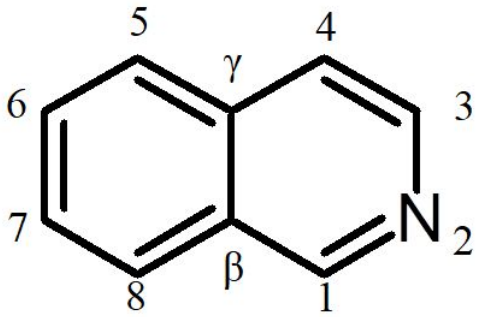
СПХФУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

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.

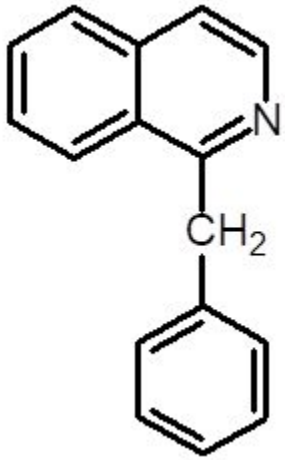


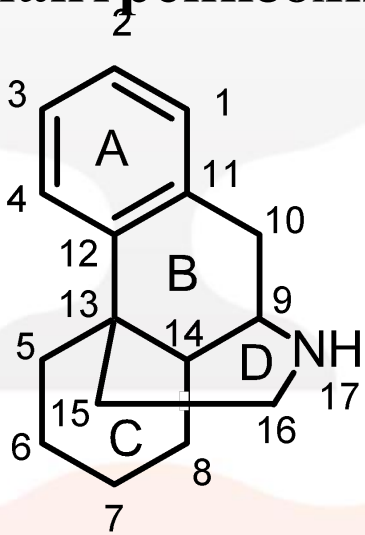
β, γ - бензопиридин

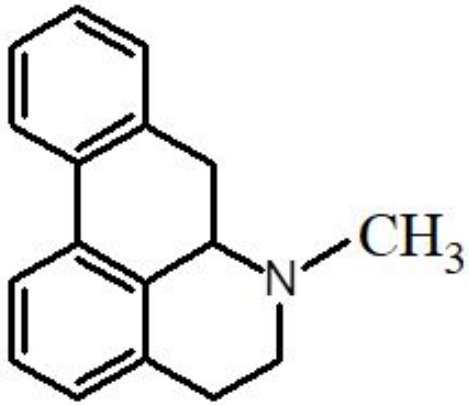
1-бензил-изохинолин

морфинан (фенантренизохинолин)

апорфин





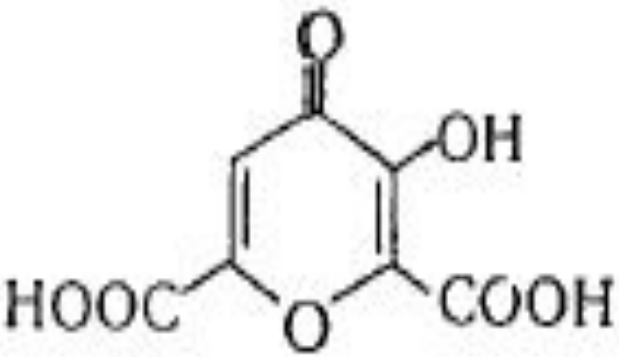


Папаверин
Но-шпа

морфин
кодеин

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 опии 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

Схема разделения основных алкалоидов опия по методу Каневской-Клячкиной

ОПИЙ
(четырехкратная экстракция водой при 50-55°С)

Остаток от экстракции (содержит балластные вещества, немного папаверина и 2/3 всего наркотина; их можно выделить экстракцией дихлорэтаном)

Водный экстракт (сгущают в вакууме при 60-70°С и добавляют аммиак и спирт)

Осадок (содержит морфин, наркотин, и меконат аммония, которые НЕ растворяются в спирте)

Фильтрат (подкисляют уксусной кислотой)

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

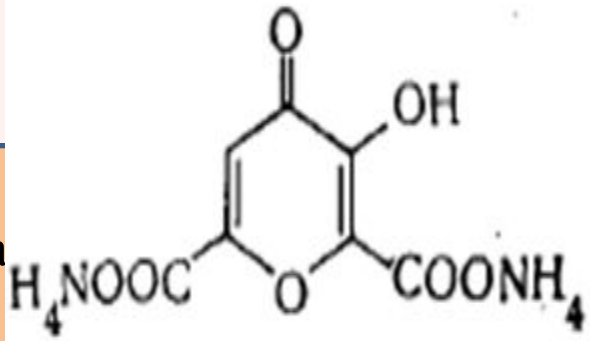
Осадок
(нагревают с разбавленным спиртом при 70°С и фильтруют)

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)

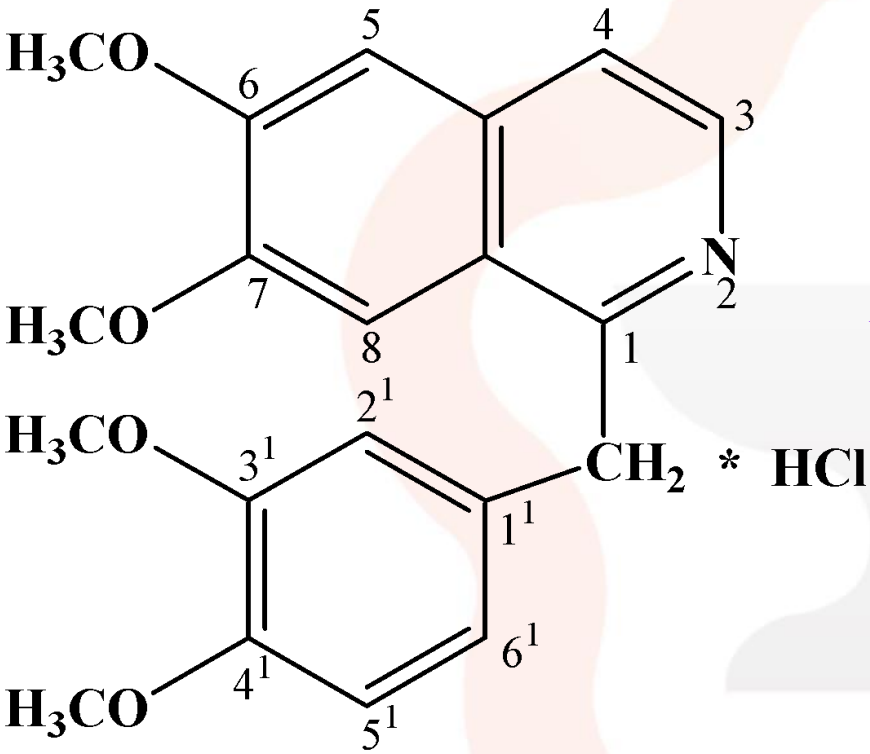
Фильтрат (содержит морфина; добавляют а и фильтруют)



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.

Впервые выделен Мерком в 1884 г. из опия.
Содержание в опии – 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 -)

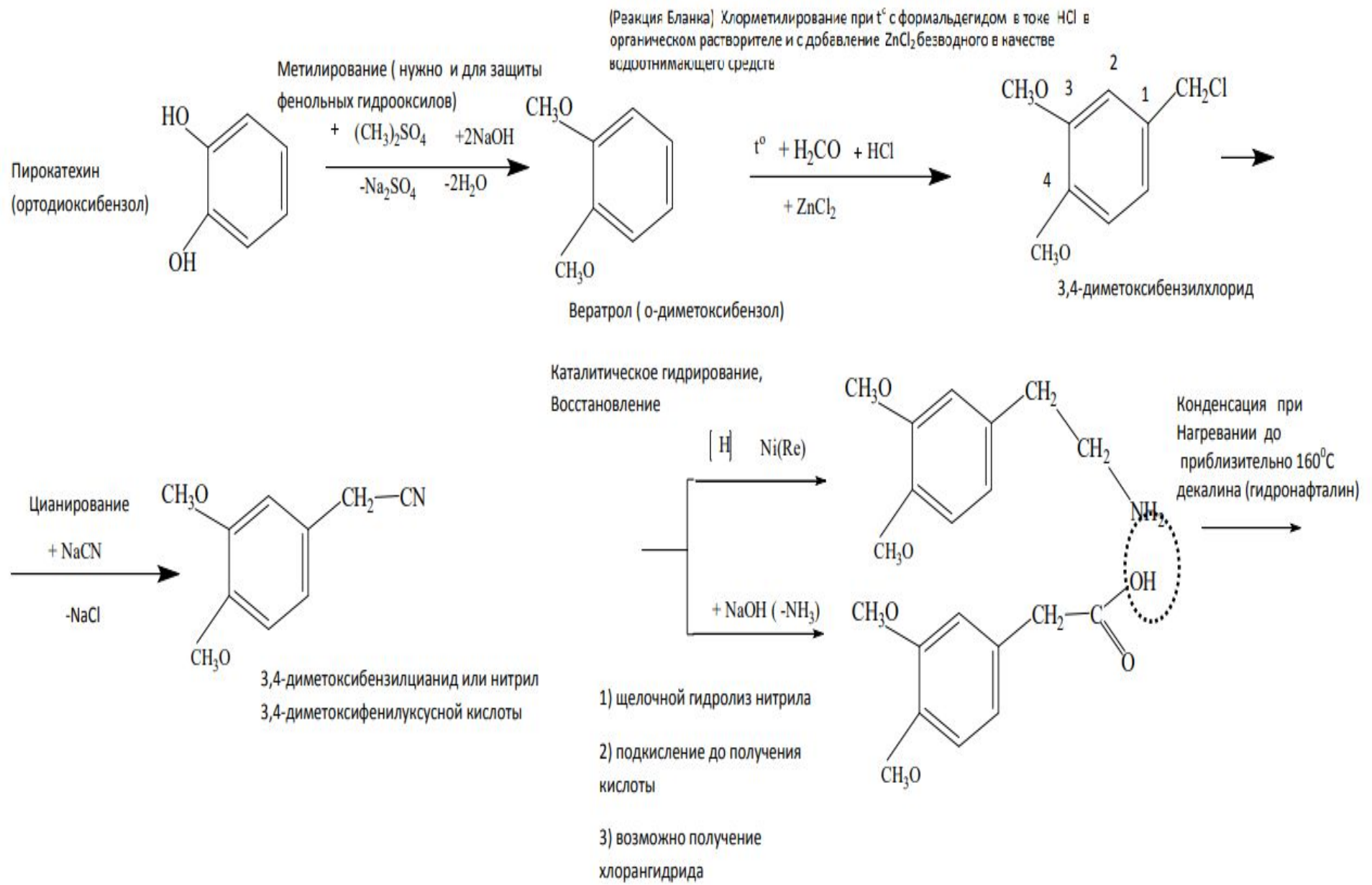
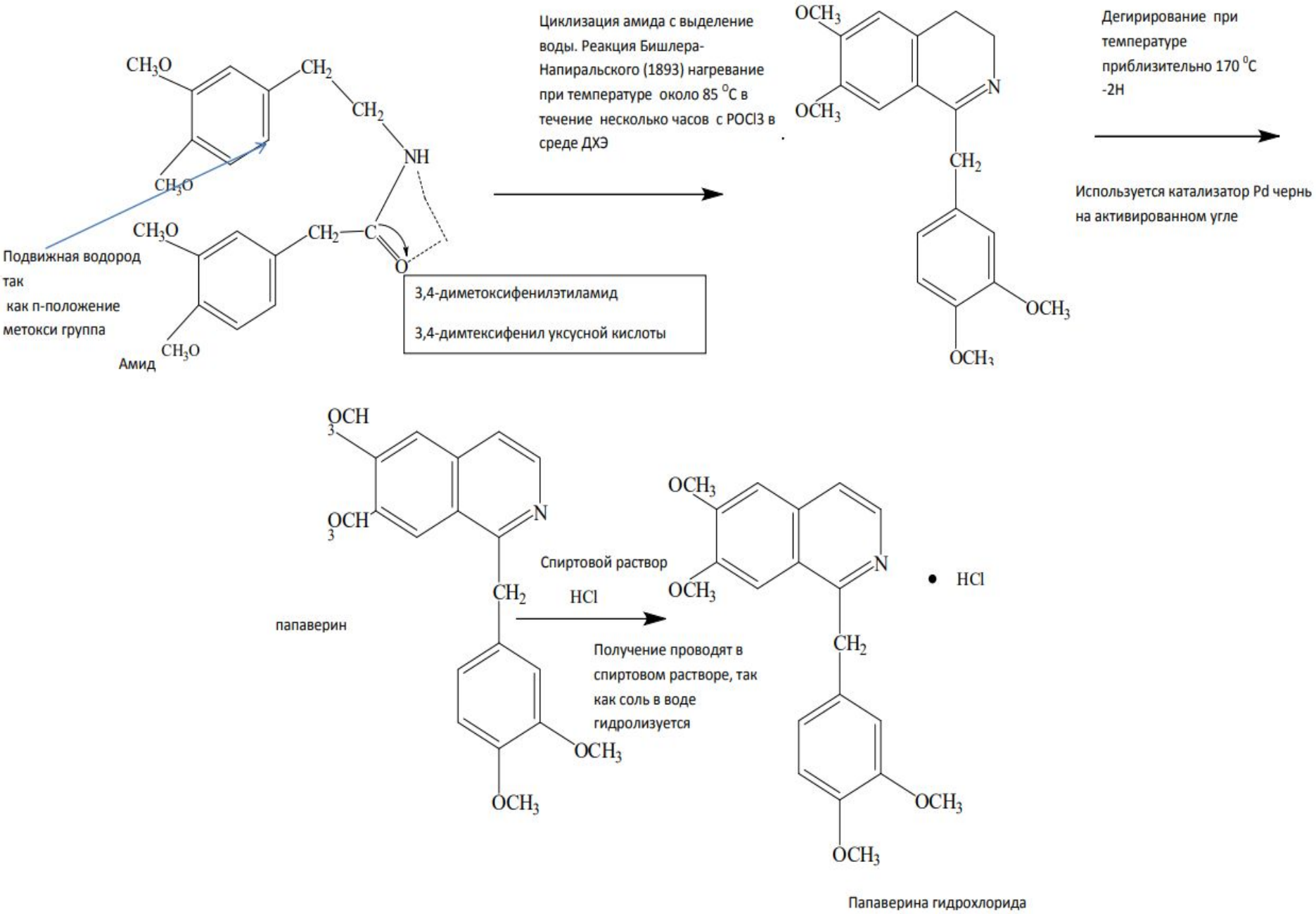


