).

Кодеина фосфат

- Ацидиметрия в неводной среде. Навеску субстанции растворяют в смеси кислоты уксусной безводной и диоксана (по **ЕФ** – диоксан **НЕ добавляют**), титруют раствором кислоты хлорной, индикатор - кристаллический фиолетовый ($f = 1$). **по ЕФ потенциметрически**
- Алкалиметрия в присутствии спирто-хлороформной смеси, индикатор - фенолфталеин ($f = 1/2$).



Health Life

ТУССИН.
ПЛЮС

ПРЕПАРАТ ДЛЯ
УСТРАНЕНИЯ КАШЛЯ

ОТХАРКИВАЮЩЕЕ
СРЕДСТВО

Подавляет кашель

Ослабляет и смягчает
отёчность в органах
дыхания

Не содержащий спирта
препарат от кашля для
детей и взрослых

Горлышко опечатано
фирменной защитной
упаковкой



Прилагается
дозировочный
стаканчик

1 TSP = 1 чайной ложке

118 мл



ТУССИН.
ПЛЮС

ПРЕПАРАТ ДЛЯ
УСТРАНЕНИЯ КАШЛЯ
ОТХАРКИВАЮЩЕЕ СРЕДСТВО

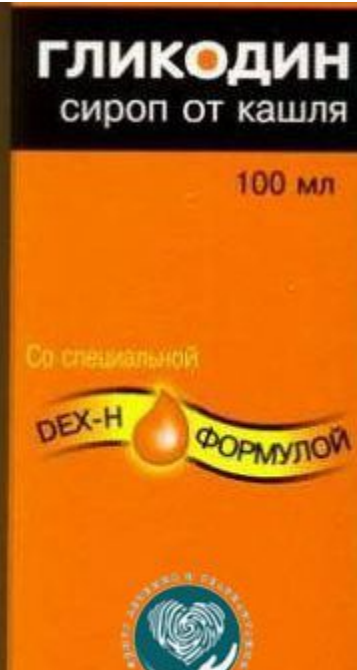
Условия и применение: соблюдать указания на
дозировку, строго придерживаться в соответствии с указаниями
врача. Дозировочный стаканчик прилагается. Не
применять более 6 доз в течение 24 часов.
Дозировка для взрослых (и детей от 12
лет и старше): 2 чайные ложки каждые
4 часа.
Дозировка для детей:
От 6 до 12 лет
1 чайная ложка каждые 4 часа
От 2 до 6 лет
1/2 чайной ложки каждые 4 часа
До 2 лет - проконсультируйтесь с
врачом

118 мл



ГЛИКОДИН
сироп от кашля

Ср специальной
DEX-H ФОРМУЛОЙ



ГЛИКОДИН
сироп от кашля

100 мл

Ср специальной
DEX-H ФОРМУЛОЙ

деина

и потери

е действие.

(основания)



NUROFEN
EXPRESS



анальгетик-антипиретик
комбинированного
состава

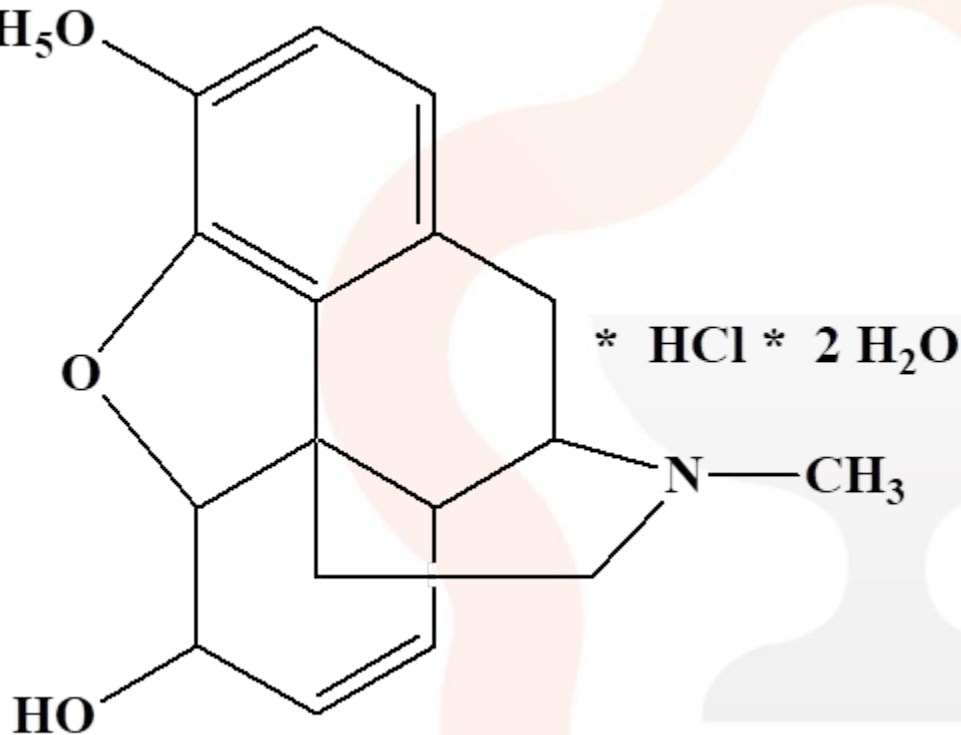
actavis

седальгин НЕО®

10 таблеток

Этилморфина гидрохлорид (Aethylmorphini hydrochloridum)

