**Тема 6.4.** Фармакопейный анализ производных арилалкиламинов, гидроксифенилалкиламинов: эфедрин, допамин (дофамин), эпинефрин (адреналина), норэпинефрин (норадреналин), изопреналин (изадрин), фенотерол (беротек), сальбутамол (вентолин), верапамил (изоптин). Подлинность, показатели качества, методы анализа, применение, хранение.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. По предложенной формуле лекарственного вещества приведите: международное непатентованное название, латинское название, рациональное название, описание, растворимость.
2. Напишите химическую формулу лекарственного вещества, укажите функциональные группы и обоснуйте его химические свойства, предложите возможные методы качественного и количественного анализа.
3. Приведите схему получения эпинефрина и норэпинефрина и укажите возможные примеси.
4. Напишите реакции эфедрина с солями меди (II) и K3[Fe(CN)6].
5. Напишите реакцию идентификации допамина, эпинефрина, норэпинефрина и изопреналина по пирокатехиновому кольцу.
6. Напишите реакцию окисления эпинефрина и норэпинефрина раствором йода.
7. Напишите реакции идентификации эпинефрина и норэпинефрина по связанной виннокаменной кислоте.
8. Кислотно-основное титрование в неводных средах. Количественное определение ЛВ. Напишите химизм, укажите особенности, индикатор, напишите расчетные формулы содержания ЛВ (%) и титра, укажите фактор эквивалентности, эквивалент.
9. Количественное определение ЛВ по связанной HCl: аргентометрия, алкалиметрия, меркуриметрия. Напишите химизм, укажите особенности, индикатор, напишите расчетные формулы содержания ЛВ (%) и титра, укажите фактор эквивалентности, эквивалент.
10. Хранение ЛВ, применение.

**Тема 6.5.** Фармакопейный анализ производных гидроксипропаноламинов: пропранолол (анаприлин), атенолол (тенормин), тимолол, флуоксетин (прозак) и производных гидроксифенилалифатических аминокислот: леводопа, метилдопа (метилдофа). Подлинность, показатели качества, методы анализа, применение, хранение.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. По предложенной формуле лекарственного вещества приведите: международное непатентованное название, латинское название, рациональное название, описание, растворимость.
2. Напишите химическую формулу лекарственного вещества, укажите функциональные группы и обоснуйте химические свойства, предложите возможные методы качественного и количественного анализа.
3. Как можно открыть ковалентно связанную серу тимололе?
4. Напишите нингидриновую реакцию и реакцию с 4-нитробензоилхлоридом для леводопы и метилдопы.
5. Напишите реакцию окисления по пирокатехиновому кольцу для леводопы и метилдопы.
6. Напишите реакцию комплексообразования для атенолола, попранолола и тимолола. По каким функциональным группам идет эта реакция?
7. Напишите качественную реакцию на малеат-ион в тимололе.
8. Кислотно-основние титрование в неводных средах. Количественное определение пропранолола, атенолола, леводопы, метилдопы. Напишите химизм, укажите особенности, индикатор, напишите расчетные формулы содержания ЛВ (%) и титра, укажите фактор эквивалентности, эквивалент.
9. Метод Кьельдаля. Количественное определение леводопы, метилдопы. Напишите химизм, укажите особенности, индикатор, напишите расчетные формулы содержания ЛВ (%) и титра, укажите фактор эквивалентности, эквивалент.
10. Титрование по Серенсену. Количественное определение леводопы, метилдопы. Напишите химизм, укажите особенности, индикатор, напишите расчетные формулы содержания ЛВ (%) и титра, укажите фактор эквивалентности, эквивалент.
11. Укажите условия хранения ЛВ в соответствии с его физико-химическими свойствами и его применение.

**Ситуационные задачи**

(в тетради для записей на занятиях)

**№1.**

В отдел контроля качества фармацевтического предприятия поступила на анализ субстанция эпинефрина гидротартрата. Проведено испытание по показателю «Удельное вращение». Обоснуйте применение данного испытания для контроля качества субстанции.

Рассчитайте удельное вращение эпинефрина гидротартрата, если угол вращения 2,0% раствора (после осаждения и высушивания) в 0,5 М растворе хлористоводородной кислоты в кювете длиной 20 см равен −1,75°. Сделайте вывод о качестве субстанции, если согласно НД удельное вращение эпинефрина гидротартрата должно быть от −48 до −54° в пересчете на сухое вещество. Потеря в массе при высушивании составляет 0,4%.