Схема синтеза папаверина гидрохлорида



Подлинность папаверина гидрохлорида

по ГФ РФ

1. ИК спектр.
2. УФ спектрофотометрия 0,0005% р-ра в 0,01 М HCl - 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.

$$R3N{\cdot}HCl + AgNO_3 \square \mathbf{AgCl} + RN{\cdot}HNO_3$$

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°С

Нефармакопейные реакции

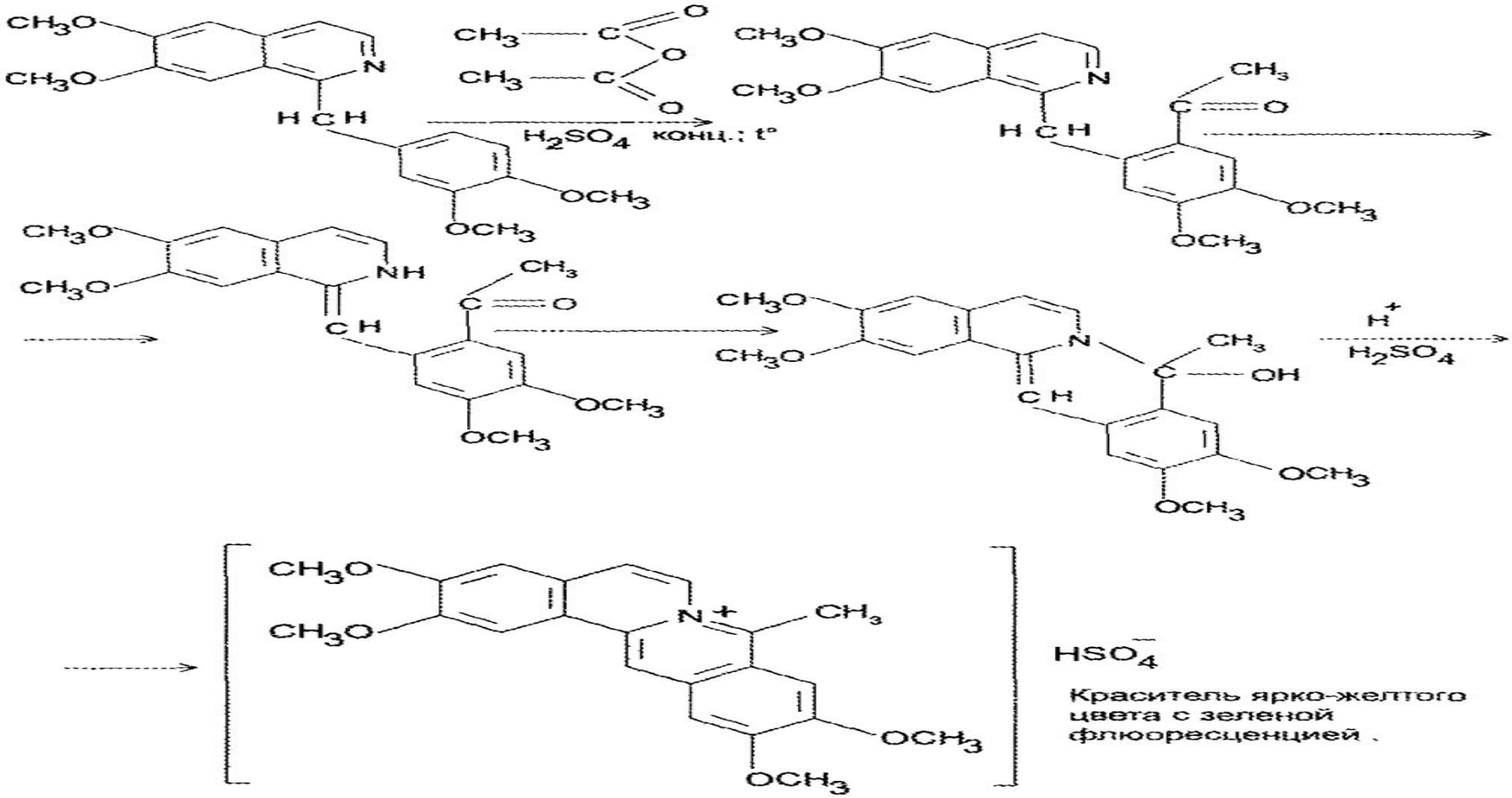
1. с к.HNO_3 □ желтый □ оранжевый

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°С, прибавляют CH_3COONa и оставляют до образования кристаллов основания папаверина, промывают водой и сушат при 60°. Температура плавления выделенного основания 145 – 147°С.

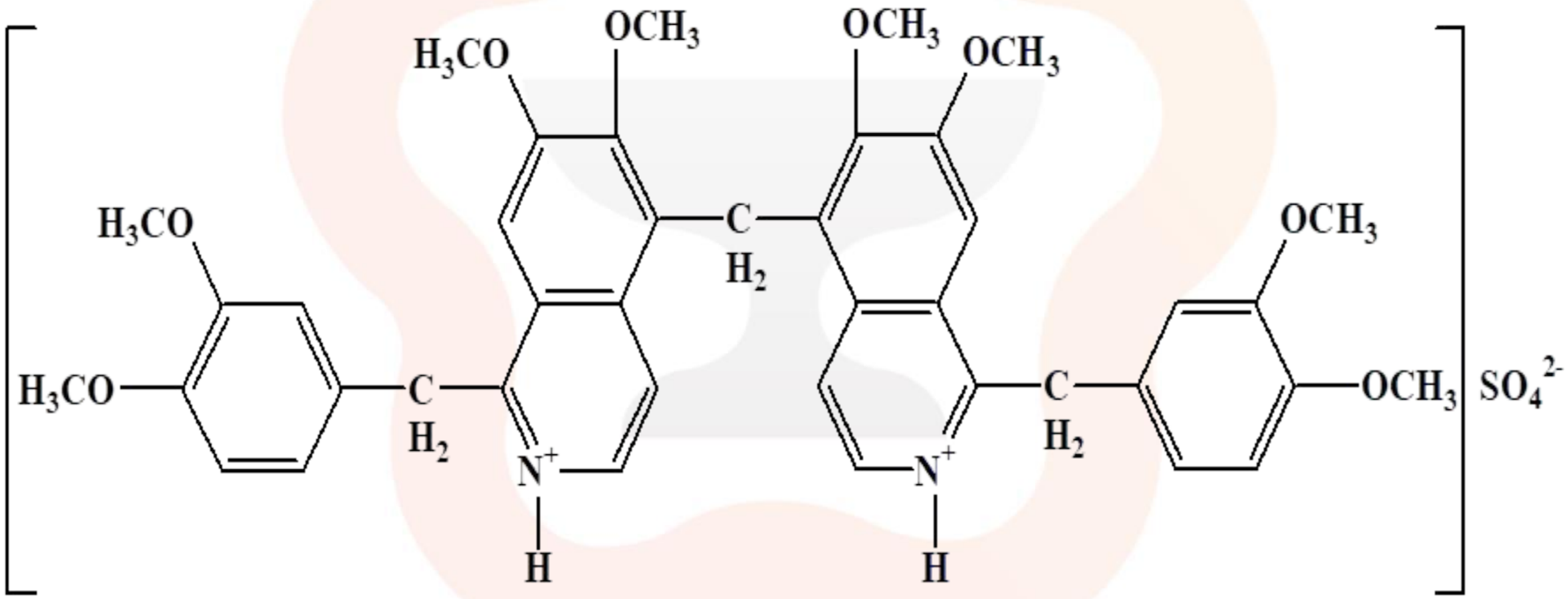
3. Каролиновая проба: после нагревания субстанции с уксусным ангидридом и кислотой серной раствор окрашивается в желтый цвет с зеленой флуоресценцией



4. Реакции осаждения: при смешивании этанольных растворов папаверина и йода выпадают темно-красные кристаллы гидройодида дийодпапаверина C29H19O4NJ2 • HJ; с Br_{aq} жёлтый осадок бромпапаверина; пикрат папаверина бледно-желтый кристаллический осадок (температура плавления 220 °С); с реактивом Драгендорфа и реактивом Майера.

5. При взаимодействии с реактивом Марки сначала образуется красное окрашивание, затем желтое и ярко-оранжевое.

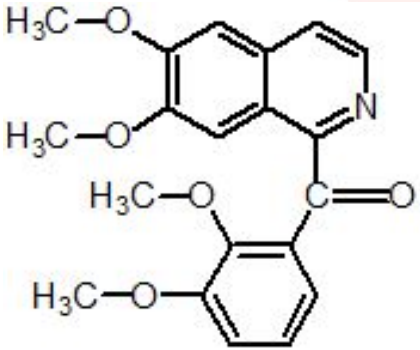
Образующийся при этом сульфат метиленбиспапаверина дает под действием бромной воды и аммиака фиолетовый осадок, который растворяется в спирте и дает фиолетово-красную окраску.



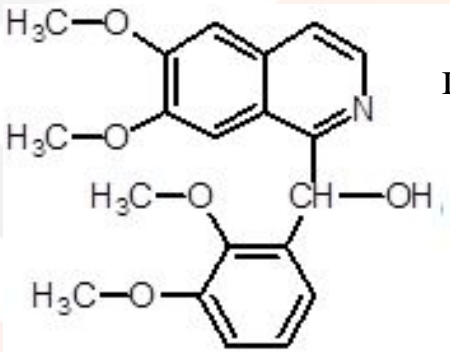
Чистота

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)

$$R3N \times HCl + HClO4 + (CH3CO)2O \xrightarrow{HCOOH} R3N \times HClO4 + CH3\text{-}COCl + CH3COOH$$

- **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

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

Дротаверина гидрохлорид
(Drotaverini hydrochloridum)
НО-ШПА (Nospanum) ФС.2.1.0098.18

<u>Описание:</u> кристаллический порошок от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета

<u>Растворимость:</u> 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’-Диэтоксибензилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина гидрохлорид

Хранение, применение

•П

гі

•Дротаверина гидрохлорид

К, в защищенном от света

ме

молитическое средство.