НЕ зарегистрирован в ГРЛС



(5R, 6S) 4,5 α -эпокси-3-этокси-N-метилморфин-7-ен-6-ола гидрохлорид дигидрат

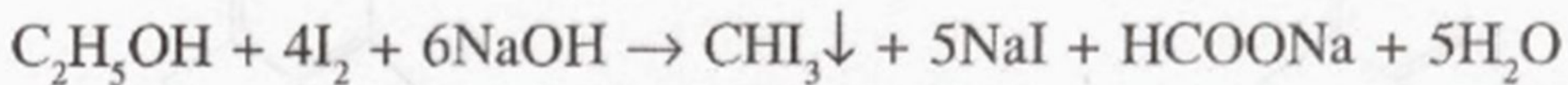
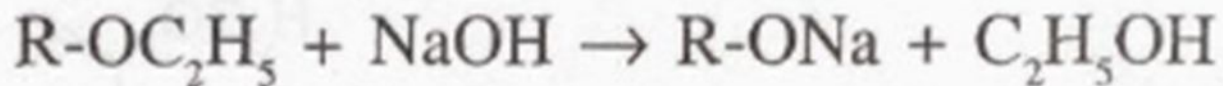
Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Р в воде и спирте, *ПНР в эфире.*

Подлинность

- ИК-спектроскопия.
- УФ-спектрофотометрия: водный раствор $\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ нм}$
- По $t_{\text{пл}}$ основания этилморфина, выделенного под действием натрия гидроксида.
- При нагревании субстанции с H_2SO_4 к. и р-ром FeCl_3 появляется **зеленое**, переходящее в **фиолетово-синее** окрашивание (образование апоморфина и реакция по гидроксильной группе), которое переходит в **красное** после добавления азотной кислоты.
- Субстанция дает реакцию на хлориды.

- Йодоформная проба. При нагревании до кипения смеси субстанции, кристаллического йода и р-ра натрия гидроксида появляется характерный запах йодоформа:



- С кислотой азотной к. – **оранжевое окрашивание.**
- С реактивом Марки – **зеленое – синее – коричневое** окрашивание

Чистота

- Прозрачность, цветность
- Кислотность
- ПМВ – не более 9,5%
- Удельное вращение
- Примесь морфина по реакции Либермана
- ВЭЖХ – определение примесей

Количественное определение

- Алкалиметрия в кислотно-спиртовой среде с потенциометрической индикацией точки эквивалентности ($f=1$).
- Ацидиметрия неводная с потенциометрической индикацией точки эквивалентности в присутствии ртути ацетата ($f=1$).
- Алкалиметрия в спиртово-хлороформной среде . Индикатор – фенолфталеин ($f=1$).
- Аргентометрия по Фаянсу ($f=1$).

Хранение

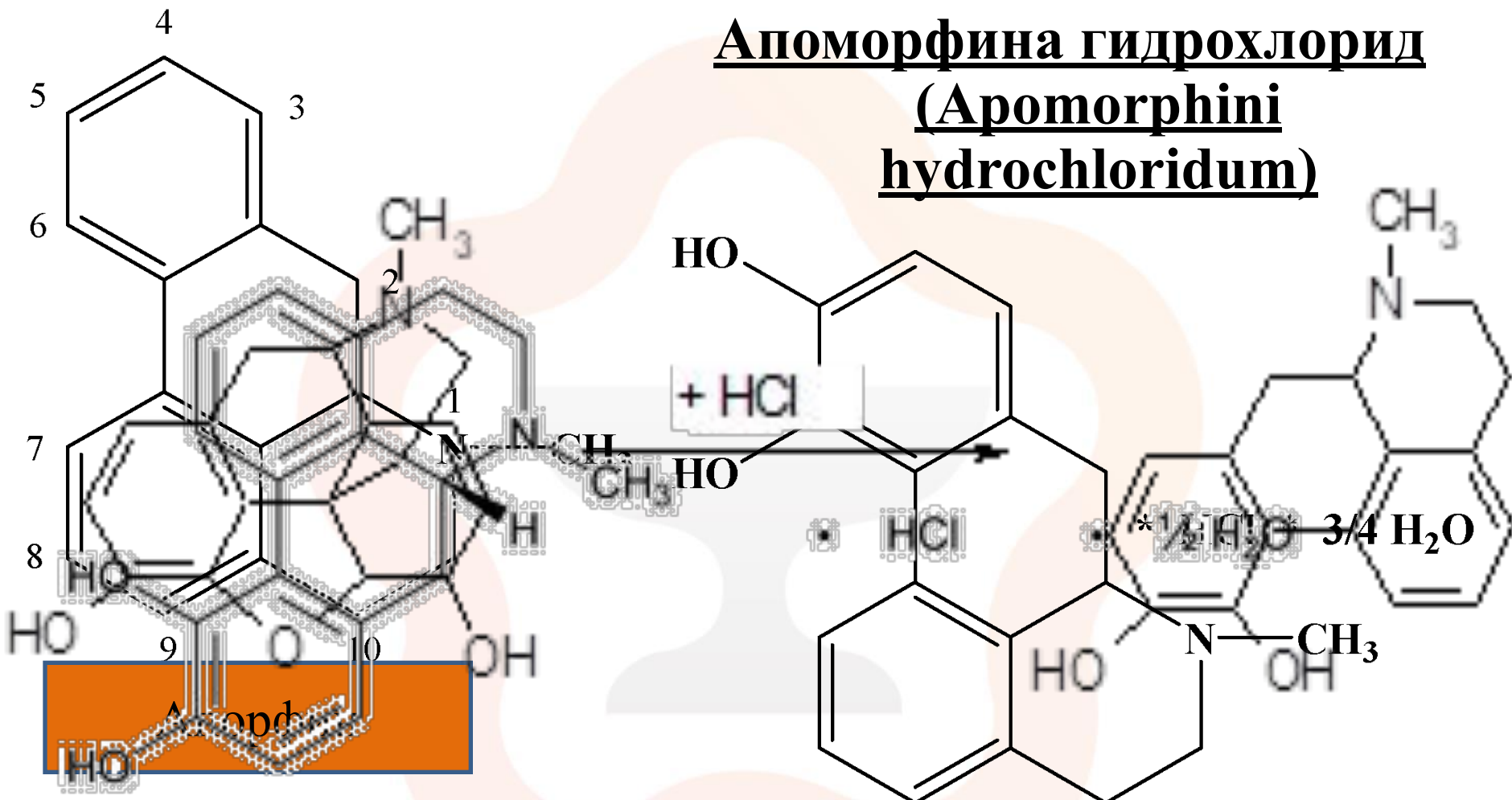
В ПЗК, предохраняя от действия света и потери кристаллизационной воды.