Объясните, для чего проводится осаждение основания эпинефрина гидротартрата по следующей методике: 5 г субстанции растворяют в 50 мл натрия метабисульфита раствора 0,5 % и прибавляют аммиака раствор до щелочной реакции по лакмусу. Смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 15 мин и фильтруют через стеклянный фильтр. Осадок промывают тремя порциями по 10 мл метанола и высушивают при 80 °С.

**№2.**

В отдел контроля качества фармацевтического предприятия поступила на анализ субстанция верапамила гидрохлорида. Определите содержание верапамила гидрохлорида (Х, %) в фармацевтической субстанции, если методом высокоэффективной жидкостной хроматографии получены следующие данные для испытуемого раствора: ширина пика на половине высоты – 2,15 мин; высота пика - 3,15; навеска – 0,0998 г; потеря в массе при высушивании – 0,2%.

Результаты хроматографирования стандартного раствора: ширина пика на половине высоты – 2,40 мин; высота пика - 3,40; навеска – 0,1046 г; содержание основного вещества – 99,99%.

Cделайте вывод о качестве субстанции по показателю «Количественное определение», если по ФС содержание верапамила гидрохлорида в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0% и не более 102,0%.

**№3.**

В центр контроля качества лекарственных средств поступила на анализ фармацевтическая субстанция фенотерола. Проведено испытание по показателю «Количественное определение» по следующей методике: 0,6022 г субстанции растворили в 50 мл воды, прибавили 5,0 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата (К=1,0150) и 2,0 мл железа(III) аммония сульфата раствор 10%. Полученный раствор оттитровали 0,1 М раствором аммония тиоцианата (К=0,9930) до появления оранжевого окрашивания. Расход титранта составил 9,90 мл, потеря в массе при высушивании − 0,1%.

Напишите реакции, рассчитайте содержание фенотерола (Х, %) и сделайте вывод о качестве субстанции, если согласно НД содержание фенотерола в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0% и не более 101,0%. Молярная масса фенотерола C17H21NO4·HBr – 384,26 г/моль.

**№4.**

В отдел контроля качества фармацевтического предприятия поступили на анализ таблетки пропранолола гидрохлорида, 40 мг. Определите содержание пропранолола гидрохлорида (Х, %) в таблетках, если оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца пропранолола гидрохлорида относительно раствора сравнения (этанол 96%) на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 290 нм в кювете с толщиной слоя 1 см составила 0,404 и 0,420, соответственно.

*Приготовление испытуемого раствора.* 0,0989 г порошка растертых таблеток пропранолола гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл этанола 96 %, перемешивают до полного растворения и доводят объем тем же растворителем до метки, раствор фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 5,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора этанолом 96 % до метки.

*Приготовление стандартного раствора.* 0,0508 г стандартного образца пропранолола гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл этанола 96 %, перемешивают до полного растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора этанолом 96 % до метки.

Cделайте вывод о качестве таблеток «Пропранолол, 40 мг» по показателю «Количественное определение», если по НД содержание C16H21NO2·HCl должно быть не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества пропранолола гидрохлорида. Содержание пропранолола гидрохлорида в стандартном образце составляет 99,98%, средняя масса одной таблетки пропранолола − 0,2012 г.

Рассчитайте НДО в содержании пропранолола гидрохлорида в мг в соответствии с НД.

**№5.**

При определении потери в массе при высушивании атенолола масса пустого бюкса составила 8,4400 г; масса бюкса с веществом до высушивания – 9,4588 г, после высушивания: 1-е взвешивание – 9,4575 г, 2-е взвешивание – 9,4569 г, 3-е взвешивание – 9,4567 г.

Рассчитайте потерю в массе при высушивании атенолола (%). Соответствует ли она требованиям НД, если должно быть не более 0,5%? Достаточно ли высушено вещество?

**№6.**

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



Назовите эту субстанцию, охарактеризуйте ее физические свойства. При оценке качества данной субстанции по показателю «Потеря в массе при высушивании» провизор-аналитик 0,9976 г субстанции поместила в предварительно взвешенный бюкс (11,9312 г) и сушила при 103 ºС в течение 2 часов, открытый бюкс вместе с крышкой поместила в эксикатор для охлаждения на 30 мин, затем закрыла крышкой и взвесила. Масса бюкса с веществом составила 12,9240 г. Далее поместила в сушильный шкаф еще на один час, затем охладила в эксикаторе в течение 30 мин, закрыла крышкой и взвесила. Масса бюкса с веществом составила 12,9233 г.

Оцените действия провизора-аналитика. Отвечает ли требованиям нормативной документации данная субстанция? Можно ли говорить о достоверности результатов?