С

сп

ор

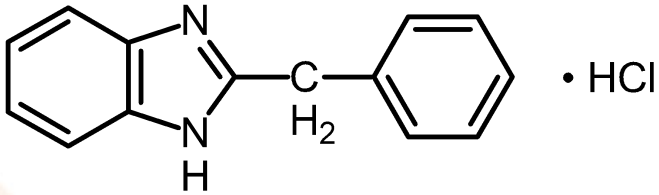
бр

со

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

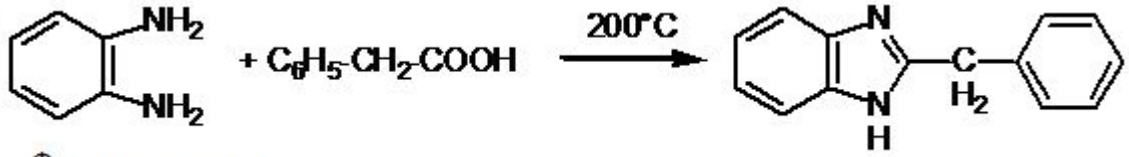


2-бензилбензимидазола гидрохлорид.

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

Растворимость: УР в воде, хлороформе, ЛР в спирте

Обладает амфотерными свойствами.

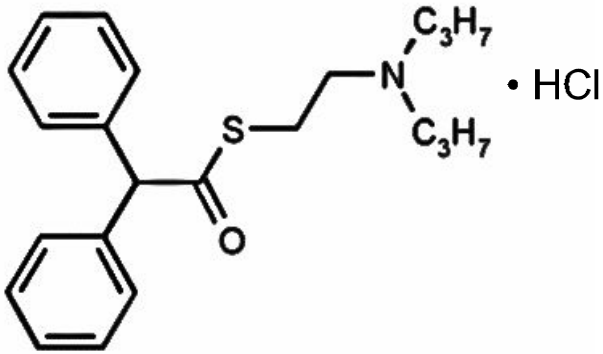


о-Фенилендиамин

Diprophenum, Diprofene, Дипрофен

НЕ ВКЛЮЧЕН В ГРЛС

β-дипропиламиноэтилового эфира дифенилтиоуксусной кислоты гидрохлорид



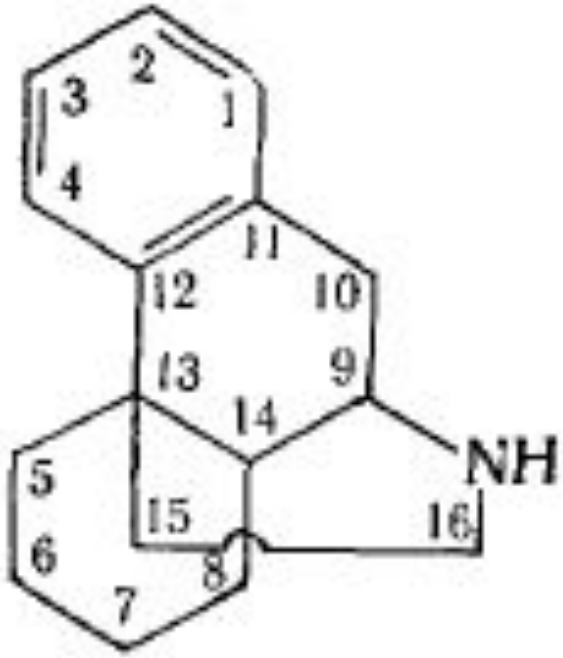
Описание: Белый с возможным желтоватым оттенком кристаллический порошок с характерным запахом

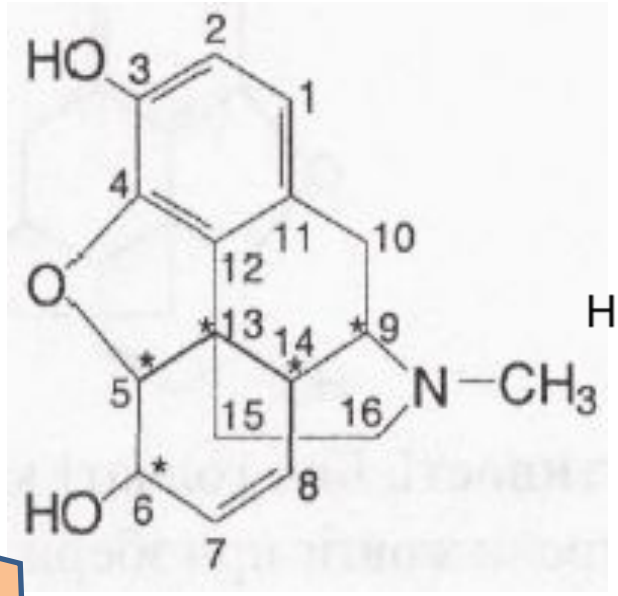
Растворимость: МР в воде, ЛР в спирте, хлороформе

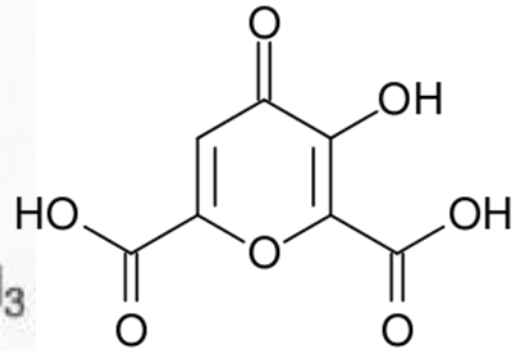
Алкалоиды - производные морфинана

Основной алкалоид опия – морфин является производным морфинана:

Фенольный гидроксил







Спиртовый гидроксил

Морфинан

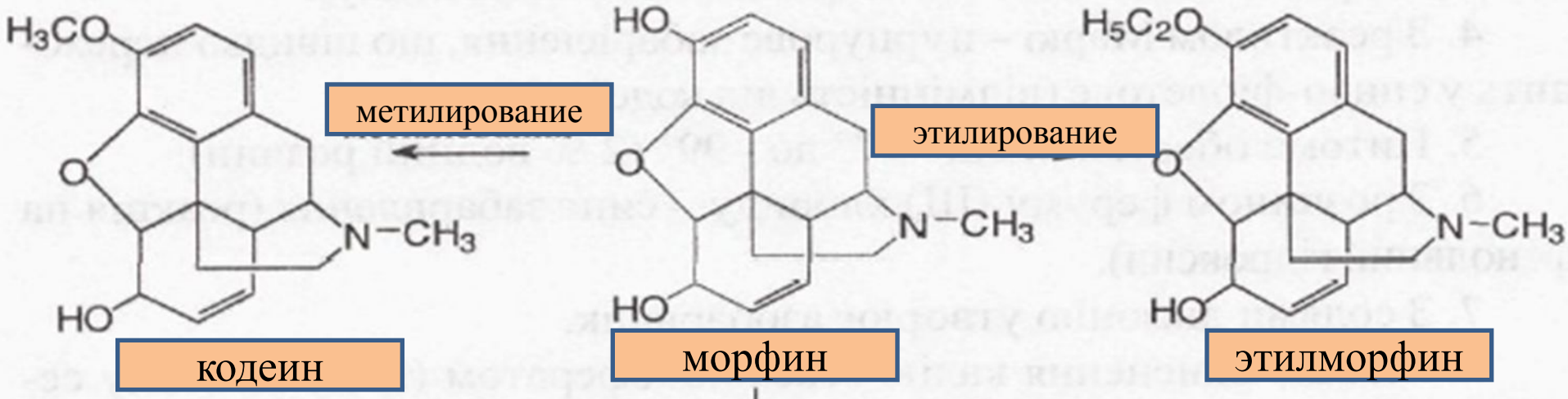
Морфин

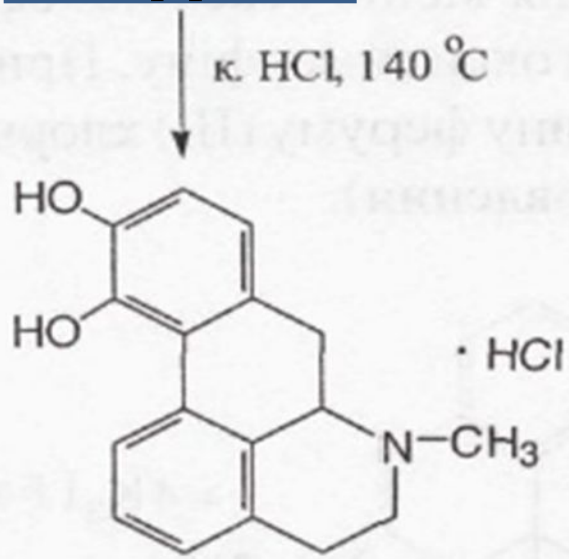
(N-метилпроизводное морфинана)

Меконовая кислота

Выделен Сертюнером в 1804 г.

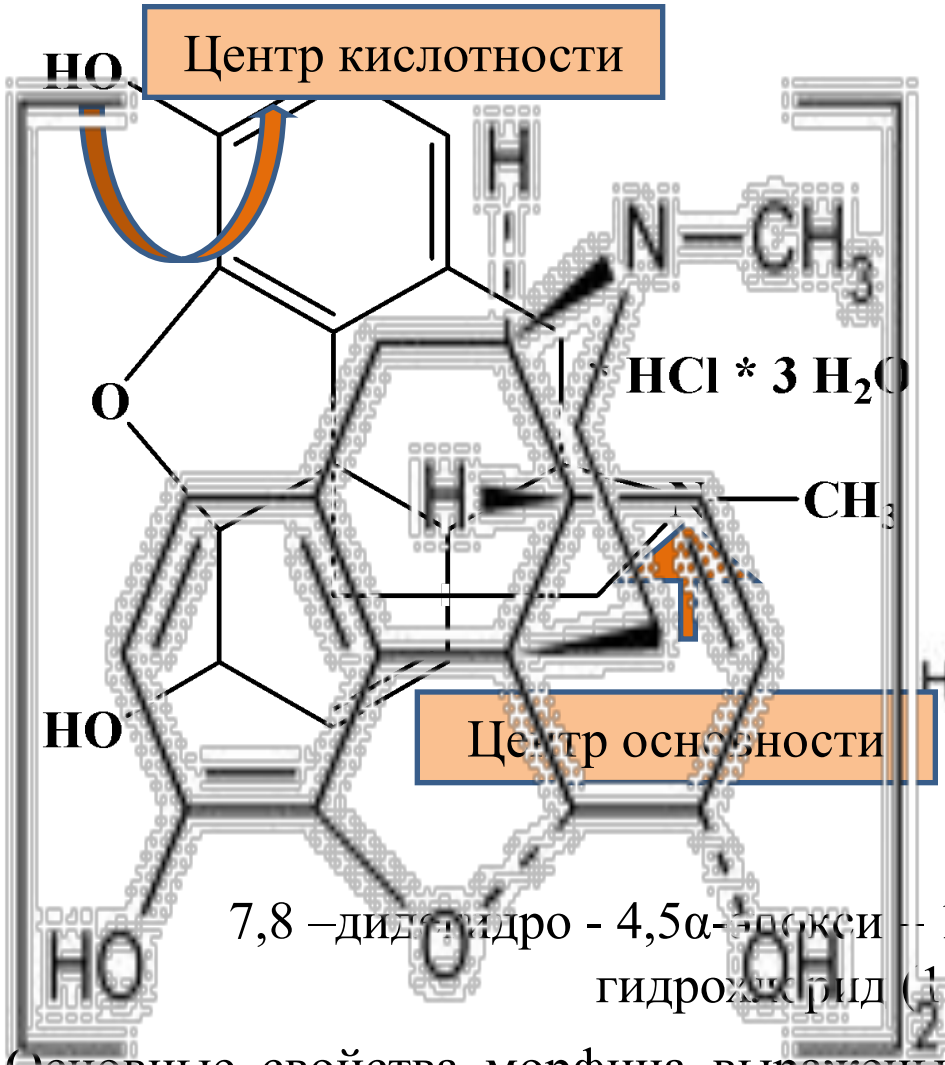
У молекуле морфина 5 ассиметрических атомов углерода ((5, 6, 9, 13, 14)). Високая реакционная способность оксигрупп, позволяет получить большое количество его полусинтетических производных:

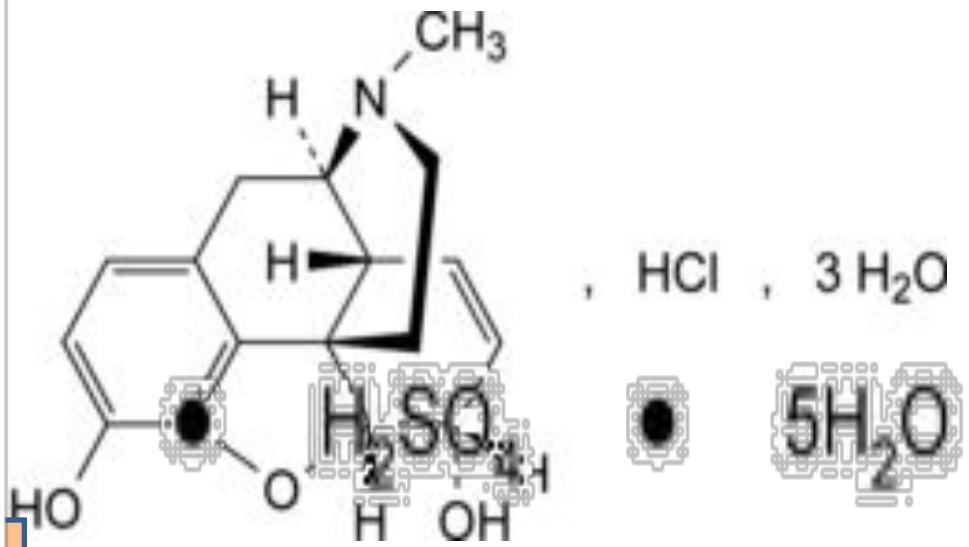




Апомрфина гидрохлорид

Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)





7,8 –дигидро - 4,5α-эпокси - 17 – метилморфинан - 3,6$^{\alpha}$ – диола гидрохлорид (1:1), тригидрат

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. $[\alpha]_D^{20}$ **= от -111 ° до - 116 ° (2% водный раствор).**
4. **Субстанция дает реакцию на хлориды.**

$$RN{\cdot}HCl + AgNO_3 \rightarrow \mathbf{AgCl} + RN{\cdot}HNO_3$$

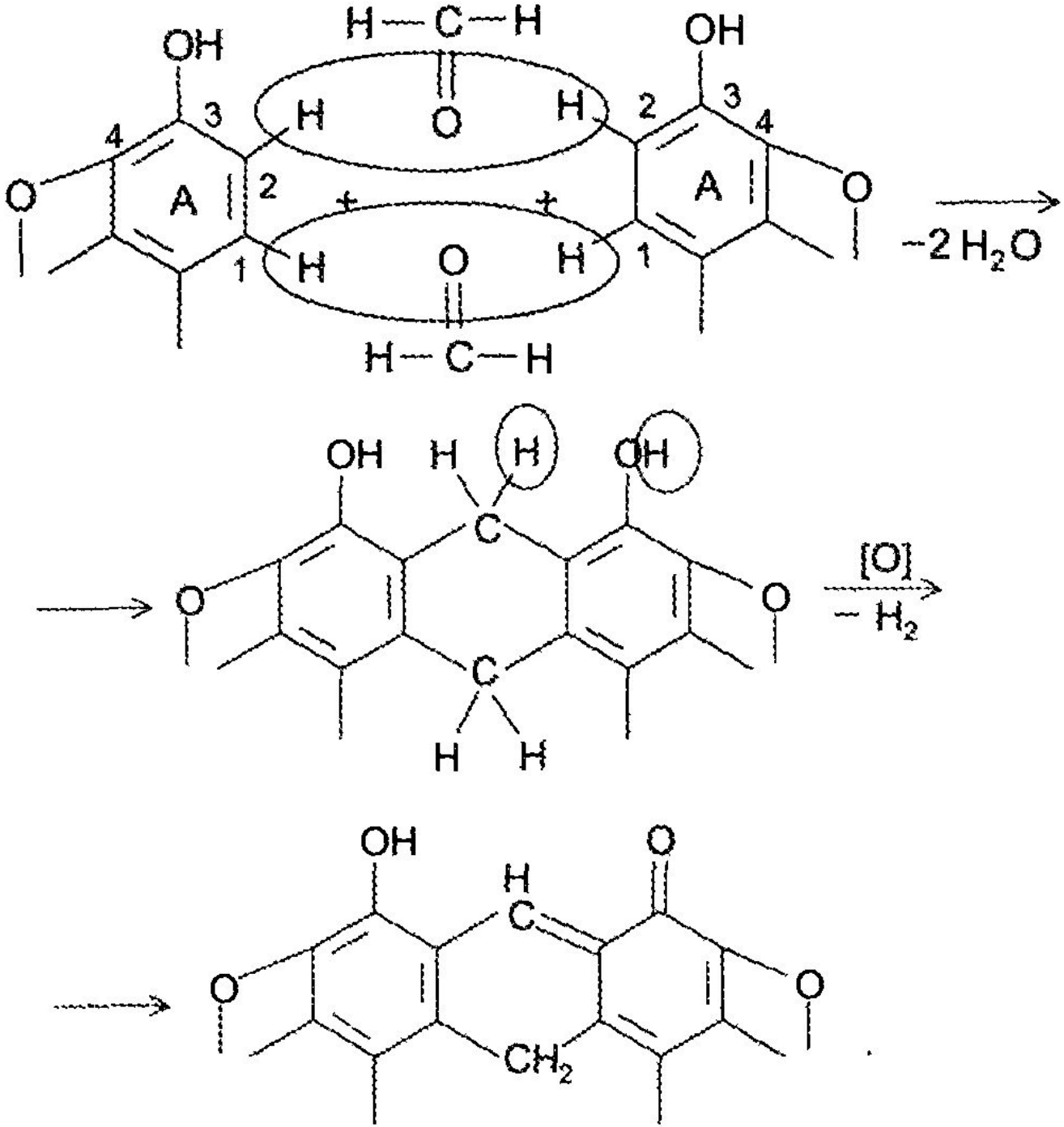
Затем осадок отфильтровывают и добавляют раствор аммиака

5. При добавлении к раствору субстанции аммиака выделяется белый кристаллический осадок, растворяющийся в растворе натрия гидроксида

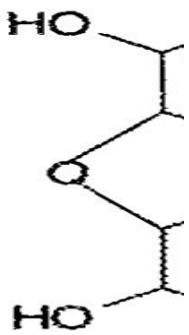
6. С реактивом Драгендорфа и другими общеалкалоидными осадительными реактивами.

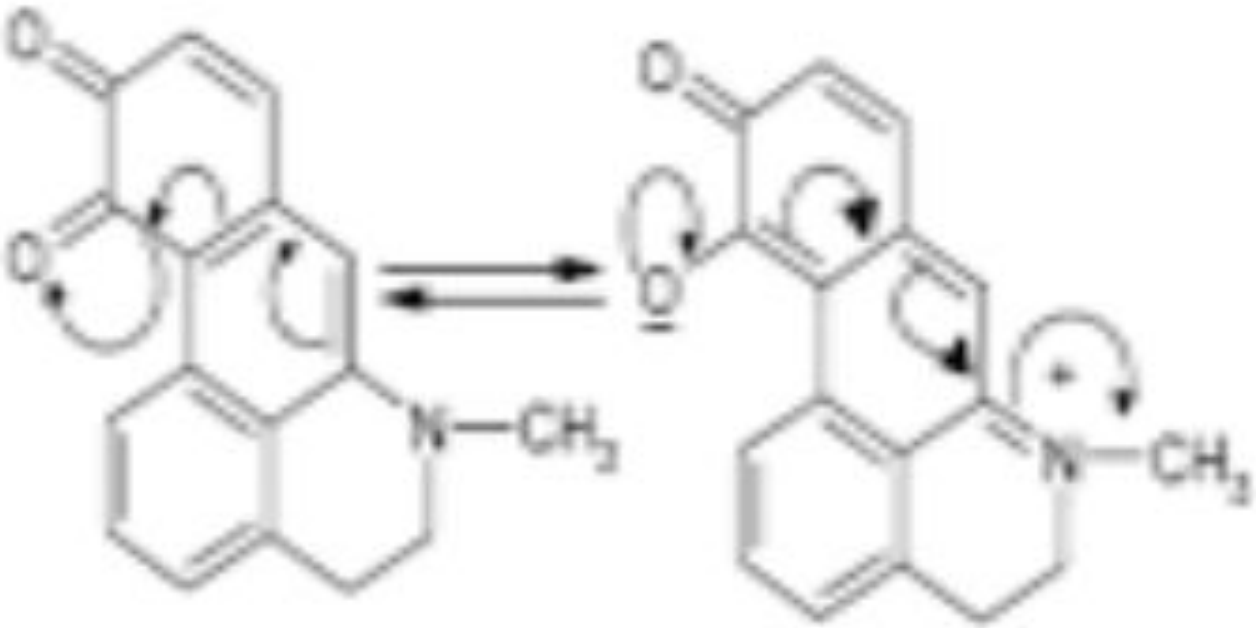
7. С реактивом Фреде - фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, при стоянии - в зеленое.

8. С реактивом Марки - возникает пурпурное окрашивание, быстро переходящее в сине-фиолетовое (ОТЛИЧИЕ ОТ КОДЕИНА).


OH
H—C—H
OH
H
O
H
A
A
O
O
H
O
H
H—C—H
−2 H2O
OH
H
H
OH
C
O
O
C
H
H
[O]
− H2
OH
O
H
C
O
O
CH2

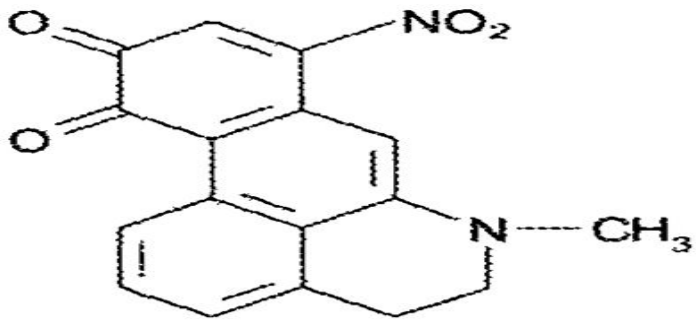
9. Реакция Пеллагри. При взаимодействии с H_2SO_4 или HCl к. образуется апоморфин, который от добавления HNO_3 концен цвет. Если апомор и добавить к образ образуется зелены фиром, то эфирны останется зелены