Применение

Наркотический анальгетик и противокашлевое средство.

Алкалоиды - производные апорфина

Апоморфина гидрохлорид (Apomorphini hydrochloridum)



Белый или слегка желтовато-коричневый или сероватый с зеленоватым оттенком порошок. Под действием света и воздуха зеленоватый оттенок усиливается.

Мало растворим в воде и спирте, ПНР в хлороформе.

Подлинность

1. **УФ-спектрофотометрия – в солянокислом растворе максимум при $\lambda = 273$ нм**
2. **ИК-спектроскопия**
3. **Субстанция дает реакцию на хлориды.**
4. **С HNO_3 конц. – кроваво-красное окрашивание.**
5. **Под действием щелочей выпадает белый осадок основания апоморфина, который растворяется в избытке щелочи (благодаря наличию фенольного гидроксила).**
6. **Реакция Пеллагри: при взаимодействии с раствором йода в присутствии соды и эфира – эфирный слой окрашивается в красно-фиолетовый цвет, а водный – становится зеленым.**
7. **Удельное вращение от -48° до -52° (в р-ре HCl).**
8. **С реактивом Марки – фиолетовое окрашивание, переходящее в зеленое .**
9. **Реакция Витали-Морена.**

Количественное определение

- Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор — дифенилкарбонилфенилфиолетовый ($f=1$).
- Алкалиметрия в неводной среде ($f=1$).
- Аргентометрия в неводной среде ($f=1$).



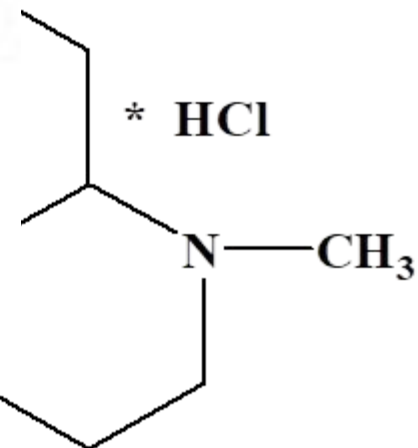
для света и потери

применение

Апоморфина г/хл — рвотное, отхаркивающее средство. Агонист дофаминовых рецепторов — противопаркинсоническое средство.

Глауцина Гидрохлорид (Glaucini hydrochloridum)