*Методика нормативной документации по показателю «Потеря в массе при высушивании».*

Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре от 100 до 105 ºС до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5%.

**№7.**

В испытательный центр для оценки качества поступила фармацевтическая субстанция следующей химической структуры:



Назовите эту субстанцию, приведите описание, растворимость. При оценке качества данной субстанции показатель «Прозрачность и цветность» не отвечал требованиям ФС. Дайте обоснование причинам изменения его качества по данному показателю.

**№8.**

В контрольно-аналитическую лабораторию поступили на анализ фармацевтические субстанции эпинефрин (адреналина гидротартрат) и норэпинефрин (норадреналина гидротартрат). Какую химическую реакцию нужно провести, чтобы отличить их друг от друга. Приведите химизм реакции.

**№9.**

В отдел контроля качества фармацевтического предприятия поступила на анализ фармацевтическая субстанция, имеющая следующую химическую структуру:



Назовите эту субстанцию, приведите описание, растворимость. Поясните возможность использования показателя «УФ-спектр» вещества для предварительного заключения о подлинности указанной субстанции.

**№10.**

В испытательный центр для оценки качества по показателю «Количественное определение» поступила фармацевтическая субстанция – верапамил. Напишите структурную формулу этой субстанции. Поясните возможность количественного определения методом неводного титрования. Напишите уравнения реакций. Сделайте вывод о качестве фармацевтической субстанции, если на титрование 0,4023 г субстанции в смеси уксусной кислоты безводной и уксусного ангидрида затратилось 8,08 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты (К=1,0140). При проведении контрольного опыта израсходовалость 0,04 мл титранта. (М.М. верапамила 491,1 г/моль; потеря в массе при высушивании − 0,3%). Содержание верапамила в субстанции должно быть не менее 99,0% в пересчете на сухое вещество).

**№11.**

В центр контроля качества лекарственных средств поступила фармацевтическая субстанция – изопреналин. Провизор-аналитик отобрала пробу и поместила ее в банку прозрачного стекла, закрыла крышкой и оставила банку в комнате с влажностью воздуха 58%. Через несколько дней провизор-аналитик провела испытание субстанции по показателю «Описание» и обнаружила наличие розоватого оттенка. Сделав вывод о несоответствии субстанции требованиям НД по показателю «Описание», провизар-аналитик выдала производителю отрицательное заключение.

Поясните действия провизора-аналитика. Приведите химическую формулу и охарактеризуйте внешний вид изопреналина. Дайте обоснование причинам изменения качества по данному показателю в соответствии с химическими свойствами. В каких условиях хранят изопреналин?

**№12.**

В центр контроля качества лекарственных средств на испытание по показателю «Количественное определение» поступала фармацевтическая субстанция – эфедрин. Для проведения испытания провизор-аналитик навеску 0,1124 г субстанции (молярная масса 201,70) растворила при нагревании в 10 мл ледяной уксусной кислоты, после охлаждения добавила нейтрализованного раствора ацетата окисной ртути, добавила индикатор – кристаллический фиолетовый и оттитровала 0,1 М раствором хлорной кислоты с поправочным коэффициентом 1,0110. Рассчитайте содержание эфедрина (%) в субстанции в пересчете на сухое вещество, если на титрование затратилось 5,46 мл хлорной кислоты, потеря в массе при высушивании составила 0,4%. Сделайте вывод о качестве фармацевтической субстанции эфедрина, содержание которого должно находиться в пределах от 99,0% до 100,5% в пересчете на сухое вещество.

**№13.**

Написать реакции неводного титрования и расчётные формулы количественного определения:

1. атенолола в уксусной кислоте безводной, параллельно контрольный опыт

2. эпинефрина гидротартрата в уксусной кислоте безводной, параллельно контрольный опыт

**Практическая работа**

(в тетради для лабораторных работ)

Откройте <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> ГФ XIV, том 3, ФС «Верапамила гидрохлорид».

Проведите испытание (опишите ваши действия) по показателям: описание, растворимость, подлинность (спектрофотометрия), потеря в массе при высушивании.

Опишите ваши действия – значит нужно пользоваться такими выражениями:

беру (сколько?)…г (мл), наливаю (куда?) (в какие пробирки/колбы?)(как много?), смотрю (как?), при получении такого-то результата делаю такое-то заключение и т.д.

Если написано: приготовить, например, 0,005% раствор, значит нужно писать: беру ….г, помещаю…., довожу до метки,….. мл переношу (чем?)…..(куда?), (что делаю) и т.д.