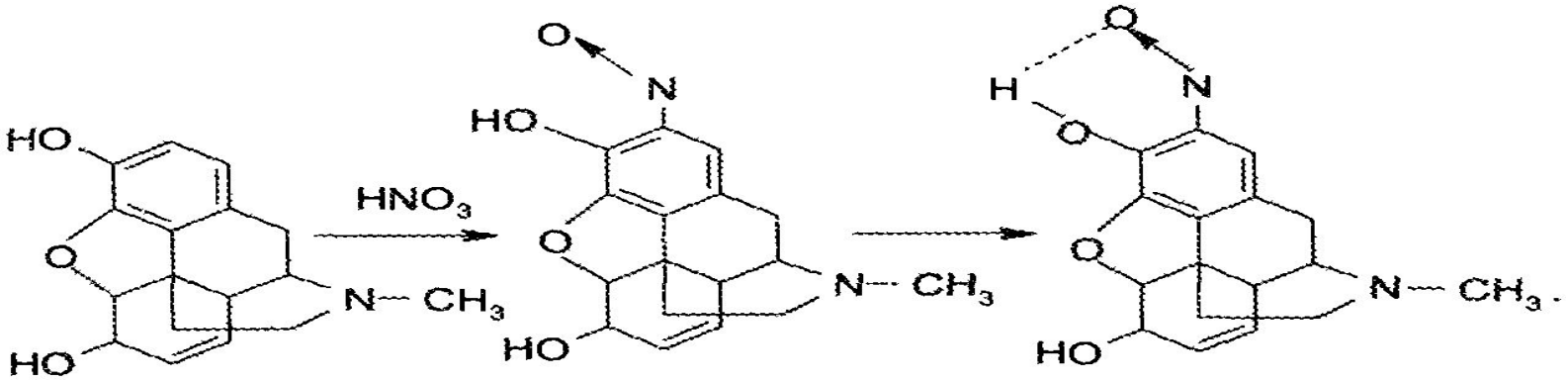


Na_2CO_3, I_2

красного цвета о-хинон



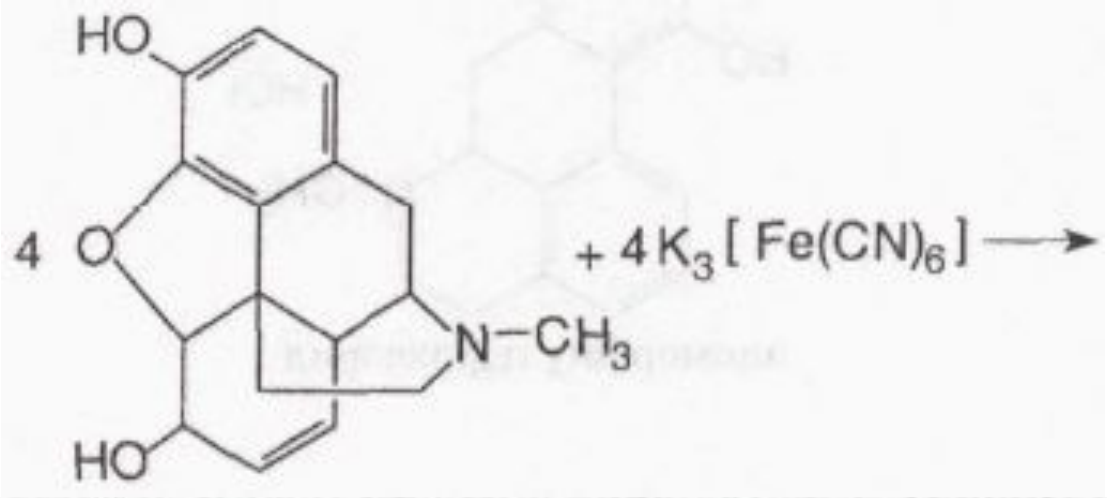
9. С конц. HNO_3 образуется внутримолекулярный хелат оранжево-красного цвета, который при стоянии переходит в желтый

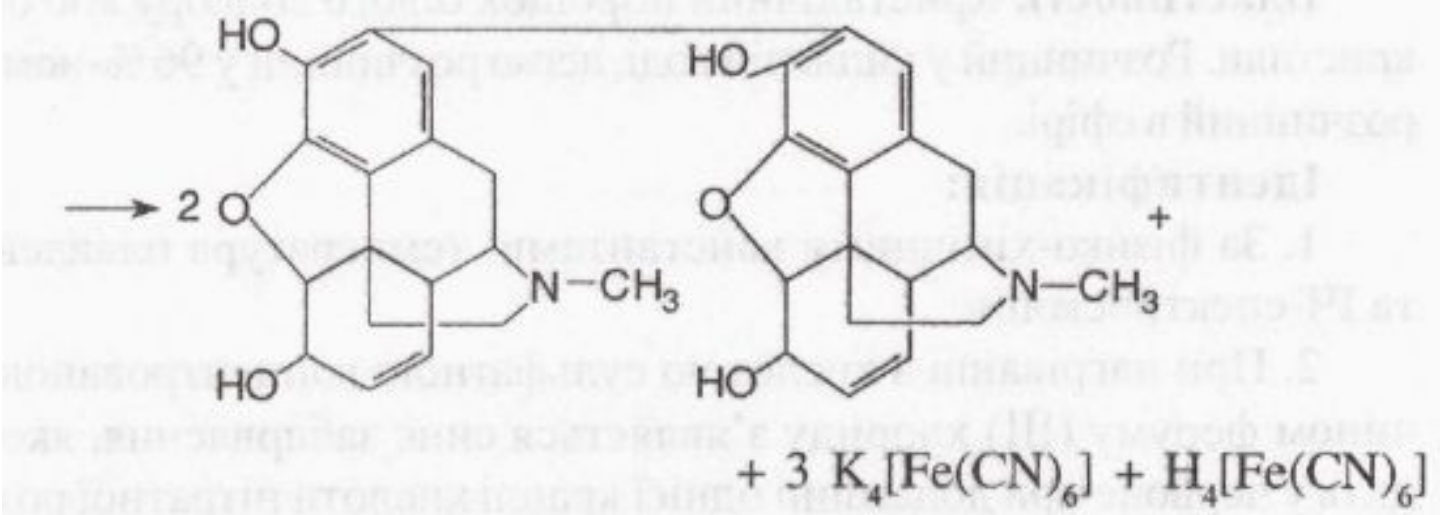


10. С реактивом Эрдмана образуется соединение красного цвета (апоморфин).

11. Окисления морфина реактивом Манделина (раствор аммония ванадата в конц. H_2SO_4) приводит к образованию продукта фиолетового цвета.

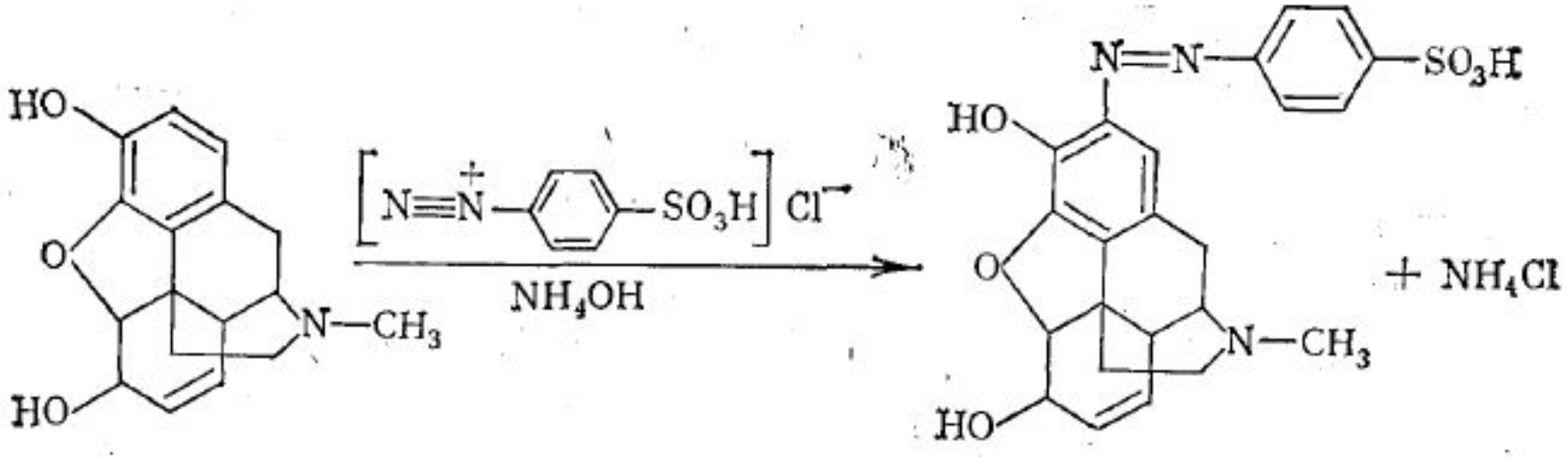
1. Реакция окисления калия гексацианоферратом (III) в кислой среде приводит к образованию оксидиморфина. При дальнейшем добавлении к реакционной смеси раствора железа (III) хлорида образуется "берлинская лазурь" (синий цвет):





$$K_4[Fe(CN)_6] + FeCl_3 \longrightarrow KFe[Fe(CN)_6] + 3\ KCl$$

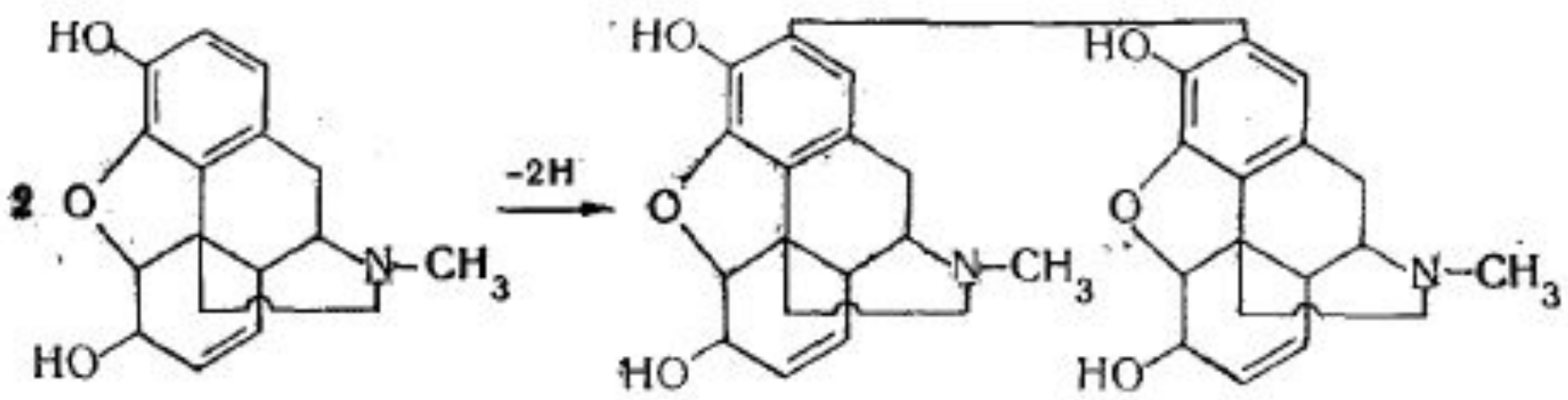
2. С раствором железа (III) хлорида в сернокислой среде при нагревании (**USP**) - синее окрашивание (реакция на фенольный гидроксил апоморфина). После добавления HNO3 окраска становится красно-коричневой. Без + серной кислоты – бледно-голубое окрашивание, которое быстро исчезает из-за окисления морфина 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 HJO3 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-хлороформный среде НЕ используется из-за наличия фенольного гидроксила.

Хранение, применение морфина г/хл

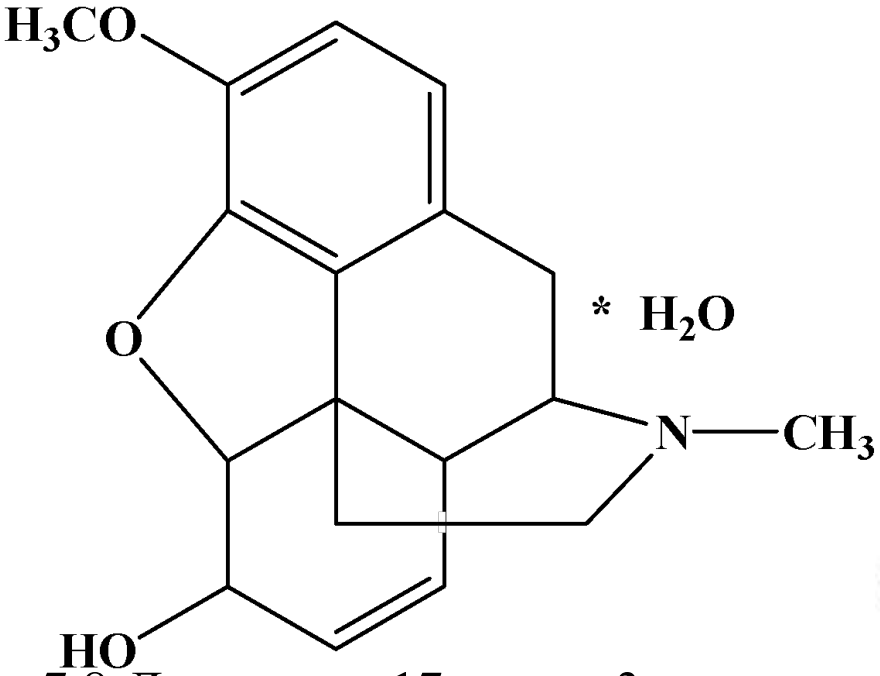
В ПЗК из темного стекла, в защищенном от света месте. Может терять кристаллизационную воду (!!!) Список НЛП. ЖНВЛП