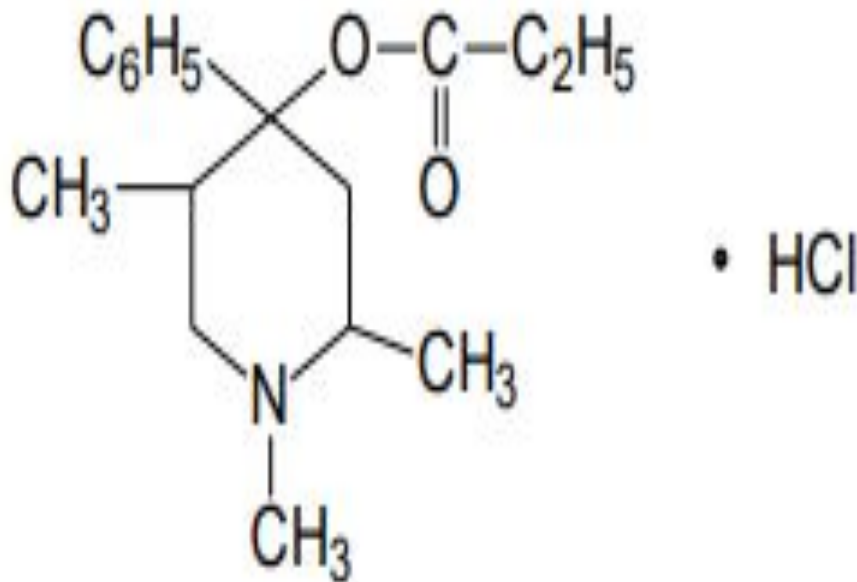
ГЛАУВЕНТ



4,5,7,8-тетраметоксиапорфина
гідрохлорид

Тримепиридина гидрохлорид (Trimeperidine hydrochloridum)

Промедол - Promedolum

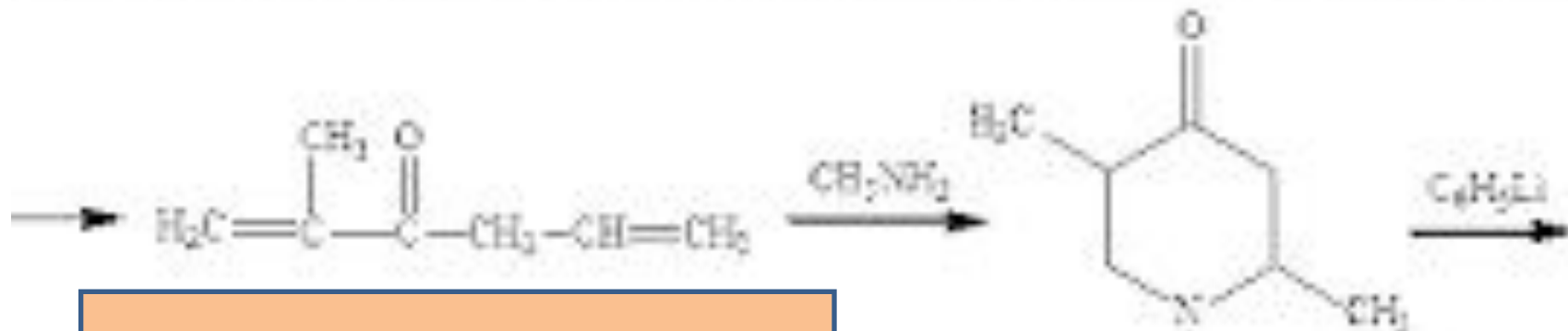


1,2,5-триметил-4-пропионилокси
4-фенилпиперидина гидрохлорид

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом.

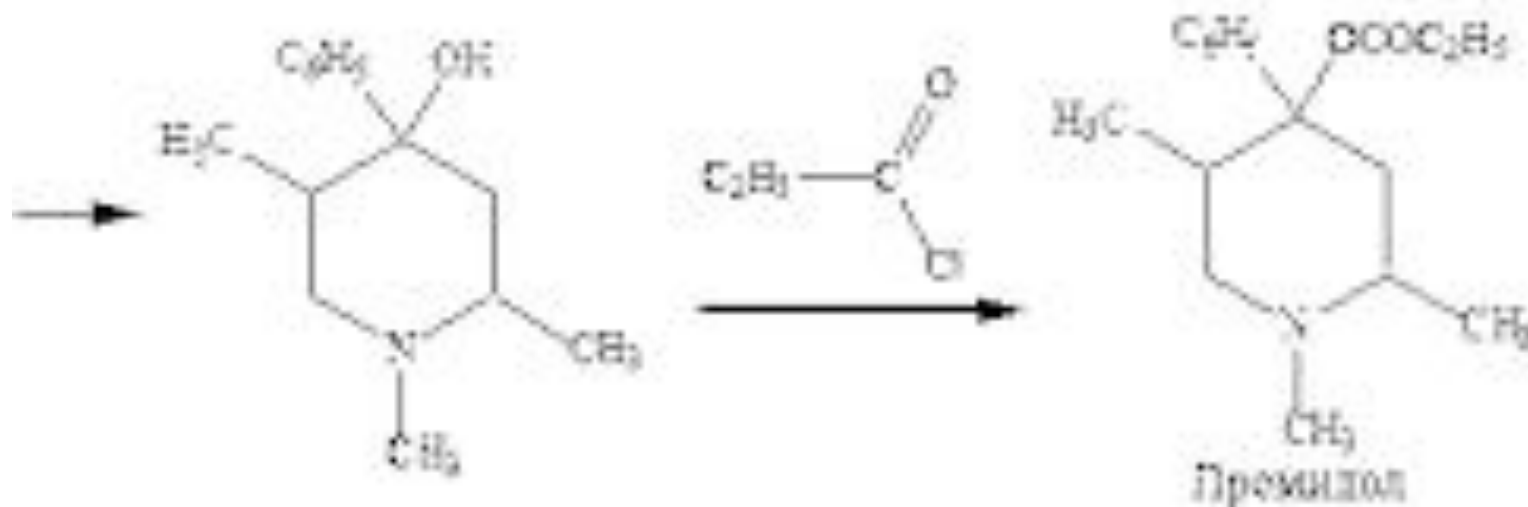
Растворимость. ЛР в воде, Р в спирте и хлороформе,
ПНР в эфире.