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

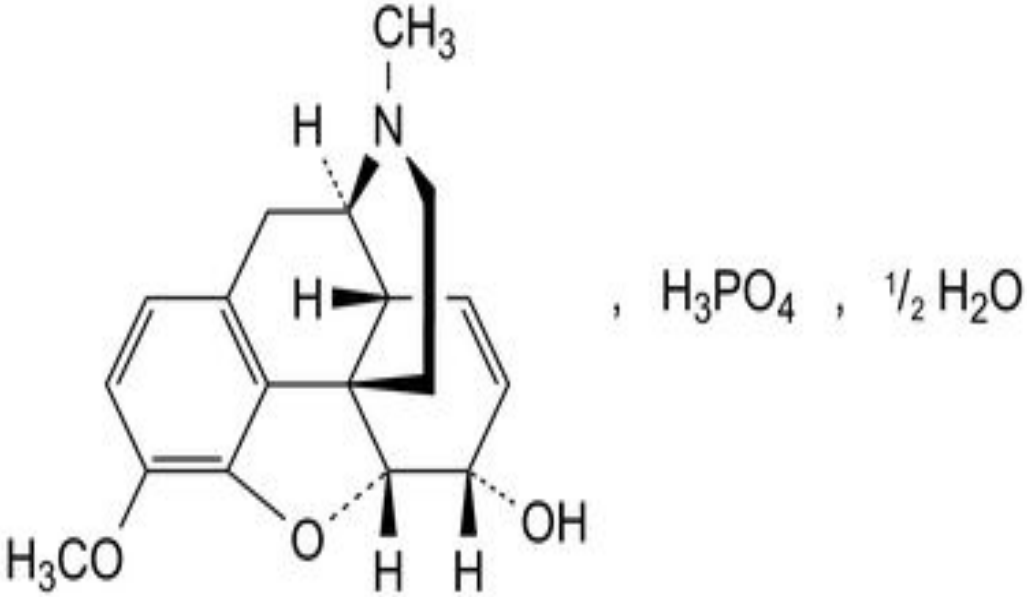


7,8-Дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-6α-ол, моногидрат

Кодеина фосфат

(Codeini phosphas)

ФС.2.1.0114.18



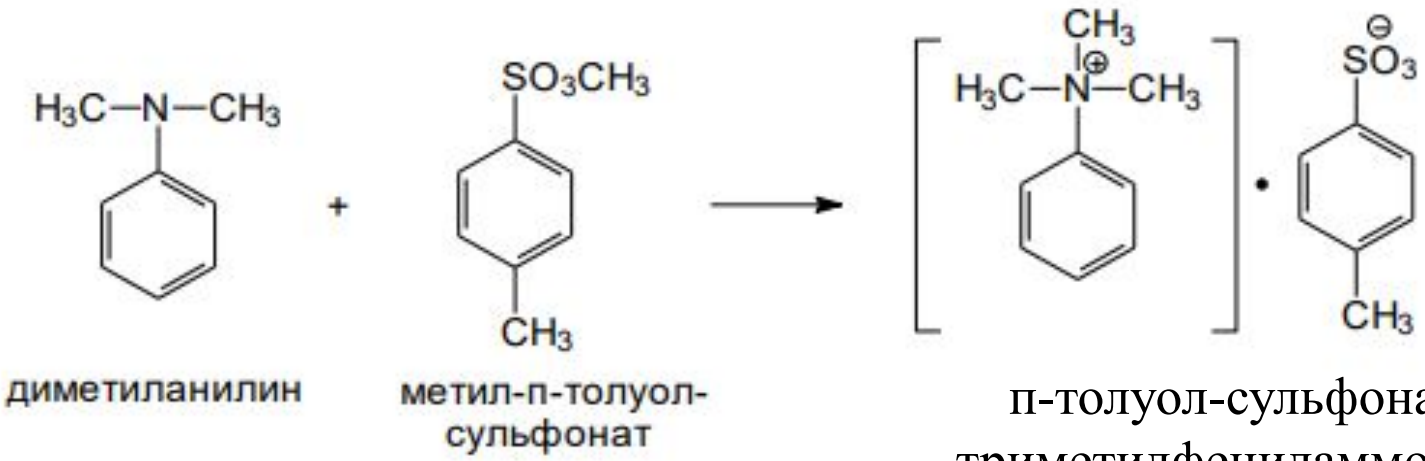
7,8-Дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5 α-эпоксиморфинан-6α-ола фосфат (1:1) гемигидрат

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

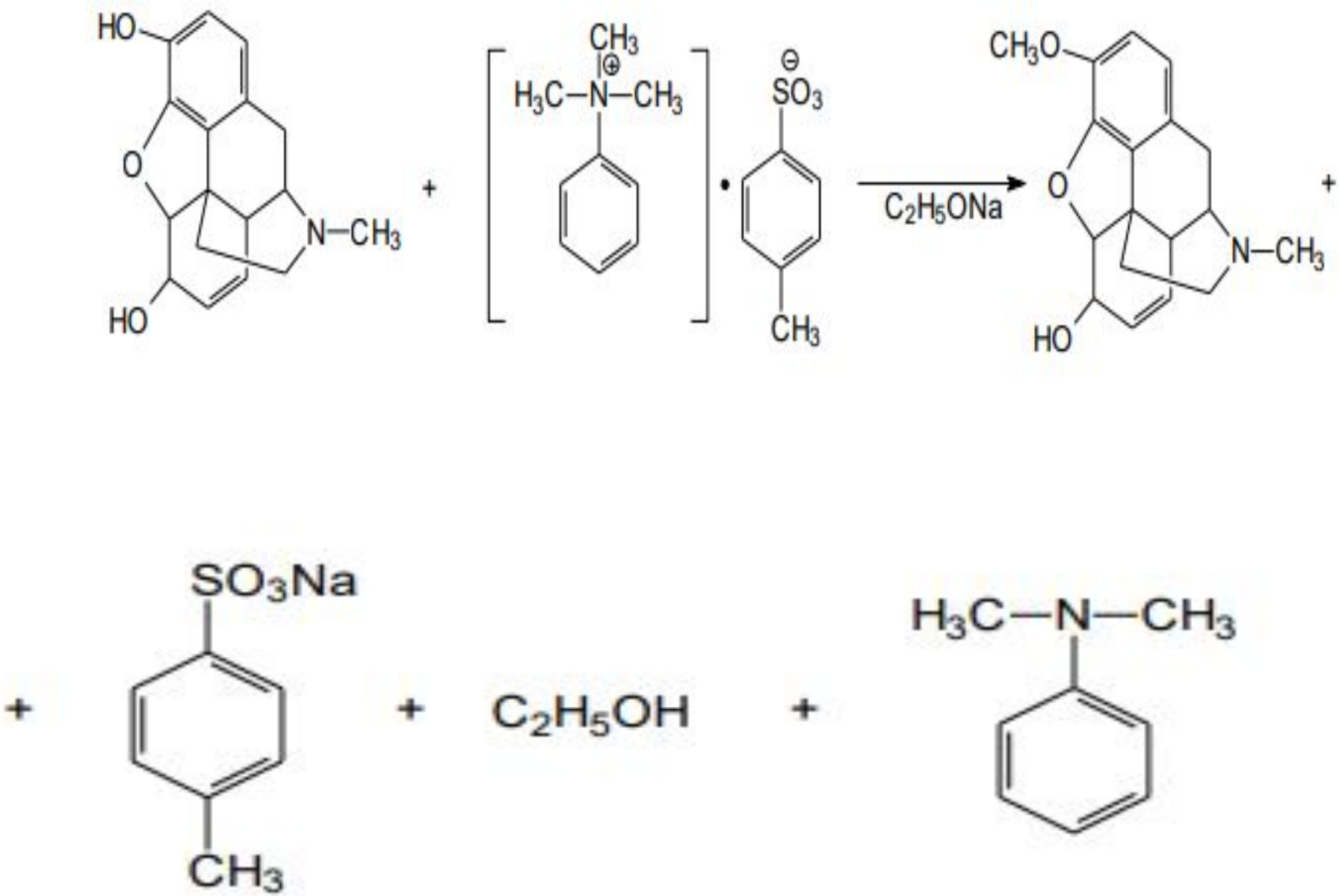
Синтез кодеина

Содержание кодеина в опии 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 п-толуол-сульфонат триметилфениламмония, который дает выход более 90% и практически исключает образование четвертичных аммониевых соединений. Получения метилирующего агента:



Затем метилируют морфин:


HO
O
N–CH3
HO
+
CH3
H3C–N–CH3
SO3
CH3
C2H5ONa
CH3O
O
N–CH3
HO
+
SO3Na
CH3
+
C2H5OH
+
H3C–N–CH3

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 (pH водных растворов кодеина 9,0).

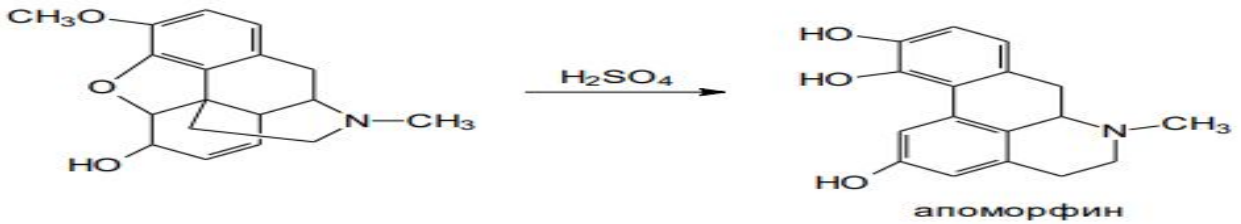
Кодеина фосфат

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.**

$H_3PO_4 + 12\ (NH_4)_2MoO_4 + 21\ HNO_3 = (NH_4)_3PO_4 \times 12MoO_3 + 21NH_4NO_3 + 12H_2O$

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 ° С).

	Примесь	Норма(%)
1.	Морфин	0.15
2.	10-Гидроксикодеин	0.15
3.	14-Гидроксикодеин	0.15
4.	Норкодеин	0.15
5.	Кодеин *N*-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 расвторяют в смеси кислоты уксусной безводной и диоксана (по **ЕФ** – диоксан НЕ добавляют), титруют раствором кислоты хлорной, индикатор - кристаллический фиолетовый (f = 1). по **ЕФ** потенциометрически
- 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 расвторяют в смеси кислоты уксусной безводной и диоксана (по **ЕФ** – диоксан НЕ добавляют), титруют раствором кислоты хлорной, индикатор - кристаллический фиолетовый (f = 1). по **ЕФ** потенциометрически
- Алкалиметрия в присутствии спирто-хлороформной смеси, индикатор - фенолфталеин (f = 1/2).

$$R_3N \times H_3PO_4 + 2\ NaOH = R_3N \downarrow + Na_2HPO_4 + 2H_2O$$

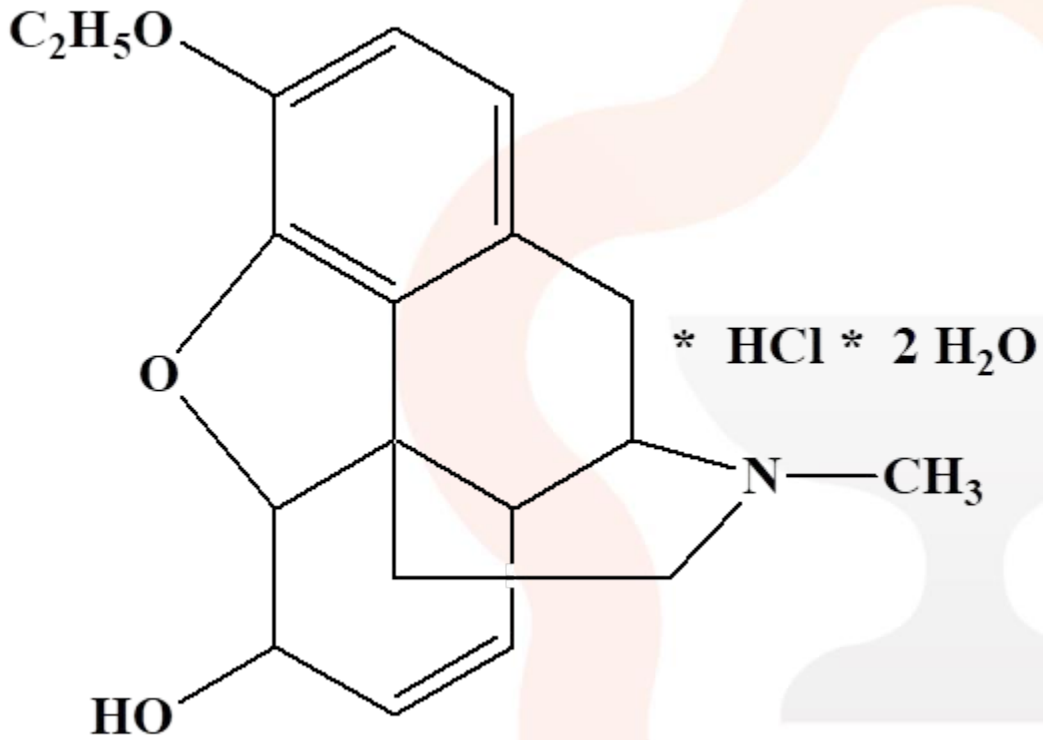
деина

и потери

е действие.

основания)

Этилморфина гидрохлорид
(Aethylmorphini hydrochloridum)
НЕ зарегистрирован в ГРЛС



(5R, 6S) 4,5α-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 λ_{max} = 285 нм
- По t 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 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:

$$R\text{-}OC_2H_5 + NaOH \rightarrow R\text{-}ONa + C_2H_5OH$$

$$C_2H_5OH + 4I_2 + 6NaOH \rightarrow CHI_3\downarrow + 5NaI + HCOONa + 5H_2O$$

- 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

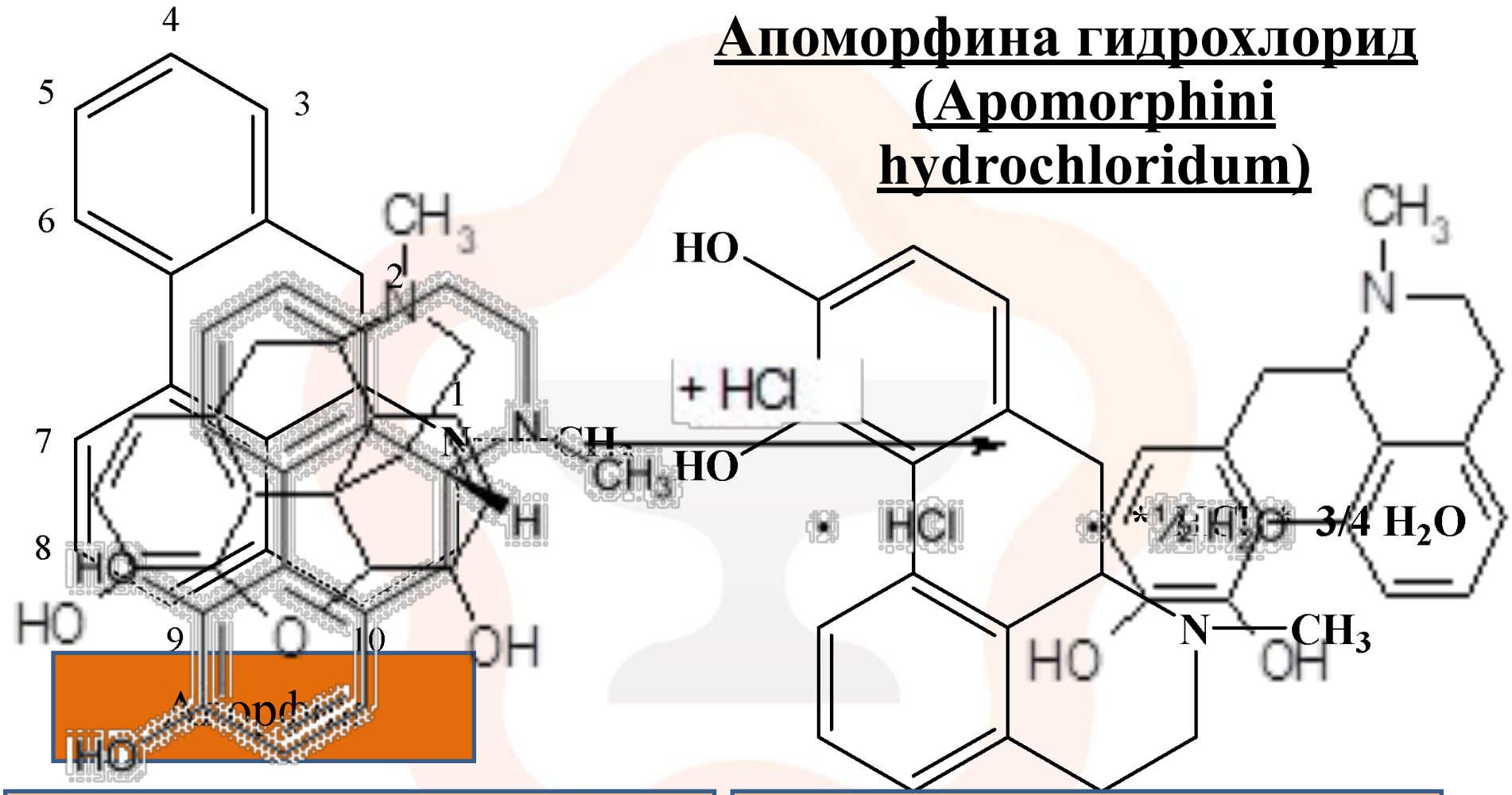
В ПЗК, предохраняя от действия света и потери кристаллизационной воды.

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 λ = 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 – стает 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, ин фиолетовый (f =1).
- Алкалиметр среде (f =1).
- Аргентомет

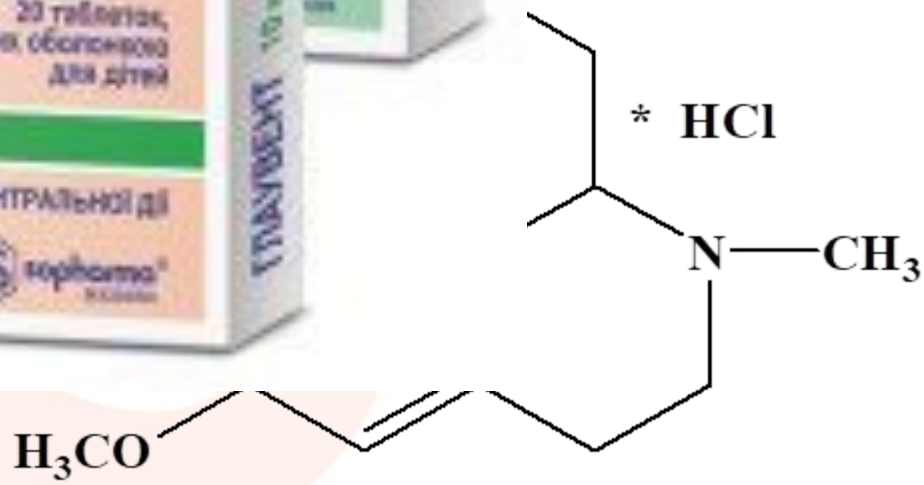
В ПЗК, пр ия света и потери кристаллиз

Применение

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

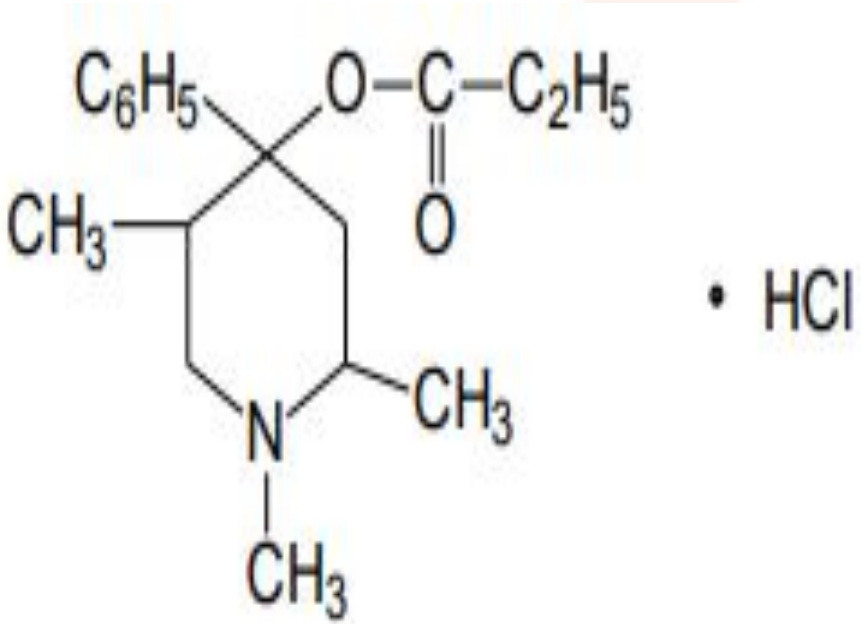
Глауцина гидрохлорид (Glaucini hydrochloridum)