Синтез тримепиридина (И.Н. Назаров с сотр.)



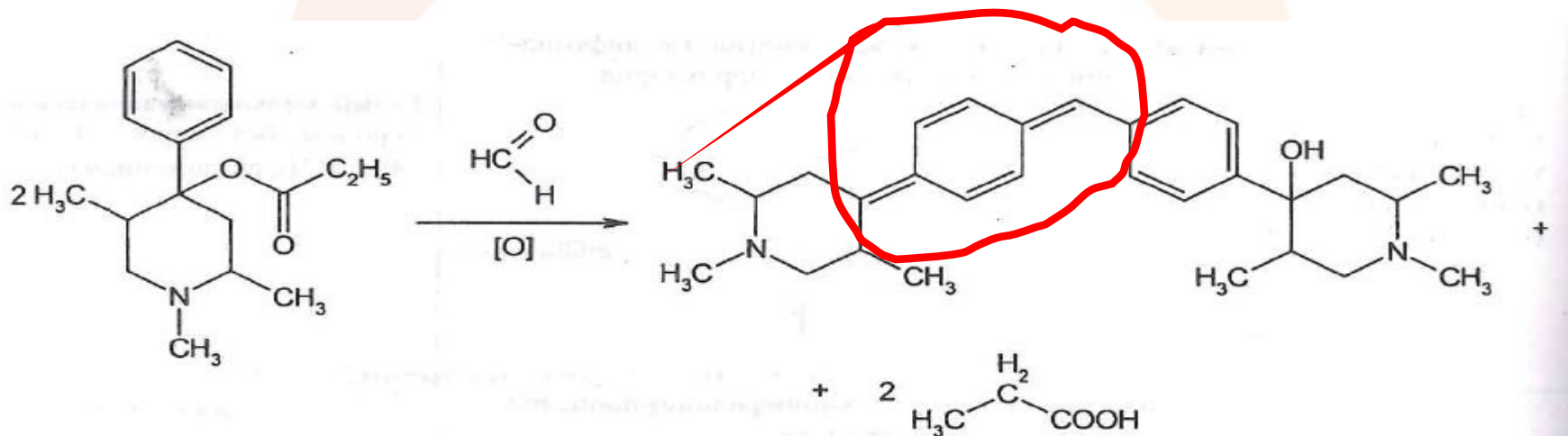
Метилвинилаллилкетон

1,2,5- триметил-
пиперидон



Подлинность

1. УФ-спектрофотометрия – водный раствор - максимум при $\lambda = 255$ нм
2. ИК-спектроскопия
3. Субстанция дает реакцию на хлориды.
4. Осадок пикрата тримепиридина – желтый осадок пикрата с определенной температурой плавления
5. С реактивом Марки – **красное** кольцо на границе раздела слоев (р-р препарата в хлороформе).



6. С реактивом манделина (аммония ванадат в серной кислоте) – **зеленое** окрашивание
7. Общеалкалоидные реактивы
8. С натрия кобальтанитритом в серной кислоте к. – **вишневое** окрашивание.

Количественное определение

- Ацидиметрия в неводной среде в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор **белый (f = 1)**.
- Алкалометрия в фенолфталеину **де по**
- Аргентометрия **йодидов**
- Обратная йодометрия
- УФ- спектрофотометрия

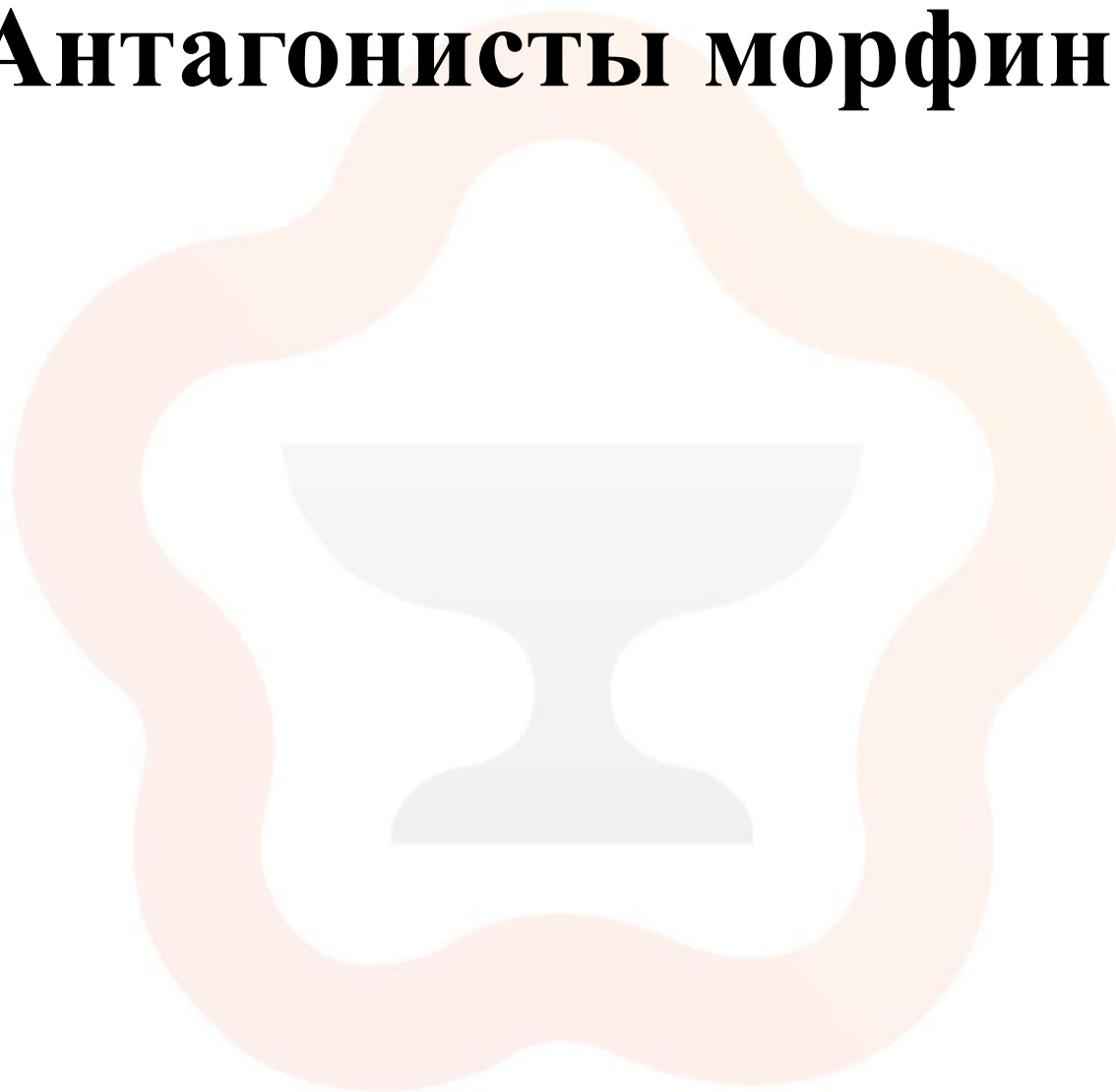


В ПЗК, предохраняя

Применение

Наркотический анальгетик (заменитель морфина)

Антагонисты морфина

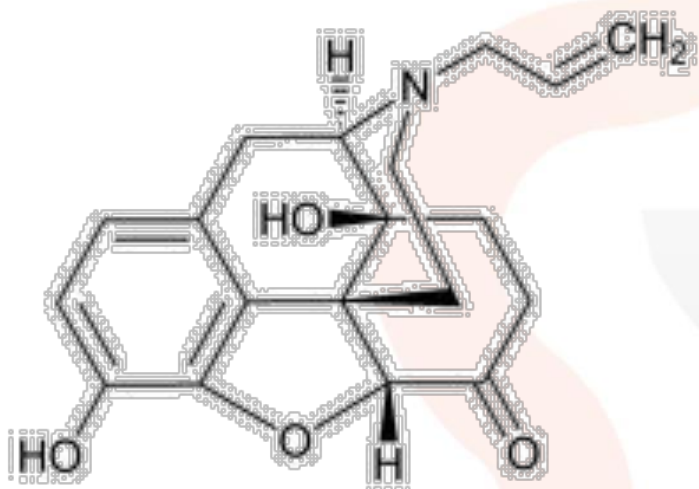


Налоксона Гидрохлорид (NALOXONE HYDROCHLORIDE)