Глаувент



4,5,7,8- тетраметоксиапорфина гидрохлорид

Тримепиридина гидрохлорид
(Trimeperidine hydrochloridum)
Промедол - Promedolum

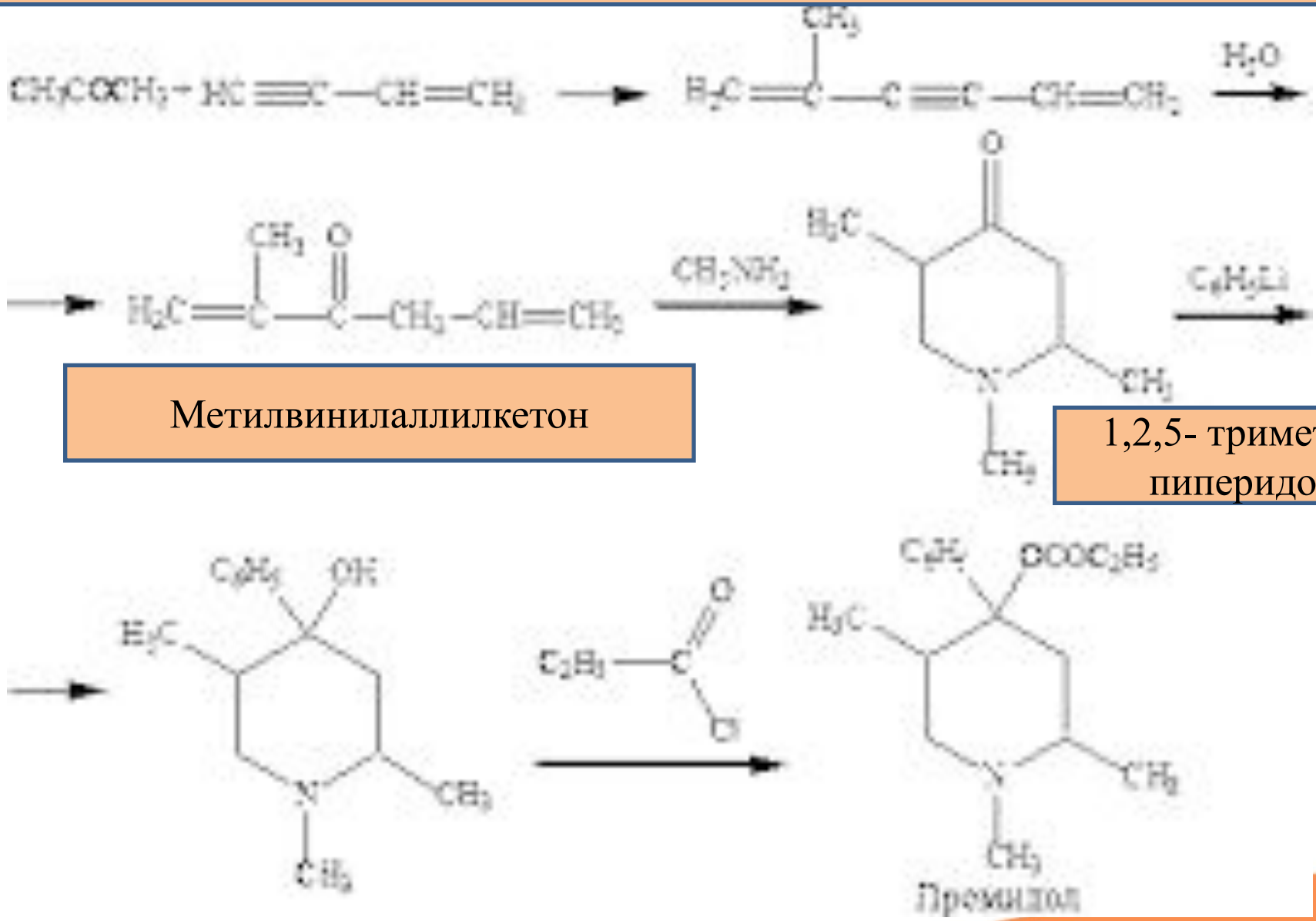


1,2,5-триметил-4-пропионилокси 4-фенилпиперидина гидрохлорид

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

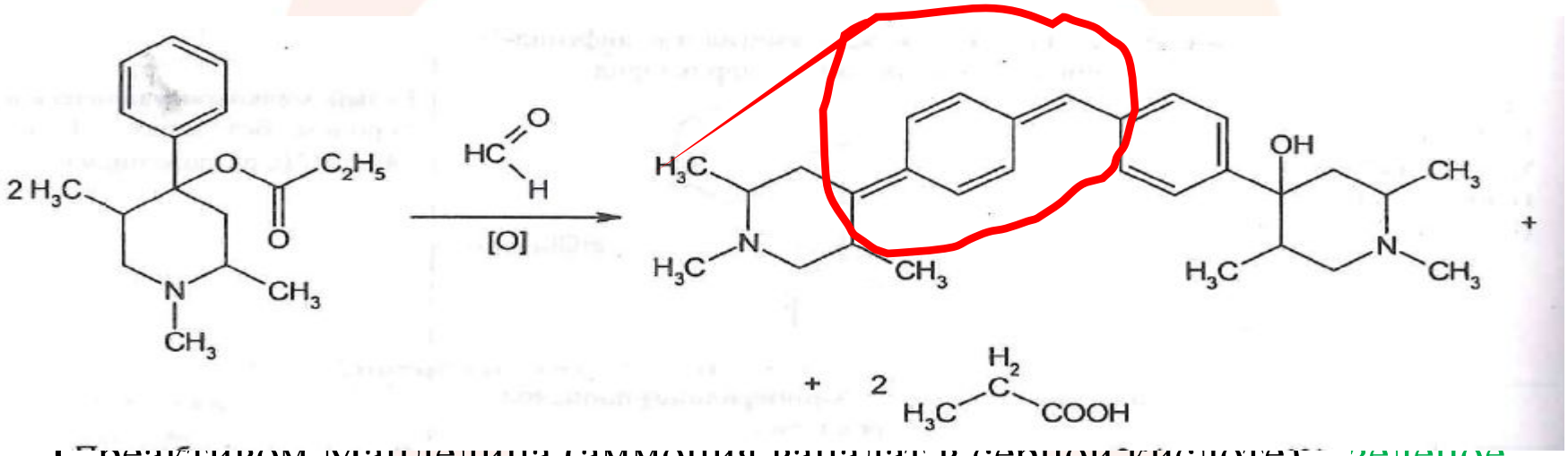
Растворимость. ЛР в воде, Р в спирте и хлороформе, *ПНР в эфире.*

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



Подлинность

1. УФ-спектрофотометрия – водный раствор - максимум при λ = 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 [illegible] етовый (f =1).
- Алкалиметрия в [illegible] е по фенолфталеину
- Аргентометрия [illegible]
- Обратная йодом[illegible] йодидов
- УФ- спектрофот[illegible]

В ПЗК, предохраняя [illegible]

Применение

Наркотический анальгетик (заменитель морфина)

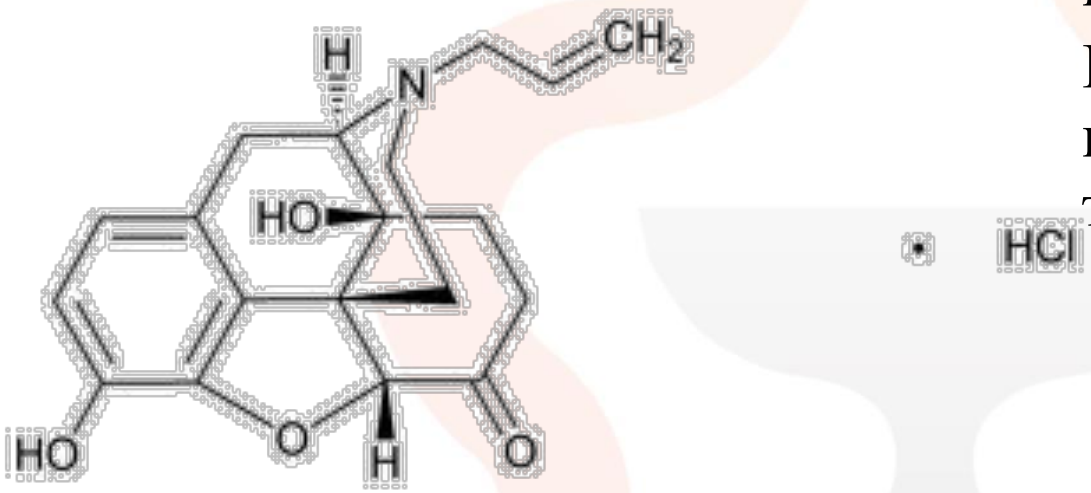
Антагонисты морфина

Налоксона гидрохлорид
(NALOXONE HYDROCHLORIDE)

USP и EPh

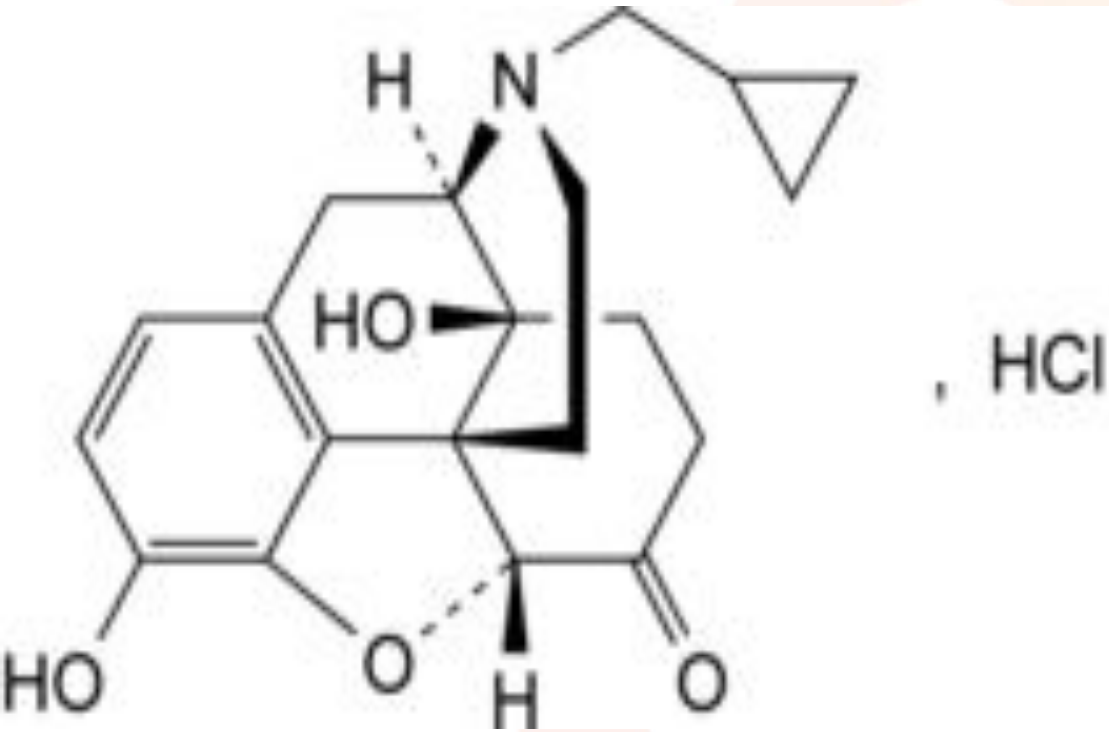
Описание. Белый или почти белый гигроскопичный кристаллический порошок

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



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

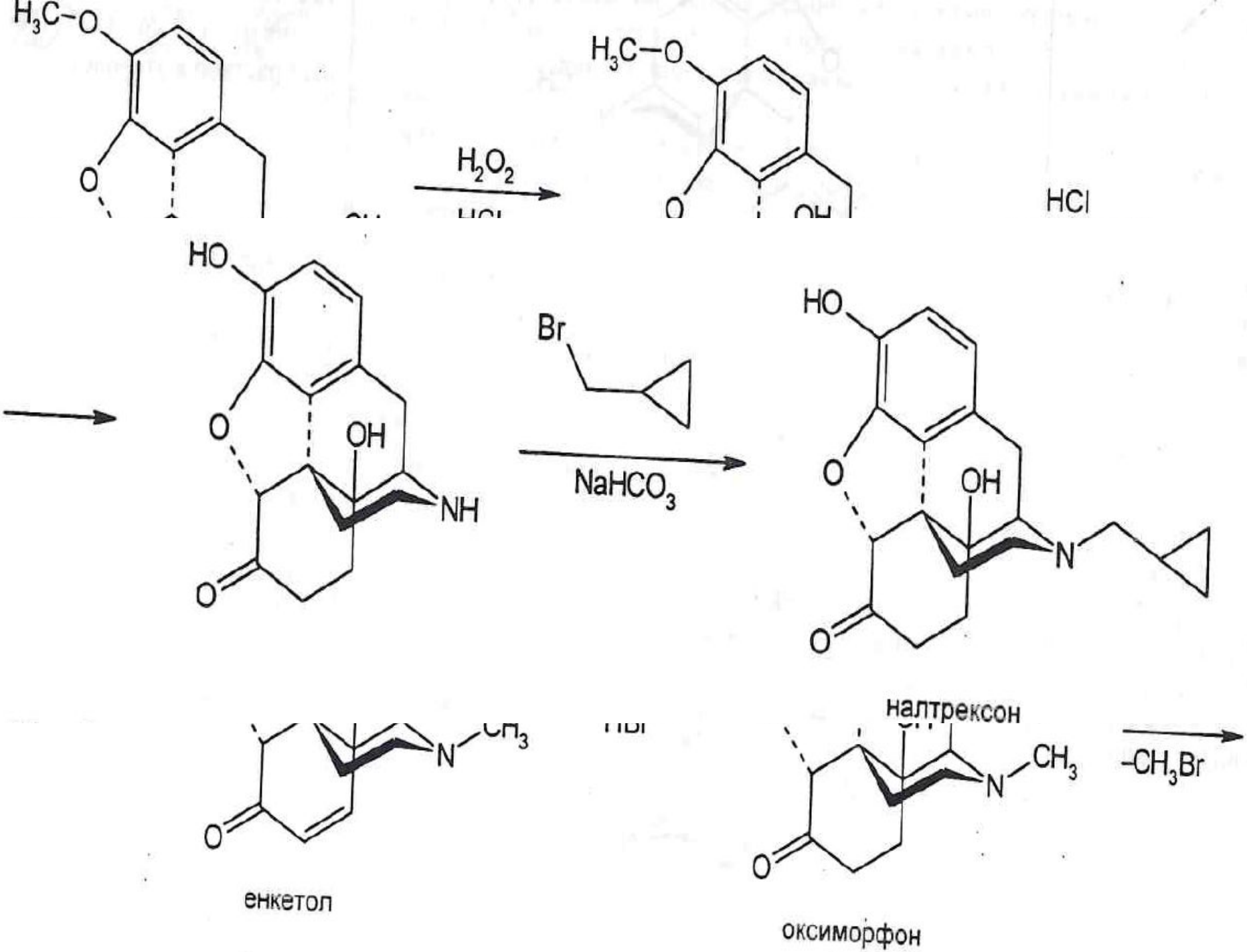
Налтрексона гидрохлорид
(NALTREXONE HYDROCHLORIDE)
USP и EPh



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


H3C–O
H2O2
HCl
HO
O
OH
NH
Br
NaHCO3
N
CH3
енкетол
налтрексон
-CH3Br
оксиморфон

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