USP и EPh

Описание. Белый или почти белый гигроскопичный кристаллический порошок

Растворимость. ОЛР в воде, Р в спирте, ПНР в толуоле

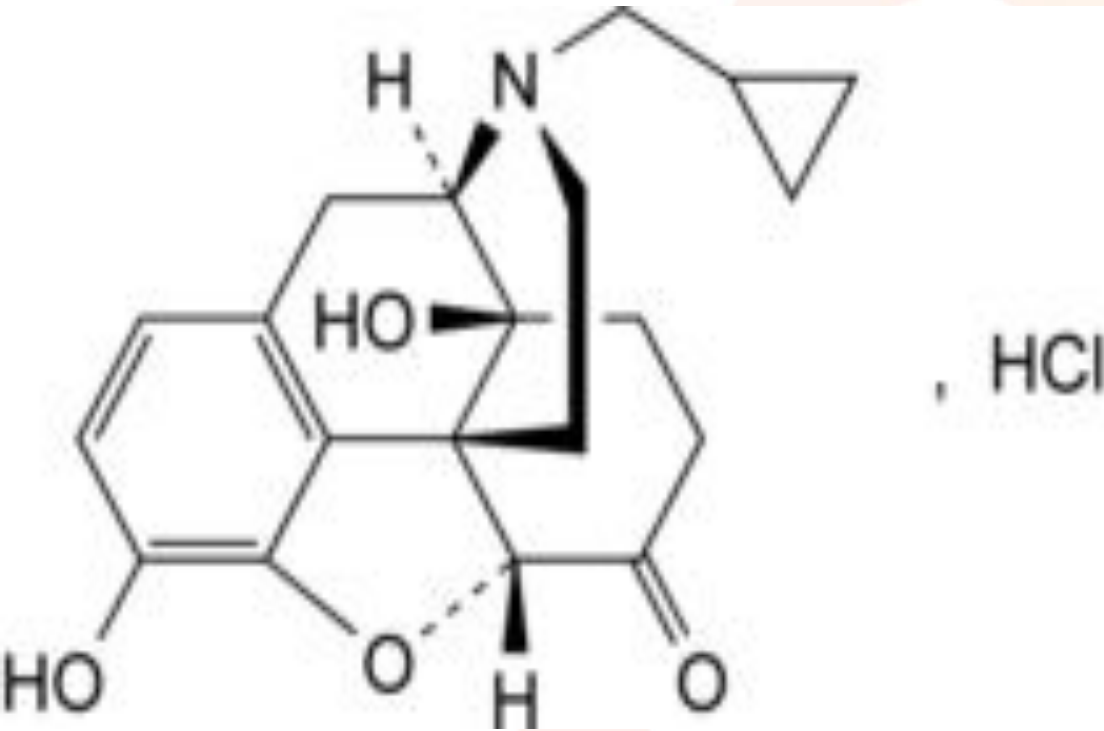


4,5 α - Эпокси-3,14-дигидрокси-17-(проп-2-енил)морфинан-6-он гидрохлорид.



Налтрексона гидрохлорид (NALTREXONE HYDROCHLORIDE)

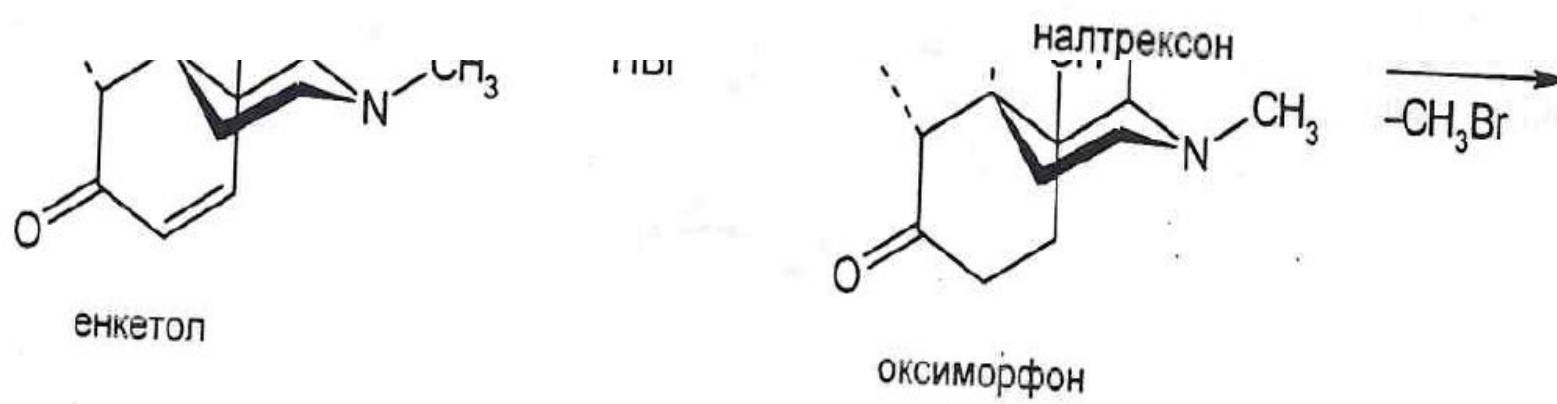
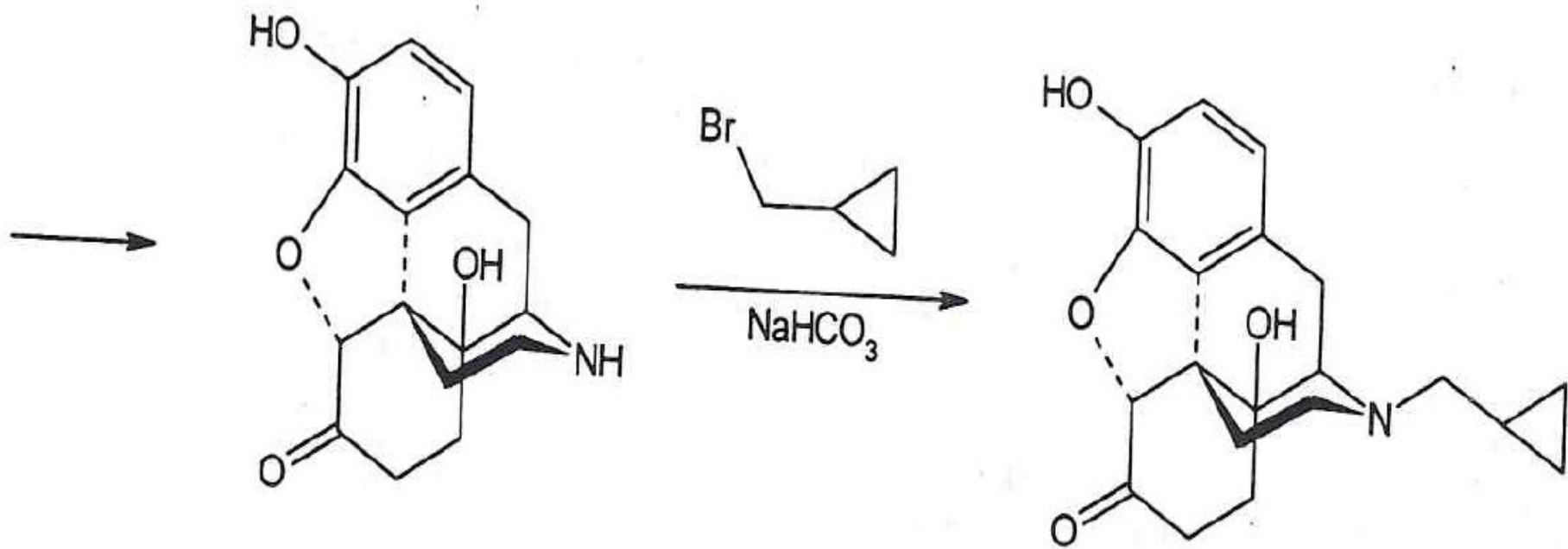
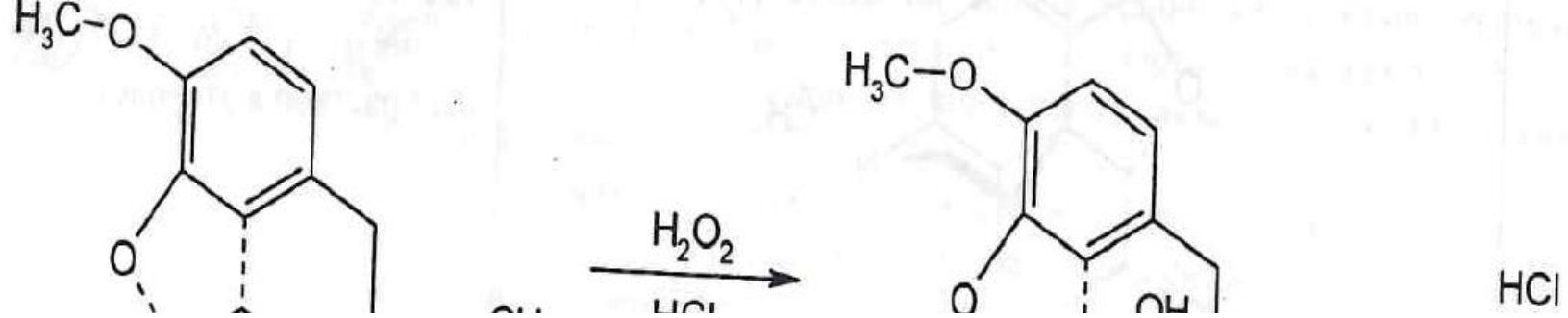
USP и EPh



17-(Циклопропилметил)-4,5α-
эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-он
гидрохлорид

Описание. Белый или почти
белый, очень
гигроскопичный
кристаллический порошок
Растворимость. ОЛР в
воде, медленно Р в спирте,
ПНР в метилен хлориде





Подлинность

Налоксона гидрохлорид

.ИК-спектроскопия 2. ТСХ

3. Субстанция дает реакцию на хлориды..

Чистота:

.Цветность и прозрачность

.Удельное вращение: от -181° до -170°

.Кислотность и щелочность

.Примесь Д (нороксиморфона гидрохлорид) – методом ВЭЖХ не более 1,0%

.РП – методом ВЭЖХ

.Вода – от 7,5 до 11,0%

Налтрексона гидрохлорид

.ИК-спектроскопия 2. Субстанция дает реакцию на хлориды.

Чистота:

.Цветность и прозрачность

.Удельное вращение: от -187° до -195°

.Кислотность и щелочность

•Этано – не более 3 % (метод ГХ)

•РП – методом ВЭЖХ (нороксиморфон, 10-гидроксиналтресон, бисналтрексон, кетоналтрексон,)

.Вода – до 10,0%

Количественное определение

Налоксона гидрохлорид

- Ацидиметрия в неводной среде (ЛУК + УА) в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор - кристаллический фиолетовый ($f=1$) **USP**
- Алкалиметрия в кислотно-спиртовой среде с потенциометрической индикацией ($f=1$) **ЕФ**
- Аргентометрия по Фаянсу ($f=1$).

Налтрексона гидрохлорид

- Ацидиметрия в неводной среде (ЛУК + УА) в присутствии ртути (II) ацетата, индикатор - кристаллический фиолетовый ($f=1$)
- Алкалиметрия в кислотно-спиртовой среде с потенциометрической индикацией ($f=1$) **ЕФ**
- Аргентометрия по Фаянсу ($f=1$).
- ВЭЖХ **USP**

Хранение

В ПЗК, предохраняя по списку НЛП. ЖНВЛП

Применение

Наркотические анальгетики (заменители морфина). Налоксон – при остром отравлении морфином. Налтрексон – при терапии пристрастия к опиатам